

-
-
-

ANESTETICI LOCALI, CANALI IONICI E BLOCCO DELLA CONDUZIONE NERVOSA

www.fisiokinesiterapia.biz

ANESTETICI LOCALI

- Gruppo di farmaci che, **applicati localmente** sul tessuto nervoso in concentrazioni appropriate, **bloccano** la conduzione nervosa.
- Agiscono in ogni parte del Sistema Nervoso, e su ogni tipo di fibra nervosa.
- Possono causare sia paralisi sensoria sia motoria locale.
- La loro azione è REVERSIBILE

-
-
-

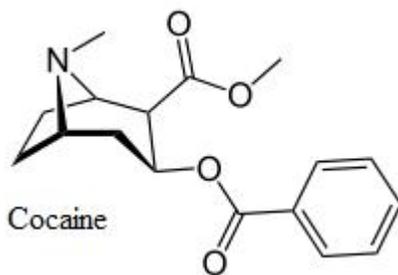
IL DOLORE: UN'ESPERIENZA INTOLLERABILE



theVoiceofReason.com

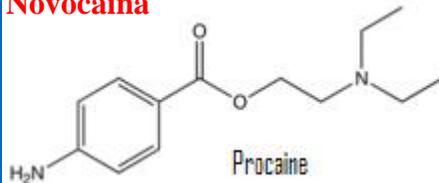
EVOLUZIONE DEGLI ANESTETICI LOCALI

1884

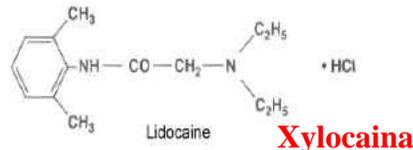


Novocaina

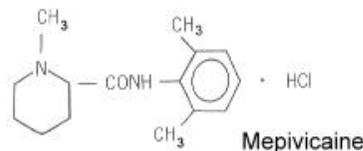
1905



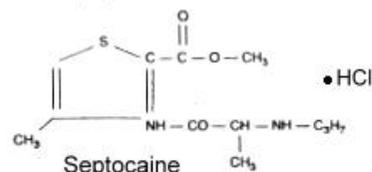
1948



1957

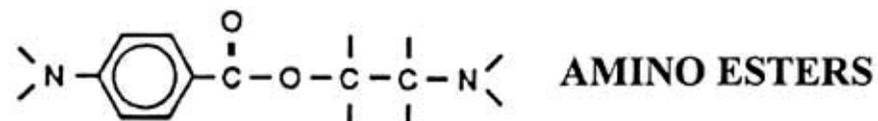


1976



CHEMICAL STRUCTURE OF LOCAL ANESTHETICS

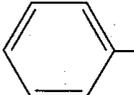
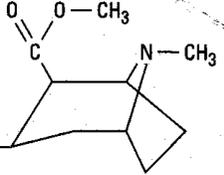
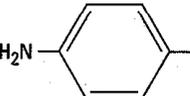
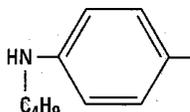
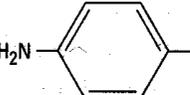
Aromatic lipophilic portion - Intermediate chain - Amine hydrophilic portion



Dal metabolismo degli esteri si forma l'acido paraminobenzoico, causa di ipersensibilità agli AL

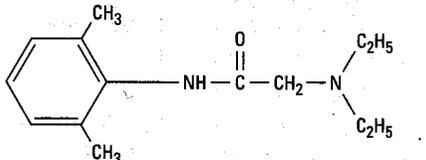
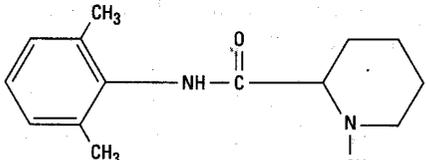
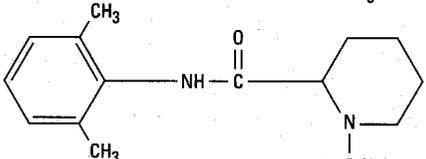
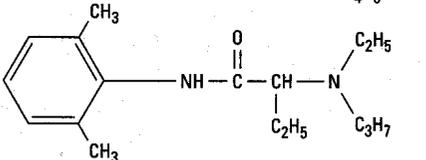
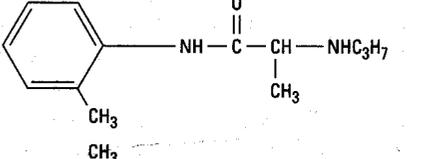
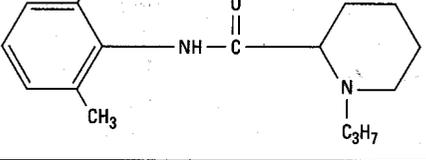
ESTERI

Tabella 26-1. Struttura e proprietà di alcuni anestetici locali di tipo estere od amidico¹

	Gruppo lipofilo	Catena intermedia	Sostituti aminici	Potenza (Procaina = 1)	Durata di azione
Cocaina		$\text{C}(=\text{O})-\text{O}$		2	Media
Procaina		$\text{C}(=\text{O})-\text{O}$	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$	1	Breve
Tetracaina		$\text{C}(=\text{O})-\text{O}$	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2$	16	Lunga
Benzocaina		$\text{C}(=\text{O})-\text{O}$	$-\text{CH}_2-\text{CH}_3$	Uso topico di superficie esclusivo	

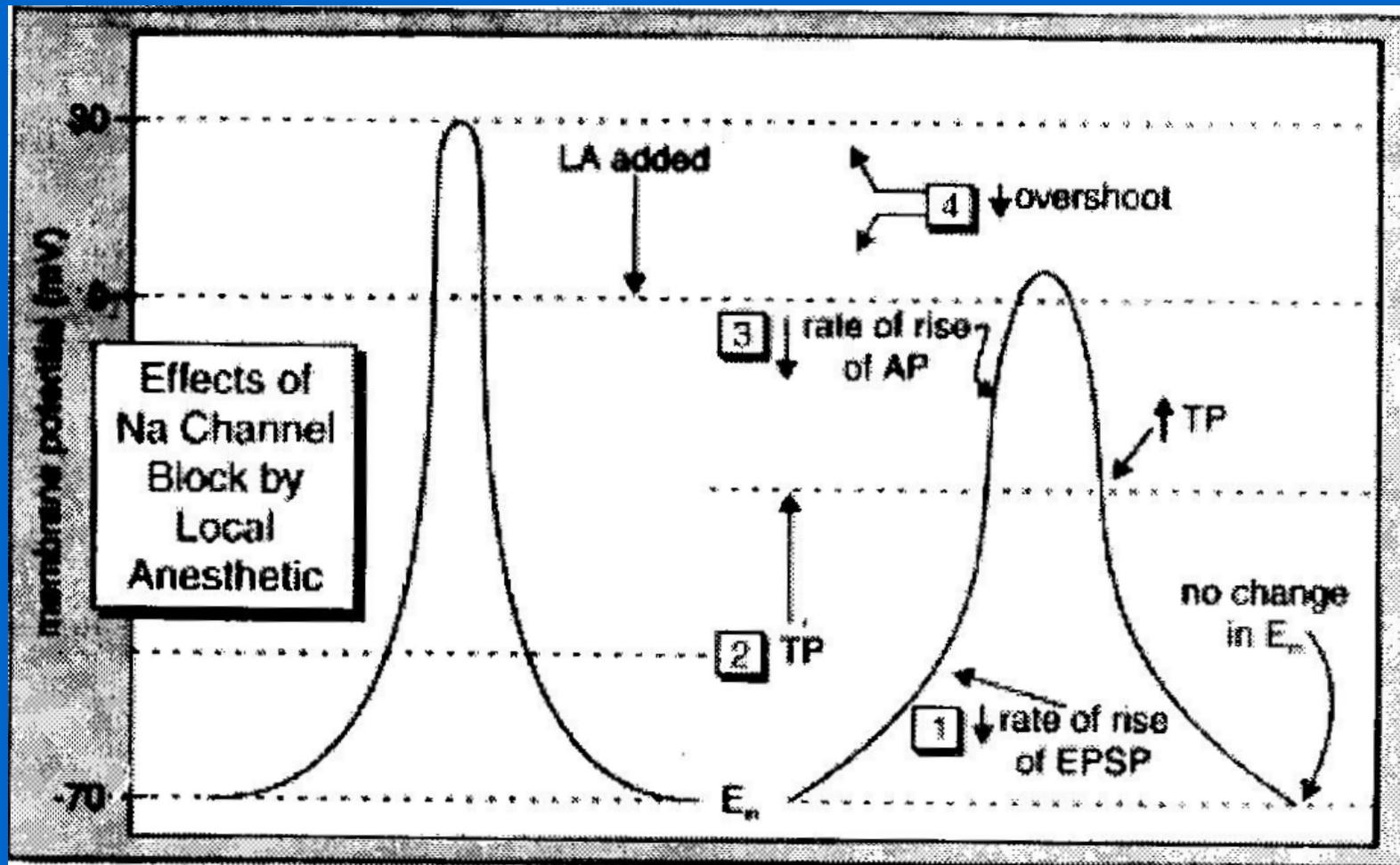
Gli esteri sono degradati principalmente dalle pseudocolinesterasi plasmatiche

