

# HELYI ÉRZÉSTELENÍTŐK

**DR. AL-KHRASANI MAHMOUD, Ph.D.**

Semmelweis Egyetem  
Farmakológiai és Farmakoterápiás Intézet

2019

# VEZÉRFONAL

- ❑ HATÁSMECHANIZMUS
- ❑ HATÁS-SZERKEZET ÖSSZEFÜGGÉS
- ❑ FARMAKOKINETIKAI TULAJDONSÁGOK
- ❑ KLINIKAI FELHASZNÁLÁS
- ❑ AZ ALKALMAZÁS FORMÁI
- ❑ NEMKÍVÁNATOS HATÁSOK

# HELYI ÉRZÉSTELENÍTŐK

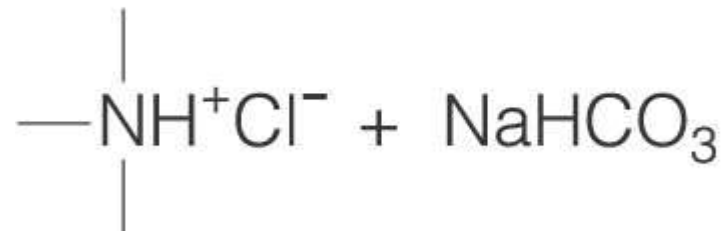
## Hatásmechanizmus

Reverzibilisen blokkolják a feszültségfüggő nátrium csatornákat.

Következmény: az akciós potenciál kialakulásának gátlása.

- Lokálisan alkalmazva gátolják a fájdalmat a kialakulás helyén, az ingerlékeny szövetek (gyakorlatban az idegrost) ingerületvezető képességének felfüggesztésével.

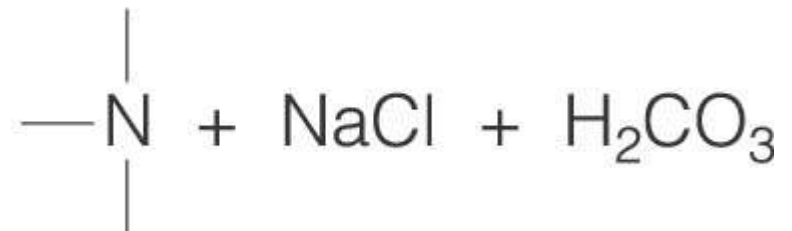
injekciós oldat



hidroklorid  
vízoldékony  
(disszociált)