AMIDI

Amidi				
Lidocaina		4	Media	
Mepivacaina		2	Media	
Bupivacaina		16	Lunga	
Etidocaina		16	Lunga	
Prilocaina		3	Media	
Ropivacaina		16	Lunga	

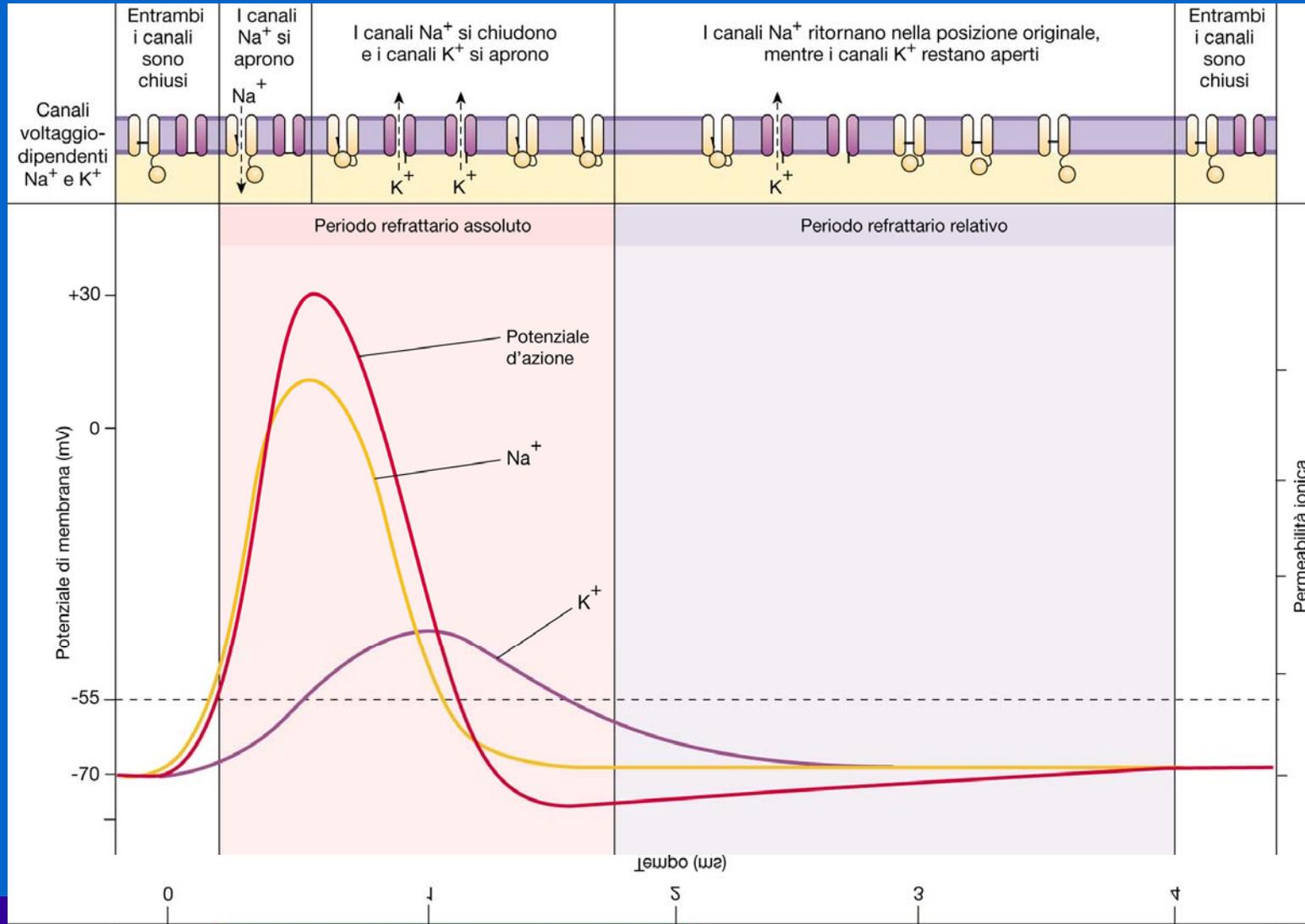
La degradazione delle amidi avviene principalmente a livello epatico

EFFETTO DEGLI AL SUL POTENZIALE D'AZIONE

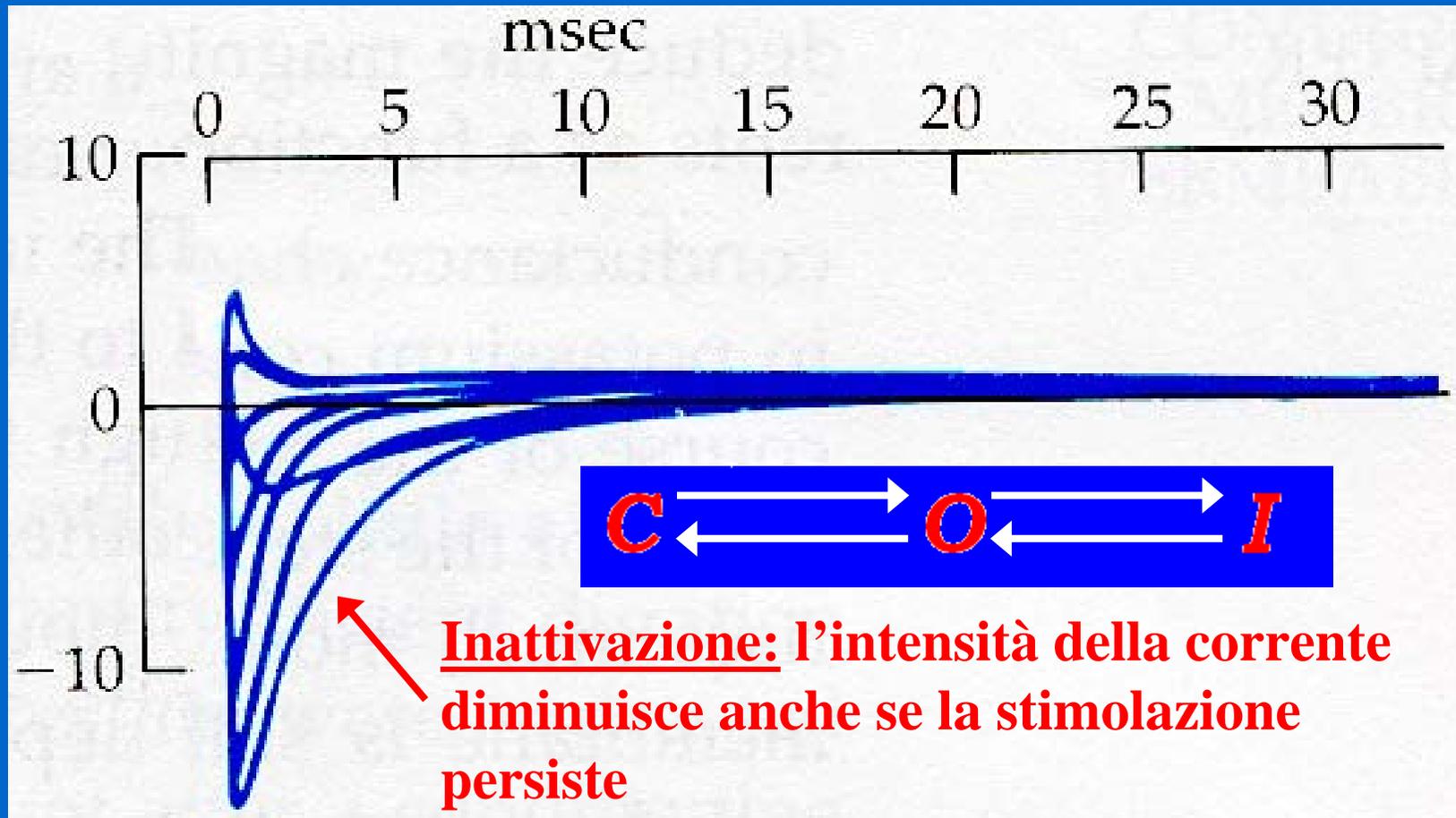


Gli anestetici locali riducono l'ampiezza del potenziale d'azione

BASI IONICHE DEL POTENZIALE D'AZIONE

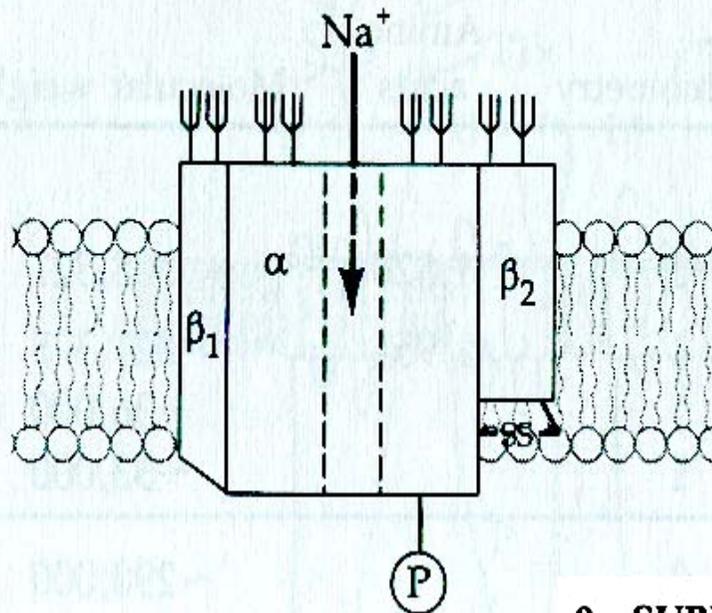


ATTIVAZIONE E INATTIVAZIONE DELLA CORRENTE



STRUTTURA CANALI SODIO DIPENDENTI DAL VOLTAGGIO

(A) Na CHANNEL



Nei canali del sodio si possono identificare dal punto di vista funzionale:

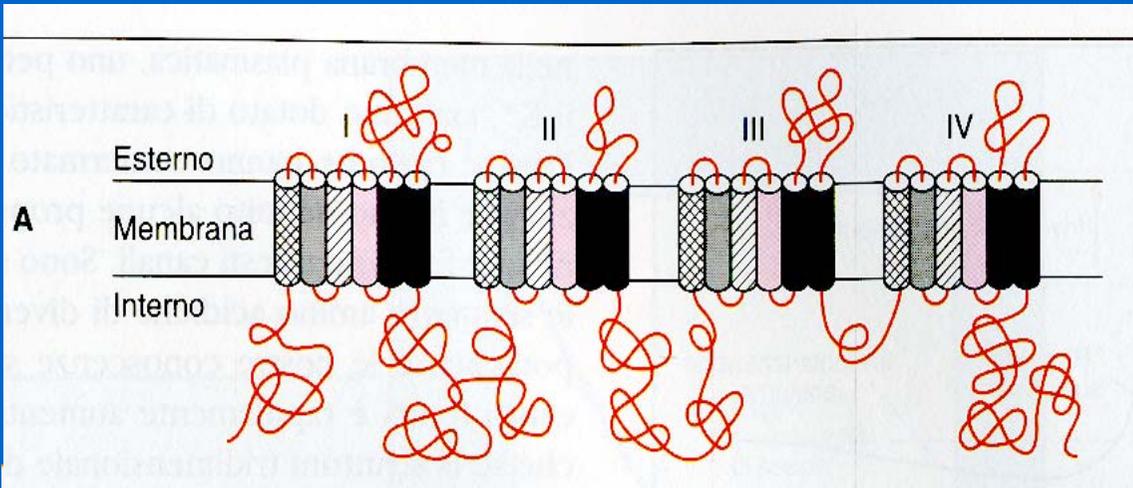
1) un sensore di voltaggio (gate attivazione/inattivazione)

2) un filtro di selettività (poro). Sia il poro che il filtro di selettività sono localizzati sulla subunità α

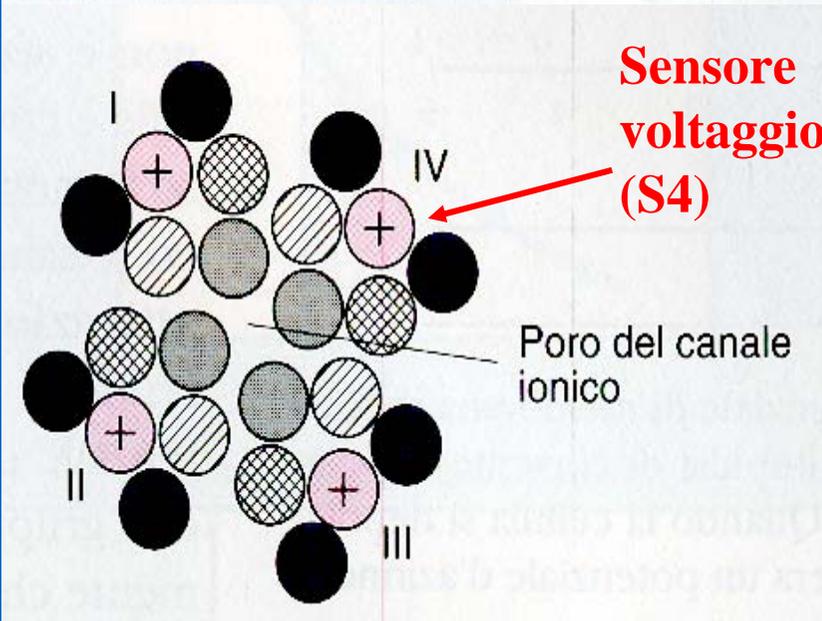
9 SUBUNITS OF Na CHANNELS

Inventory of identified protein subunits, showing for each whether it is known to be a transmembrane protein, glycosylated (ψ), linked to another subunit by disulfide bonds (—SS—), or phosphorylated (P). All subunit contacts are based on biochemical data, but the arrangement of subunits is otherwise hypothetical. [Modified from Catterall, 1988.]

STRUTTURA SUBUNITA' a CANALI SODIO



La subunità α dei canali del sodio é formata da un'unica catena polipeptidica, in cui si individuano quattro domini (I-IV).



In ogni dominio troviamo 6 segmenti transmembrana (S1-S6). S4 si ritiene formi il sensore del voltaggio. Nel linker S5-S6 si trova la regione che va a costituire il poro del canale, con il filtro di selettività.

-
-
-

MECCANISMO D'AZIONE DEGLI ANESTETICI LOCALI

- Il recettore per gli anestetici locali è all'interno del canale

www.fisiokinesiterapia.biz

LA STRUTTURA DEL RECETTORE PER GLI AL

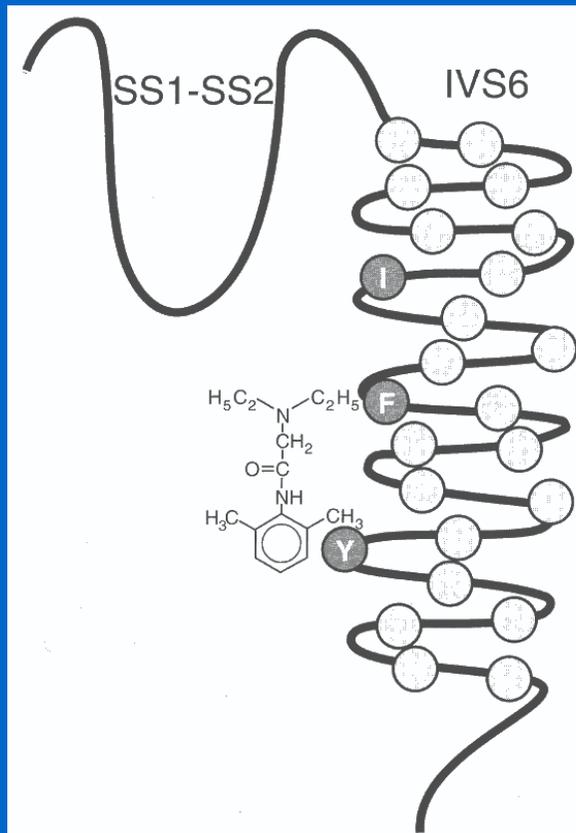


Figura 15.3 Recettore degli anestetici locali.

Il segmento transmembrana S6 all'interno del IV dominio (IVS6) è illustrato come α -elica assieme agli adiacenti segmenti brevi SS1 e SS2 che contribuiscono alla formazione della parte extracellulare del poro. Ogni cerchio rappresenta un residuo aminoacidico nel segmento IVS6. Nella figura, i tre residui critici per la formazione del sito di legame per l'anestetico locale sono quelli con le lettere I, F e Y. L'anestetico locale lidocaina è mostrato ancorato a due di questi residui costituiti dalla fenilalanina (F) in posizione 1764 e dalla tirosina (Y) in posizione 1771. Il terzo residuo ombreggiato è l'isoleucina (I) in posizione 1760. La sostituzione in questa posizione con un residuo di minori dimensioni, quali l'alanina tramite mutagenesi localizzata, permette agli anestetici locali di raggiungere il sito recettoriale dall'esterno delle membrane. Si pensa quindi che questo residuo formi la parte più esterna del sito recettoriale (vedi Ragsdale et al., 1994).