pH = 4–6

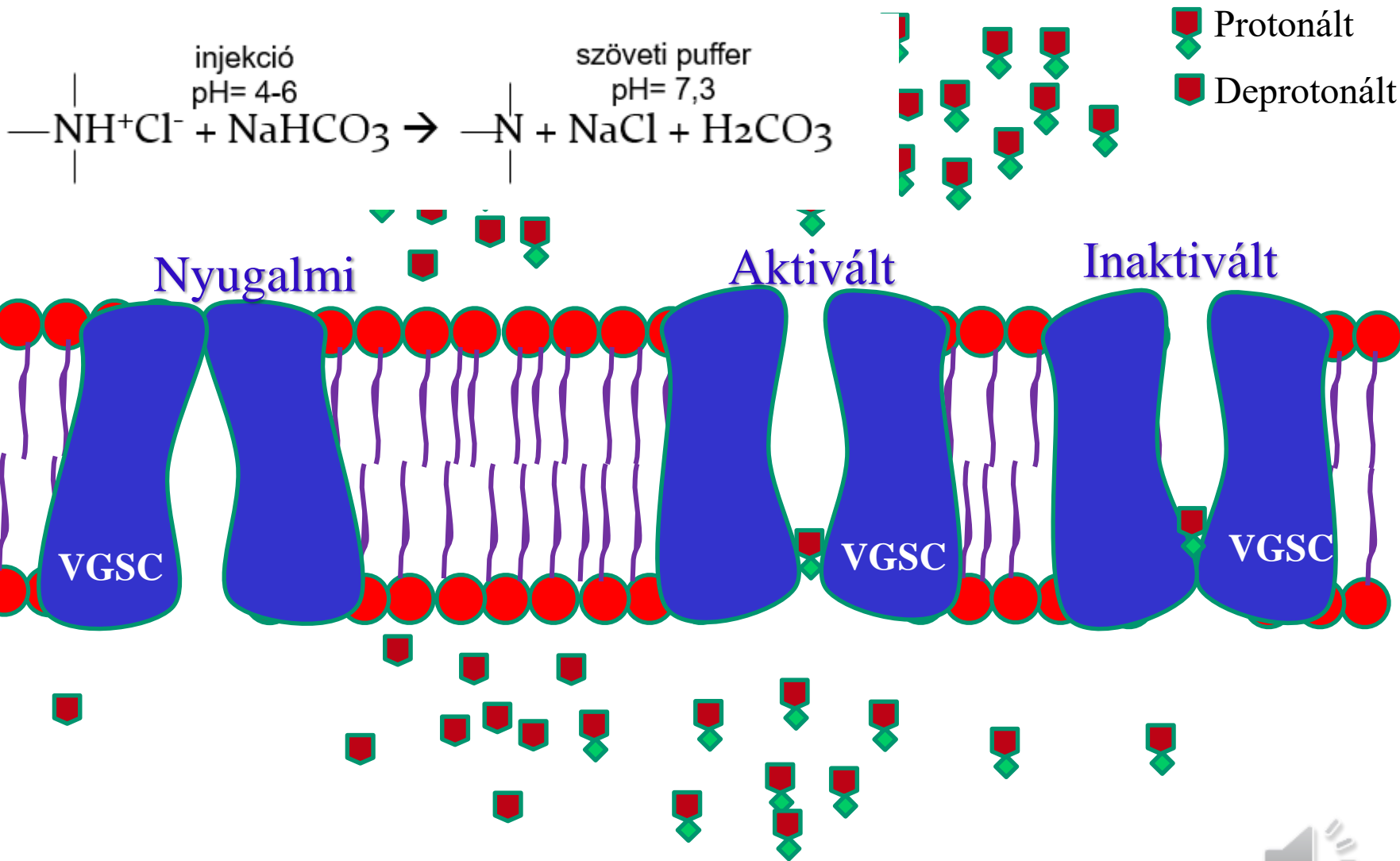
szövetek pufferhatása



szabad bázis  
lipoidoldékony  
(nem disszociált)

ph = 7,3

# HATÁSMECHANIZMUS



# HELYI ÉRZÉSTELÉNÍTŐK

**„Használat-függő” blokkoló (Frequency-dependent) hatás:**

- Minél több nyitott csatorna van, annál nagyobb lesz a hatás.

- **Nyitott** és az **inaktív** állapotú csatornákhöz **kötődnek**.

- Depolarizált idegek (szenzoros, A $\delta$  és C) érzékenyebbek

helyi érzéstelenítőkre, mint az alacsonyabb tüzelésű rostok (motoros)

**A hatás bekövetkezésének időbeni sorrendje**

fájdalom érző rost  $\rightarrow$  hideg é. r.  $\rightarrow$  meleg é. r.  $\rightarrow$  tapintás é. r.

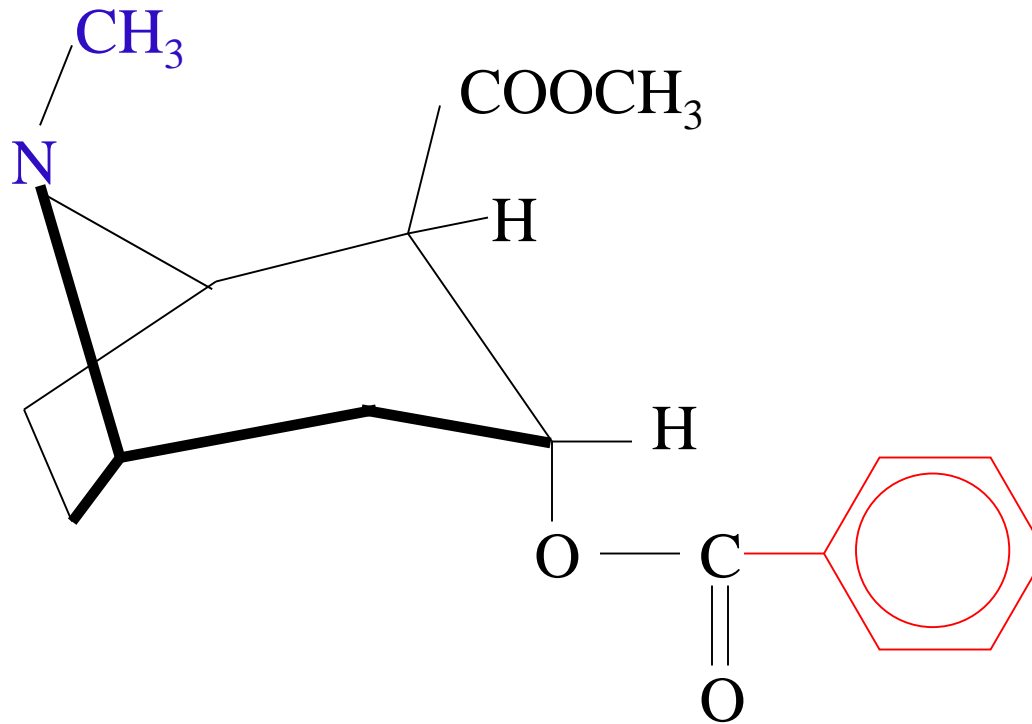
$\rightarrow$ nyomás é. r.  $\rightarrow$  mozgató r.