-
-
-

PROPRIETA' DEL BLOCCO

- **La latenza del blocco dipende dal pH**
- **L'entità del blocco dipende dall'uso**
- **L'entità del blocco dipende dalla frequenza dei
potenziali d'azione**

GLI ANESTETICI LOCALI SONO BASI DEBOLI



$$\log \frac{[\text{RN}]}{[\text{RNH}^+]} = \text{pH} - \text{pK}$$

L'elevazione del pH determina un aumento della forma base libera (RN)



Diffusible Form



Active Form



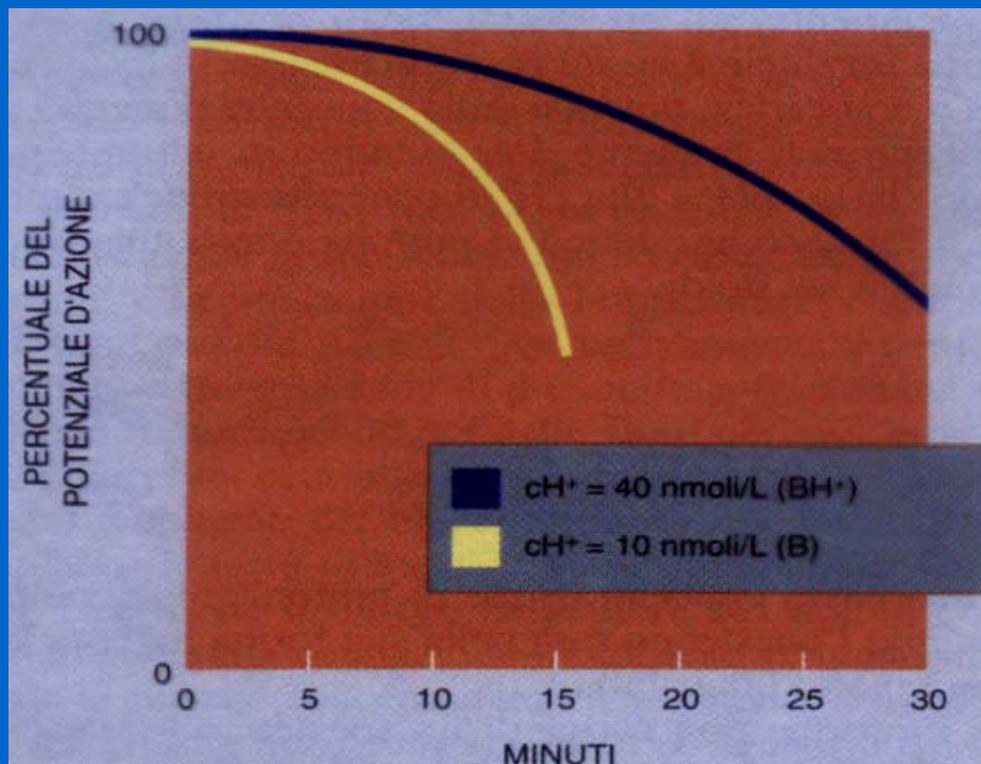
Più è grande K, maggiore è il tempo necessario per raggiungere una concentrazione interna efficace di RNH^+

•
•
•

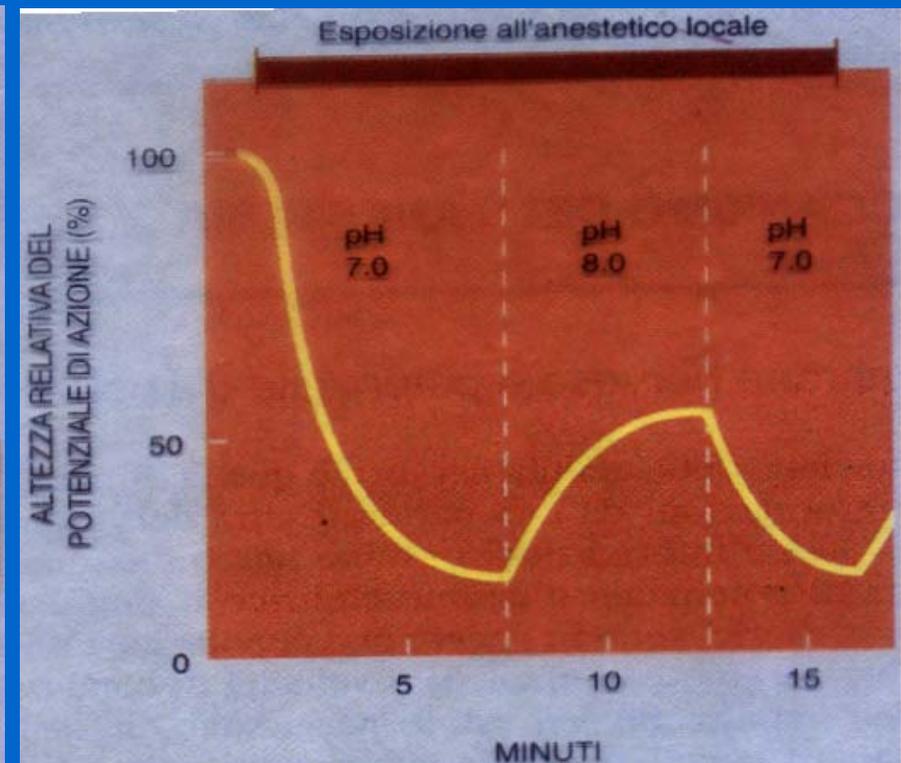
RELAZIONE TRA TEMPO DI INDUZIONE E pK

	pK_a	% RN at PH 7.4	Onset in minutes
Mepivacaine	7.6	40	2 to 4
Etidocaine	7.7	33	2 to 4
Articaine	7.8	29	2 to 4
Lidocaine	7.9	25	2 to 4
Prilocaine	7.9	25	2 to 4
Bupivacaine	8.1	18	5 to 8
Procaine	9.1	2	14 to 18

EFFETTO DEL pH SU LATENZA ED EFFICACIA



L'aumento del pH riduce la latenza dell'effetto anestetico



L'aumento del pH riduce l'efficacia dell'anestetico

GLI ANESTETICI LOCALI: BLOCCO USO-DIPENDENTE

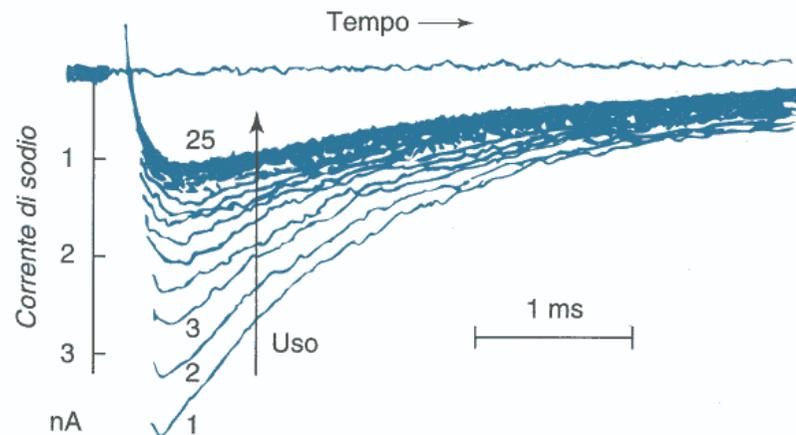
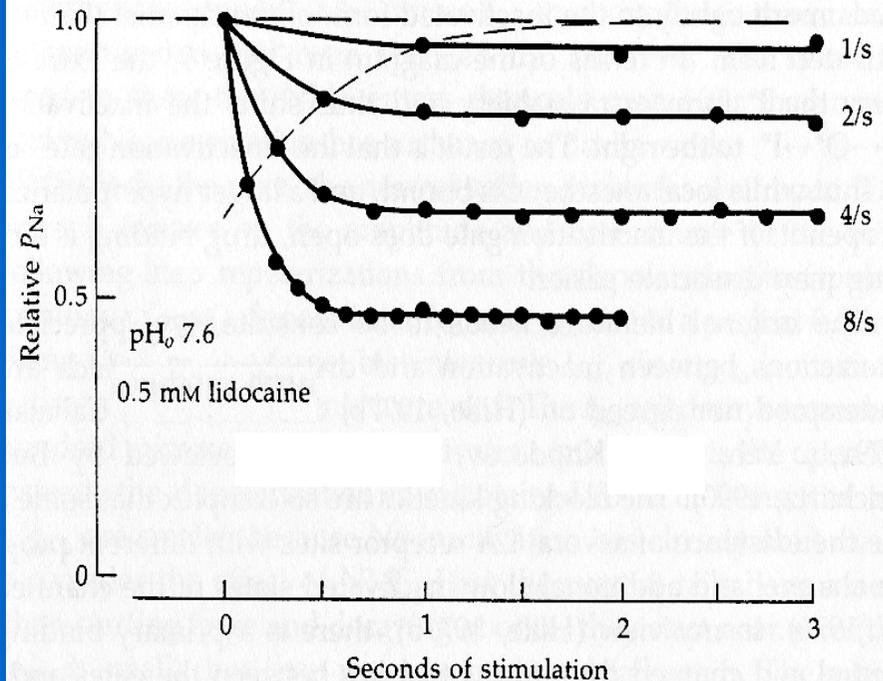