**A hatásuk függ:** ideg mérete, a myelin jelenléte és mennyisége, az ideg elhelyezkedése (az ideg kötegen belül vagy körül) .

## Az idegrostok mérete, és érzékenysége a helyi érzéstelenítők iránt

<b>Idegrost típusa</b>	<b>Funkció</b>	<b>Átmérő (μM)</b>	<b>Myelinizáltság</b>	<b>Vezetési sebesség (m/s)</b>	<b>Blokkolási érzékenység</b>
<b>Aα</b>	<b>Propriocepció, motoros</b>	<b>12-20</b>	Jelentős	<b>70-120</b>	<b>+</b>
<b>Aβ</b>	<b>Tapintás,nyomás</b>	<b>5-12</b>	Jelentős	<b>30-70</b>	<b>++</b>
<b>Aγ</b>	<b>Izomorsó</b>	<b>3-6</b>	Jelentős	<b>15-30</b>	<b>++</b>
<b>Delta</b>	<b>Fájdalom,hőmérséklet</b>	<b>2-5</b>	<b>Jelentős</b>	<b>12-30</b>	<b>+++</b>
<b>Type B</b>	<b>Autonóm preganglioáris</b>	<b>&lt; 3</b>	<b>Csekély</b>	<b>3-15</b>	<b>++++</b>
<b>Type C DRG</b>	<b>Fájdalom</b>	<b>0.4 -1.2</b>	Nincs	<b>0.5-2.3</b>	<b>++++</b>
<b>Szimpatikus (type C)</b>	<b>Postganglionáris</b>	<b>0.3-1.3</b>	<b>Nincs</b>	<b>0.7-2.3</b>	<b>++++</b>