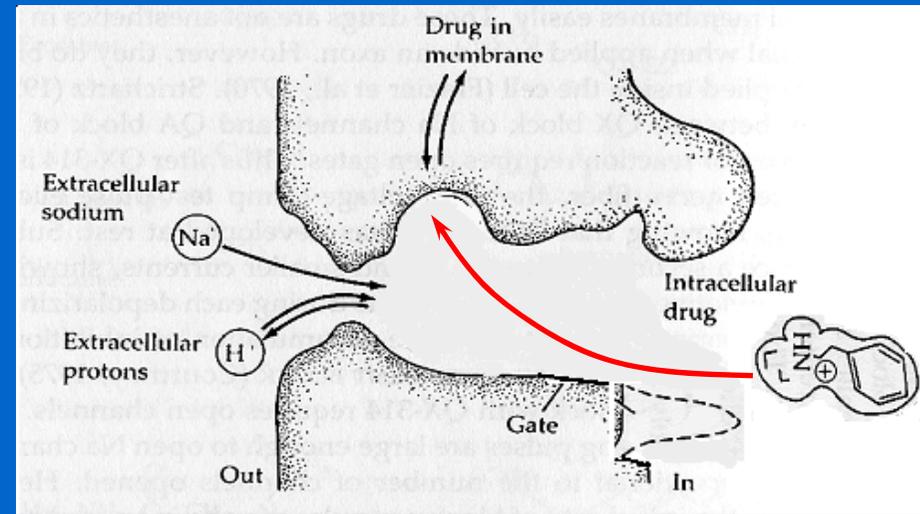
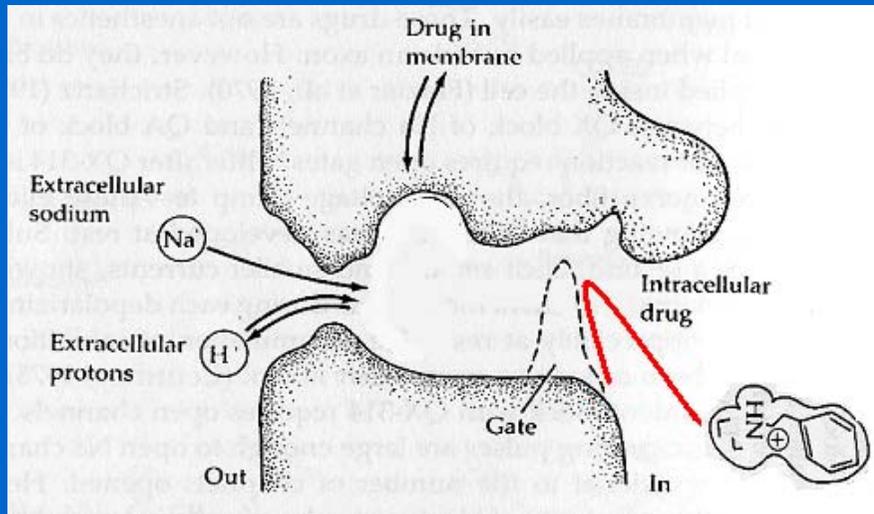
Figura 26-1. Effetto della stimolazione ripetitiva sul blocco della corrente del sodio determinato da un anestetico locale a livello di un asse mielinizzato. Nella figura sono riportate le correnti del sodio risultanti dall'applicazione di una serie di 25 stimolazioni. Da notare come la corrente prodotta dalle stimolazioni si riduca rapidamente dal primo al venticinquesimo stimolo. Il lungo periodo di riposo dopo la serie di stimolazioni è caratterizzato da risoluzione del blocco anestetico, il quale può tuttavia essere ripristinato da una serie successiva di stimolazioni. nA = nanoampères (Parzialmente modificata e riprodotta, previo consenso, da: KR Courtney: *Mechanism of frequency-dependent inhibition of sodium currents in frog myelinated nerve by the lidocaine derivative GEA.* J Pharmacol Exp Ther 1975; 195:225).



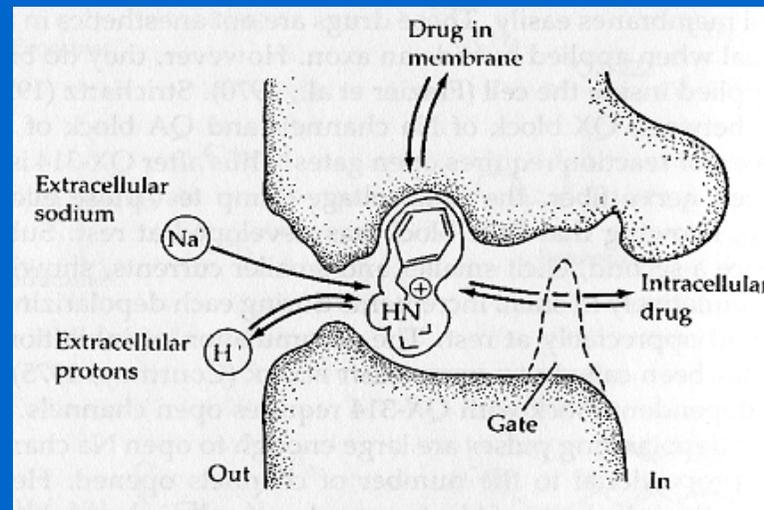
10 USE-DEPENDENT BLOCK WITH LIDOCAINE

Enhancement of anesthetic action by repetitive depolarizing pulses to -20 mV in a frog node of Ranvier equilibrated with 0.5 mM lidocaine, $\text{pH} = 7.6$. Accumulation of block from pulse to pulse is frequency dependent. Points are normalized relative to the already reduced P_{Na} of the fiber in lidocaine. The dashed line represents the deduced time course of recovery from the extra block that is induced by the first depolarizing pulse. $T = 10^\circ\text{C}$. [From Hille, Courtney, and Dum, 1975].

BLOCCO USO-DIPENDENTE

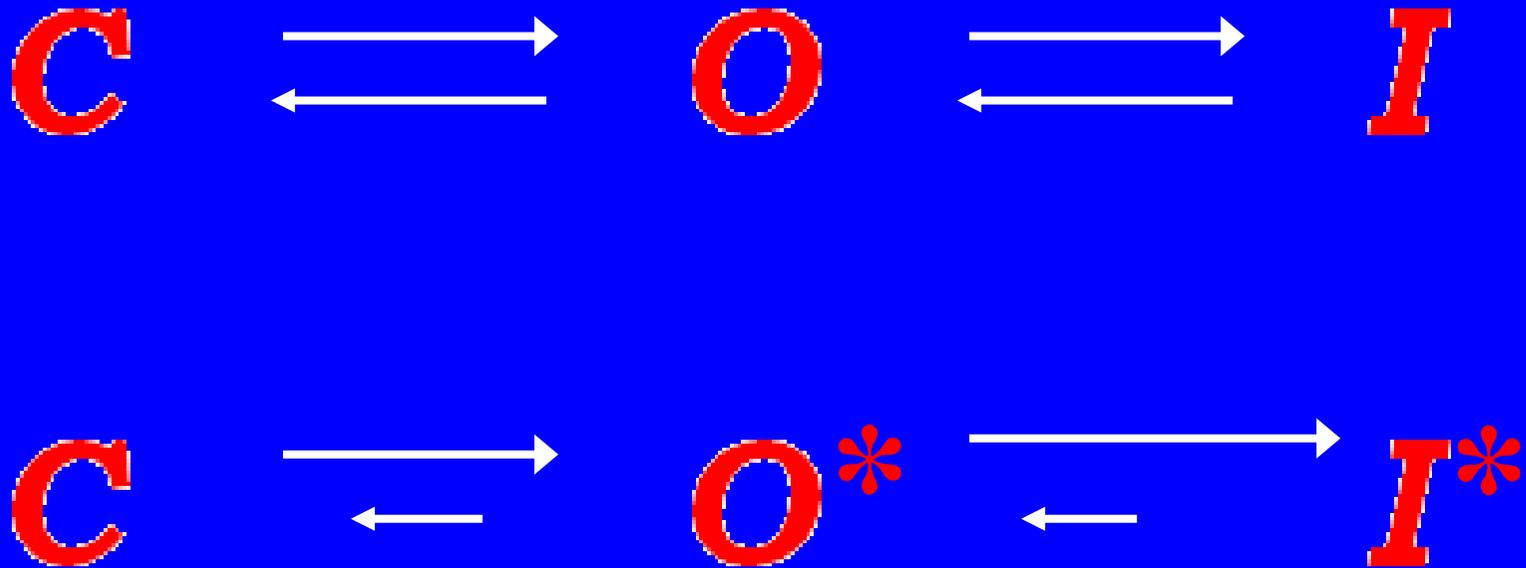


Il recettore per la forma protonata degli AL è all'interno del canale.



La forma protonata degli AL può accedere al suo recettore solo quando il canale è aperto.

DIPENDENZA DEL BLOCCO DALLA FREQUENZA

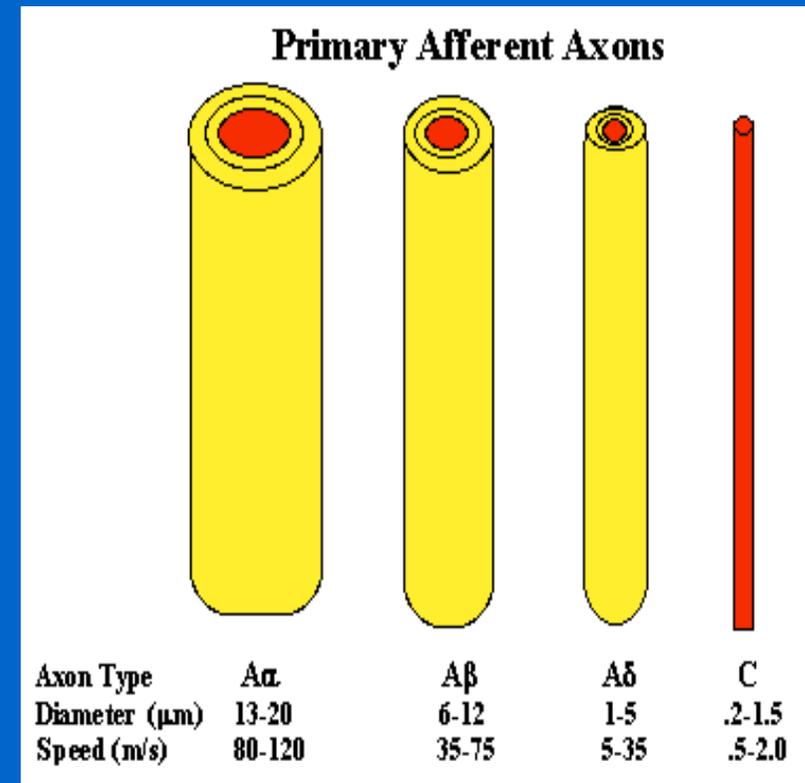
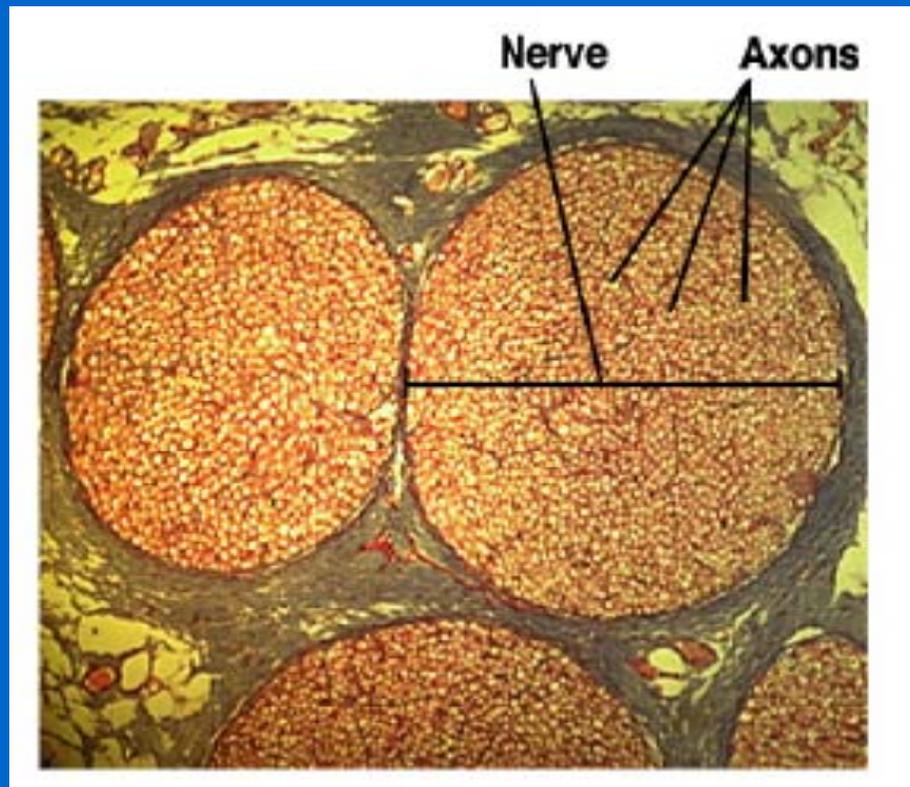


Gli anestetici locali stabilizzano lo stato inattivato: il recupero dall'inattivazione è più lento. Più elevata è la frequenza di scarica maggiore è la frazione di canali che divengono inattivati e l'entità del blocco cresce.

SELETTIVITA' DEGLI ANESTETICI LOCALI

- **La maggior parte degli anestetici locali agiscono preferenzialmente sulle fibre di piccolo diametro dotate di scarsa o nulla mielinizzazione**
- **La selettività del blocco non dipende dalle caratteristiche del recettore**

DIAMETRO E VELOCITA' DI CONDUZIONE



Gli assoni contenuti in un nervo possono essere classificati sia in base al diametro che alla velocità di conduzione

CARATTERISTICHE DELLE FIBRE E SENSIBILITA' AL BLOCCO

Tabella 26-2. Sensibilità al blocco anestetico delle fibre nervose in funzione del calibro

Tipo di fibra	Funzione	Diametro (μm)	Mielinizzazione	Velocità di conduzione (m/sec)	Sensibilità al blocco
Tipo A					
Alfa	Propriocettiva, motrice	12-20	Notevole	70-120	+
Beta	Tattile, pressoria	5-12	Notevole	30-70	++
Gamma	Fusi muscolari	3-6	Notevole	15-30	++
Delta	Dolorifica, termica	2-5	Notevole	12-30	+++
Tipo B	Autonoma pregangliare	< 3	Scarsa	3-15	++++
Tipo C					
Radice dorsale	Dolorifica	0,4-1,2	Assente	0,5-2,3	++++
Simpatica	Postgangliare	0,2-1,3	Assente	0,7-2,3	++++

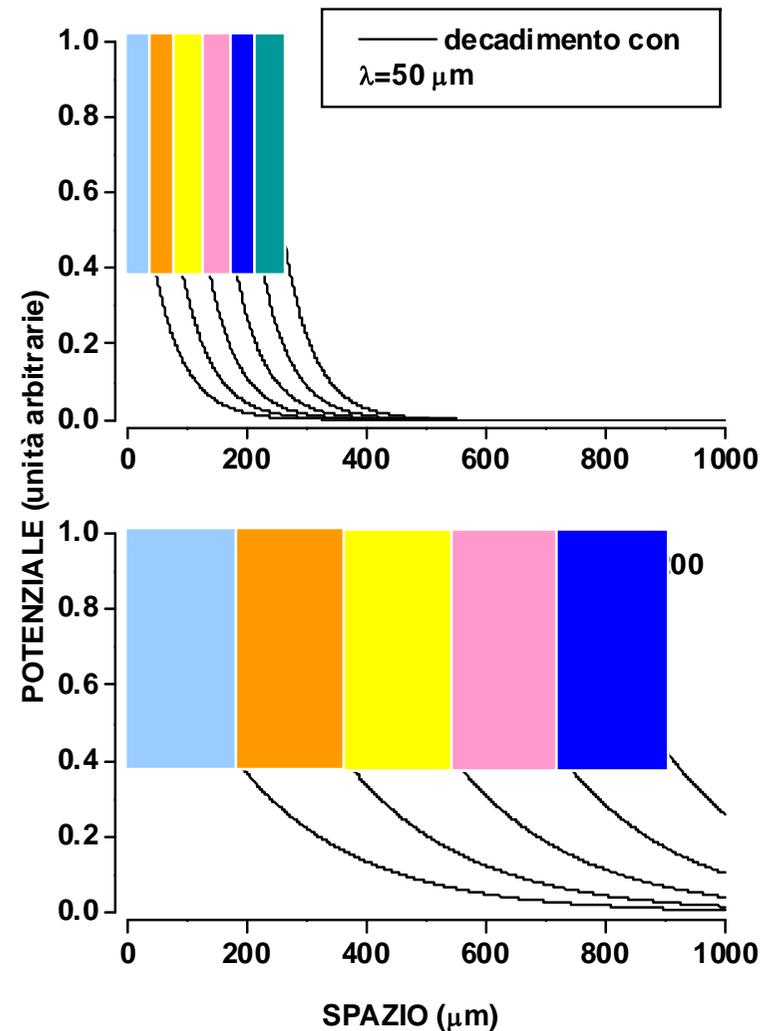
Le piccole fibre non mielinizzate (fibre C) o scarsamente mielinizzate (fibre B) sono le più sensibili al blocco da parte degli AL

COSTANTE DI SPAZIO E VELOCITA' DI CONDUZIONE

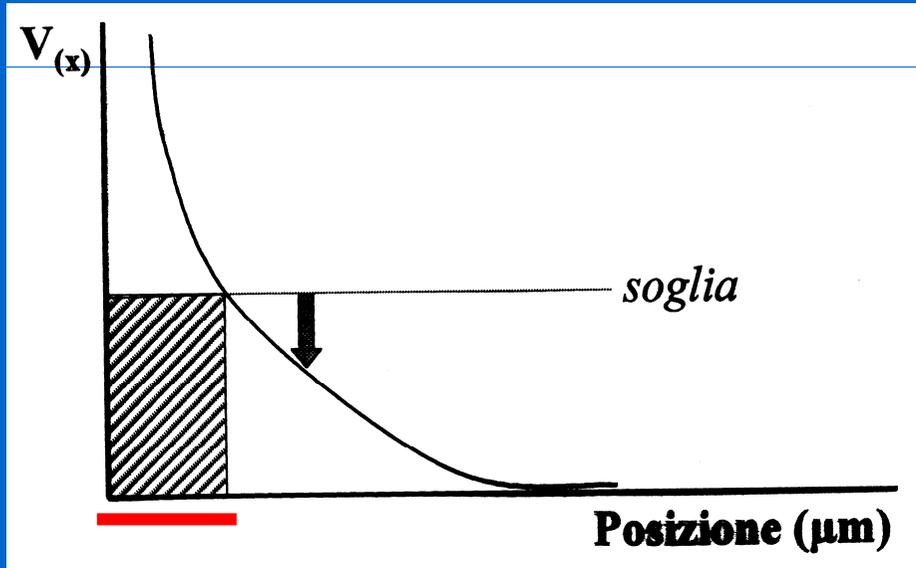
La costante di spazio dipende dal raggio (r) della fibra:

$$\lambda \propto \sqrt{\frac{r}{2}}$$

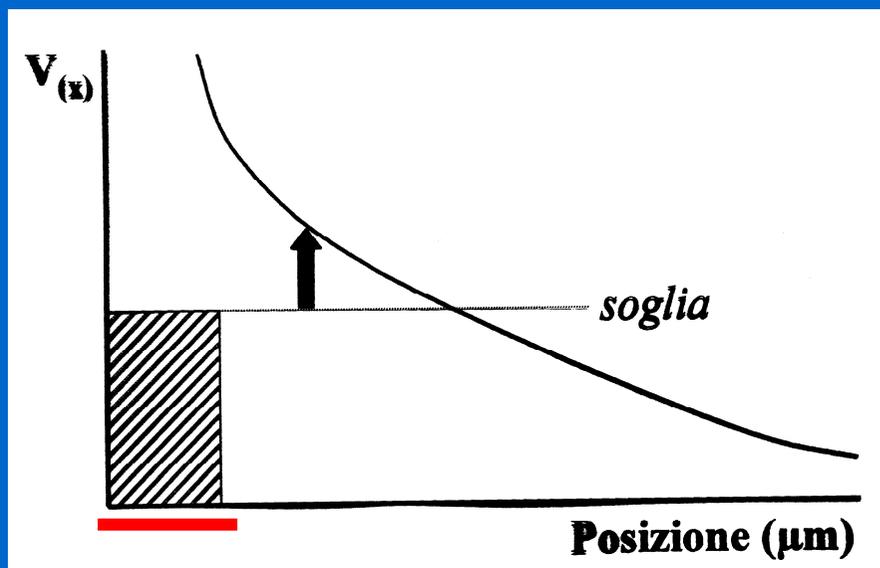
La costante di spazio è la "larghezza del passo" con cui procede il potenziale d'azione lungo una fibra. Più largo il passo, minore il tempo necessario per percorrere un dato cammino.



COSTANTE DI SPAZIO E SENSIBILITA' AL BLOCCO

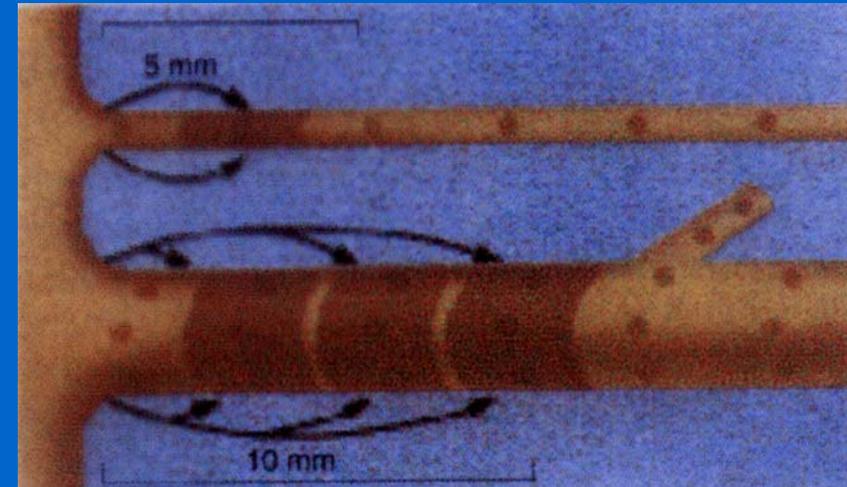
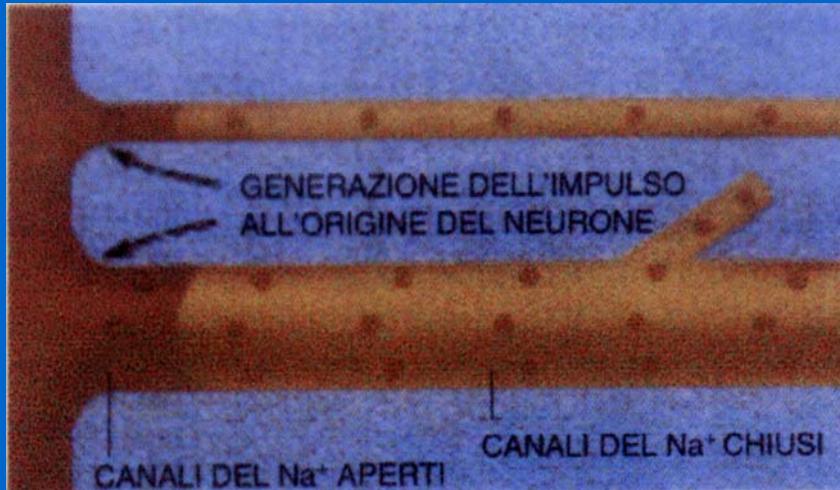


Costante di spazio piccola: oltre la zona di blocco il potenziale è sotto la soglia e la propagazione si interrompe



Costante di spazio grande: oltre la zona di blocco il potenziale è sopra la soglia e si ha propagazione

ANESTETICI LOCALI E PROPAGAZIONE NERVOSA



PROTEINE PLASMATICHE E DURATA DELL'ANESTESIA

TABELLA 24-1 Proprietà fisiche, potenza, e durata d'azione di quattro anestetici locali rappresentativi.

Farmaco	$P_{o/a}$ *	Potenza relativa	Legame alle proteine† plasmatiche	pK_A	Ionizzata/ Non ionizzata a pH 7.4	Durata (minuti)‡
Procaina	1	1	5	8,9	32/1	16
Lidocaina	4	4	55	7,9	3/1	16
Tetracaina	80	16	75	8,5	13/1	130
Bupivacaina	130	16	90	8,1	4/1	125

* $P_{o/a}$ coefficiente di partizione olio/acqua del farmaco

† Legame alle proteine plasmatiche come percentuale del farmaco totale nel plasma.

‡ Durata dell'anestesia a dosi equipotenti

La durata dell'azione anestetica dipende dal legame con le proteine plasmatiche: maggiore è il legame minore la degradazione plasmatica (esteri) o epatica (amidi).

pK e solubilità influenzano la rapidità della comparsa dell'azione anestetica più che la sua durata

-
-
-

INFILTRAZIONE LOCALE (ANESTESIA LOCALE)

- Nell'infiltrazione locale le terminazioni nervose nella cute e nei tessuti sottocutanei sono bloccati in seguito al contatto con un'anestetico locale iniettato nel tessuto. L'infiltrazione locale è usata principalmente per procedure chirurgiche che coinvolgono superfici limitate (per esempio, dare dei punti di sutura).

-
-
-

USO TOPICO

- Il blocco per uso topico si ottiene applicando l'agente anestetico alla mucosa bloccandone in tal modo i terminali nervosi. E' spesso utilizzato per gli esami del tratto respiratorio. Altre applicazioni sono l'anestesia corneale, della mucosa orale e cutanea. Nelle applicazioni topiche l'anestetico è spesso utilizzato senza adrenalina.

-
-
-

BLOCCO DI UN TRONCO NERVOSO

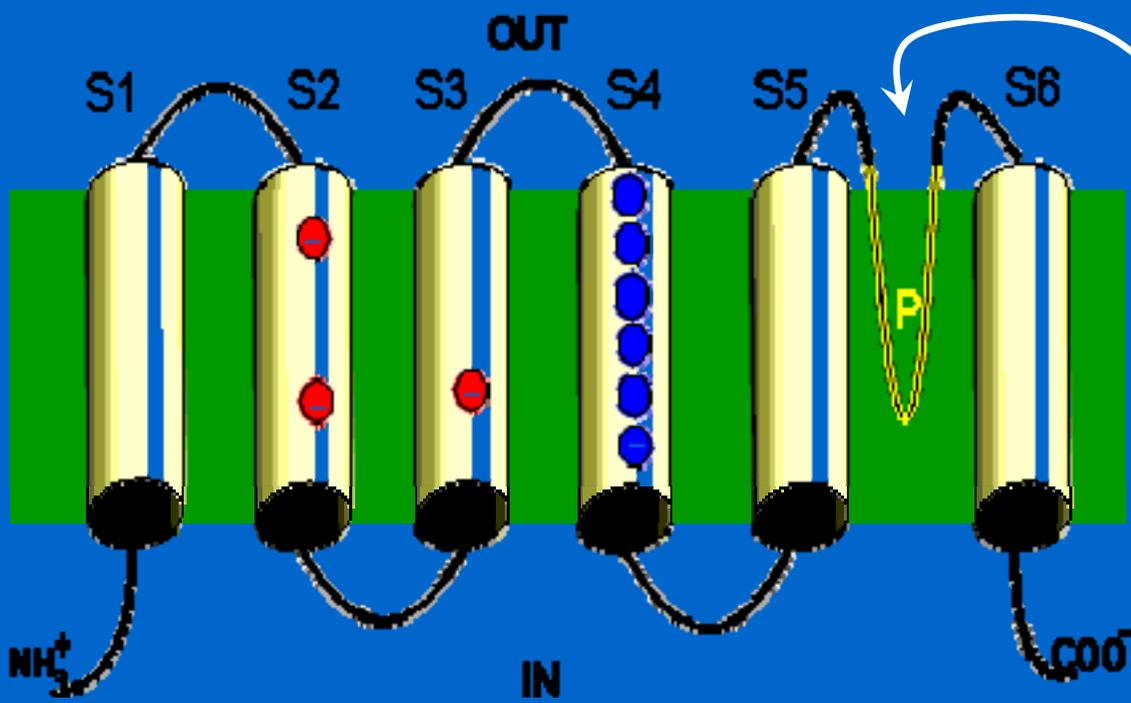
- L'anestetico locale viene iniettato in prossimità di un nervo che trasporta l'informazione nocicettiva dall'area interessata. Per questa modalità vengono generalmente utilizzate delle soluzioni dotate di maggiore concentrazione.

-
-
-

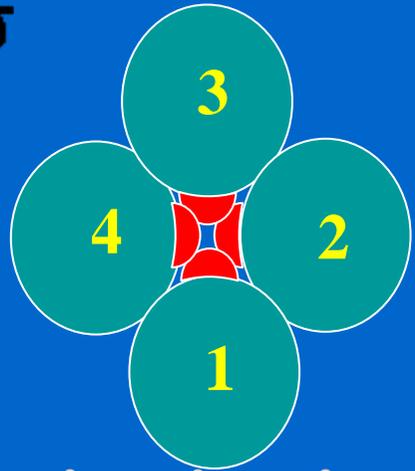
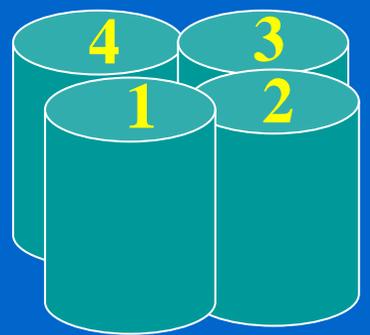
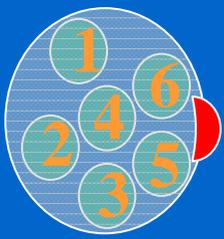
CONCLUSIONI

- **Gli AL bloccano la propagazione dei PA**
- **Gli AL bloccano preferenzialmente i piccoli assoni non mielinizzati**
- **La forma ionizzata degli AL si lega preferenzialmente ai canali del sodio aperti ed inattivati**
- **Le modalità di interazione degli AL con il canale spiegano la dipendenza dell'azione dal pH**
- **Le modalità di interazione degli AL con il canale spiegano la dipendenza dell'azione dall'uso e dalla frequenza**
- **La durata dell'effetto anestetico dipende dal legame con le proteine plasmatiche**

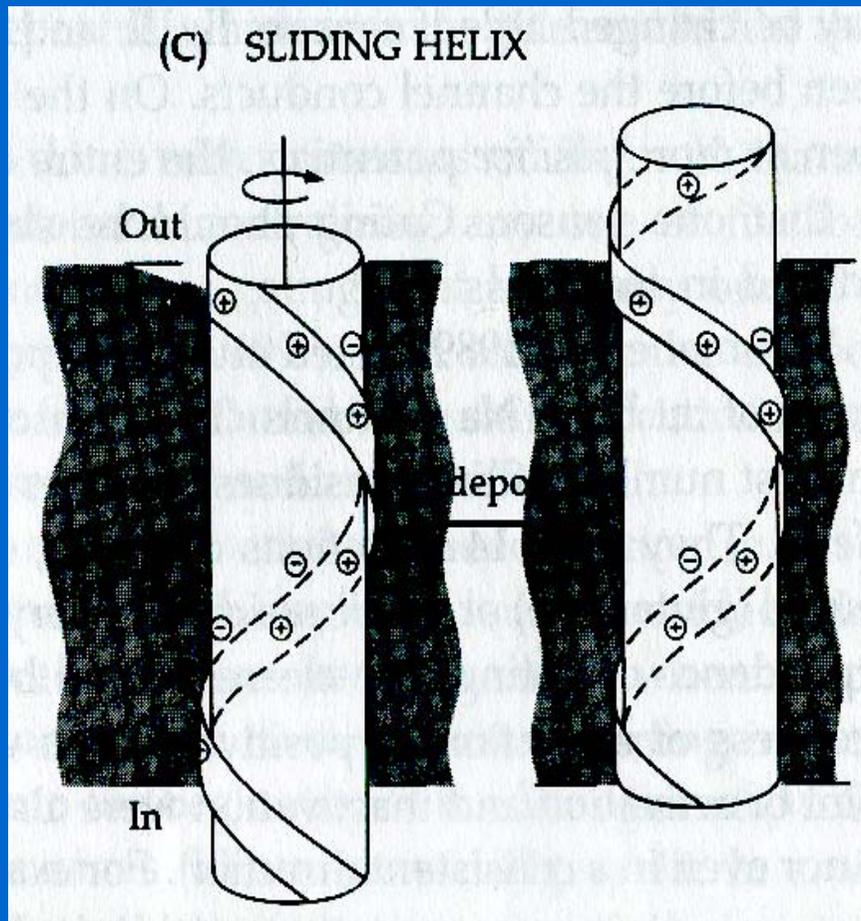
CANALI DIPENDENTI DAL VOLTAGGIO



Filtro di selettività:
determina quali
ioni permeano

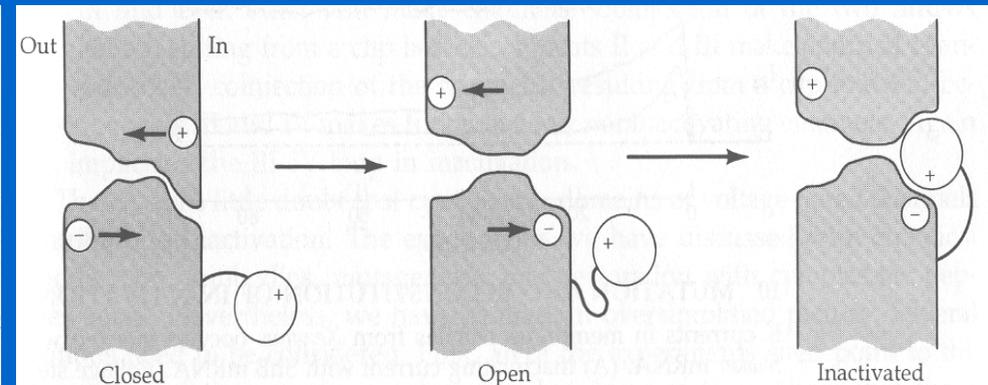
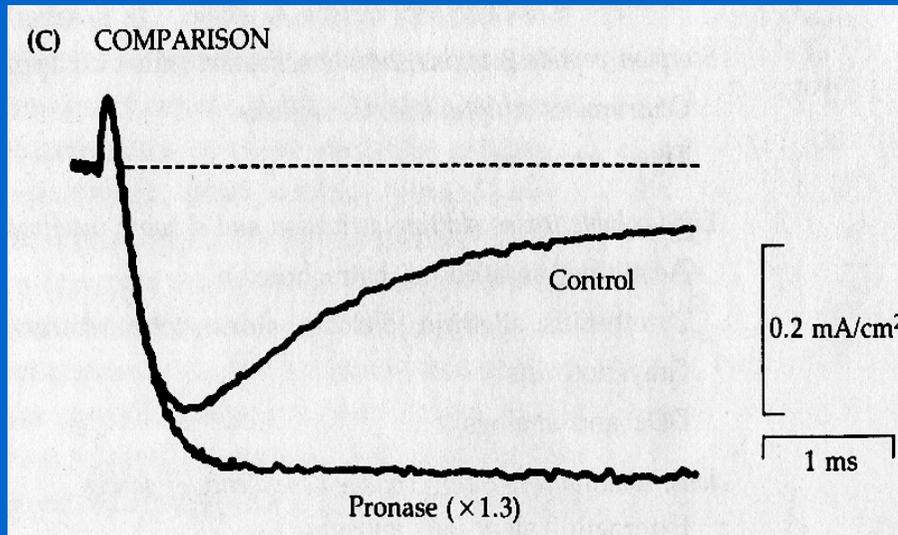


LA STRUTTURA DI S4



Il modello indica in maniera schematica il riorientamento delle cariche positive degli amminoacidi arginina e lisina del segmento S4 in risposta alle variazioni di potenziale transmembrana. Questa variazione di conformazione della proteina determinano l'apertura del canale ed il passaggio degli ioni sodio.

INATTIVAZIONE: IL MODELLO DEL "BALL AND CHAIN"



9 BALL-AND-CHAIN MODEL OF INACTIVATION

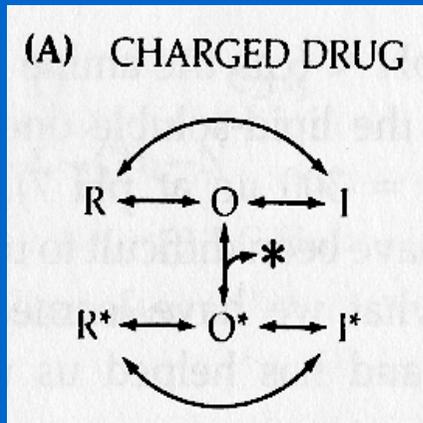
In this hypothesis, the inactivation gate of the Na channel hangs out into the cytoplasm. The activation of a channel is accompanied by gating-charge movement and also creates a "receptor" for the inactivation gate at the inner mouth of the pore. Subsequent binding of the inactivation gate to its receptor occludes the pore. [From Armstrong and Bezanilla, 1977.]

La pronasi abolisce l'inattivazione del canale senza modificare l'attivazione che dipende dal segmento S4 intramembrana e quindi non esposto alla pronasi.

Il modello di inattivazione tipo ball and chain indica che il meccanismo di inattivazione richiede l'integrità di una parte del canale localizzata nel citoplasma e quindi accessibile alla pronasi.

LA DURATA DEL BLOCCO DIPENDE DAL pH

(A) CHARGED DRUG



(B) NEUTRAL DRUG