# cocain



**Amin**  
**(hidrophil)**

**Intermedier lánc**

**Aromás csoport**  
**(lipophil.)**



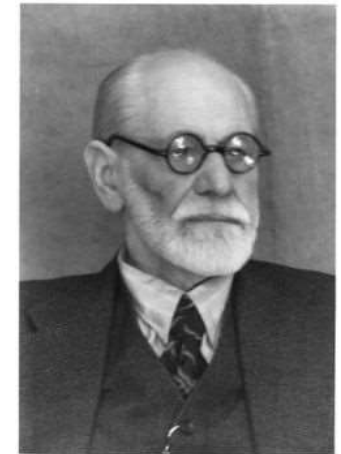
# Történelmi vonatkozások



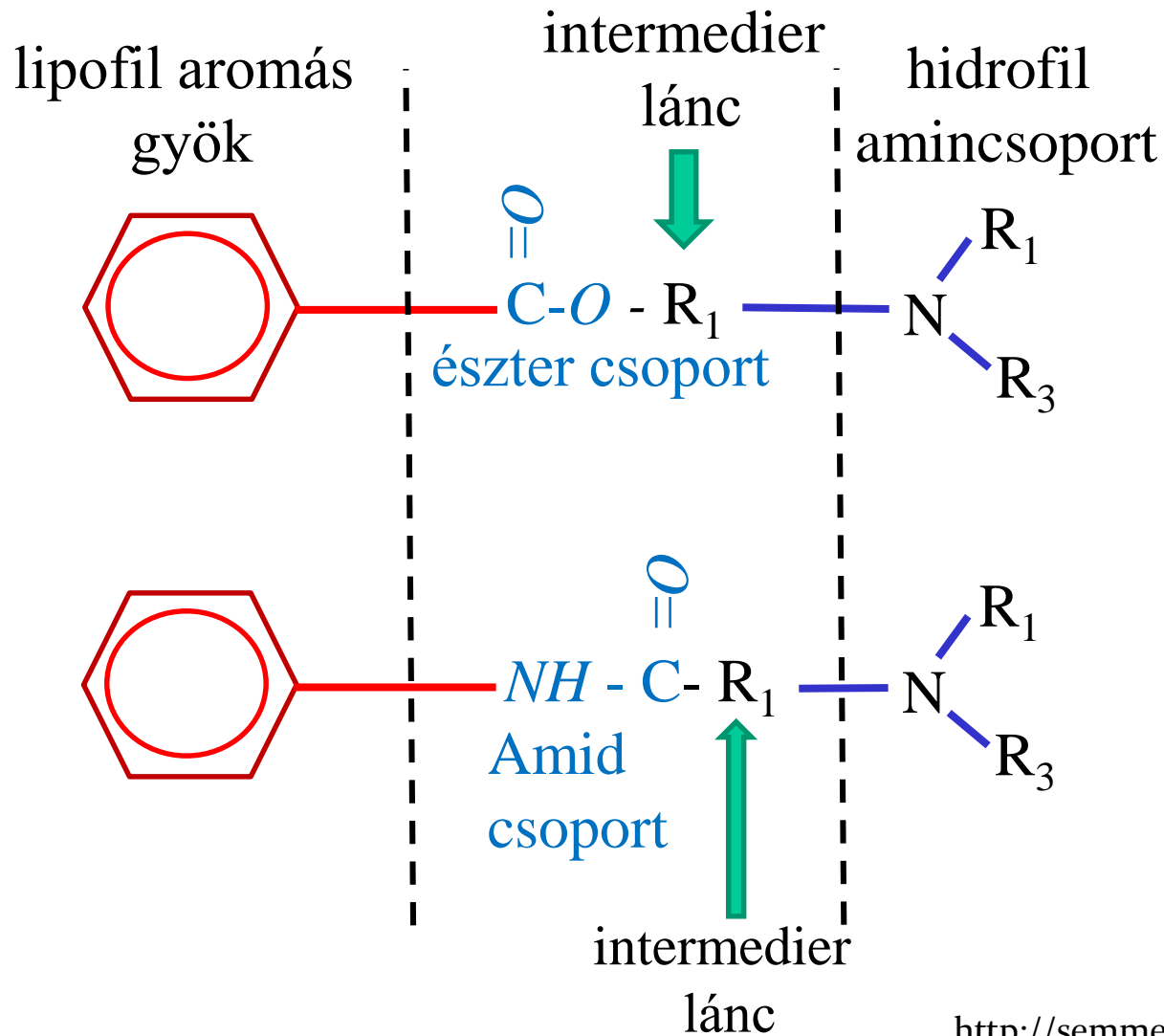
Erythroxyton coca cserje leveleiben: Természetes cocain



- 1860: cocain előállítása (Niemann)
- 1879: cocain helyi érzéstelenítő (Anrep)
- 1884: Carl Koller – Sigmund Freud tanácsát követve – kimutatta a corneára kifejtett hatását
- 1905: Procain (Einhorn)
- 1948: Lidocain (Löfgren & Lundqvist)
- 1957 Mepivacain
- 1963 Bupivacain (Marcaine)
- 1972 Etidocain
- ...



# Helyi érzéstelenítők Hatás-Szerkezet Összefüggés

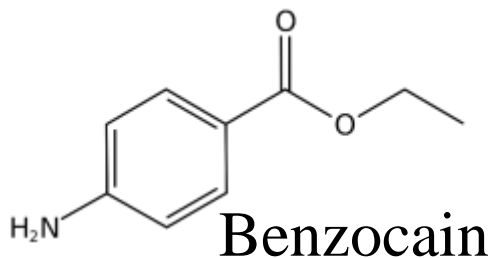


# Észter-típusú helyi érzéstelenítők

Procain = 1

	pKa	Hatásbeállása	Potency	Hatástartama
Benzocain	<b>3.5</b>	Csak felületre*		
Procain	<b>9</b>	lassú	1	Rövid (6 perc)
Cocain	<b>8.7</b>	lassú	2	Közepes
2-chloroprocaïn	<b>9.3</b>	gyors	2	Rövid
Tetracain	<b>8.6</b>	lassú	16	Hosszú

\* Vízben nem oldható



# Amid-típusú helyi érzéstelenítők

	pK <sub>a</sub>	Hatásbeállása	Potency Procain=1	Hatás tartama
Lidocain	7.7	gyors	4	közepes
Mepivacain	7.9	gyors	2	közepes
Bupivacain	8.1	lassú	16	Hosszú*
Levobupivacain	8.1	lassú	14	Hosszú#
Ropivacain	8.1	lassú	10	Hosszú
Etidocain	7.9	gyors	16	Hosszú <sup>+</sup>
Articain tiofen gyűrű+ észter	7.8	gyors	10	közepes
Prilocain	7.9	gyors	3	közepes

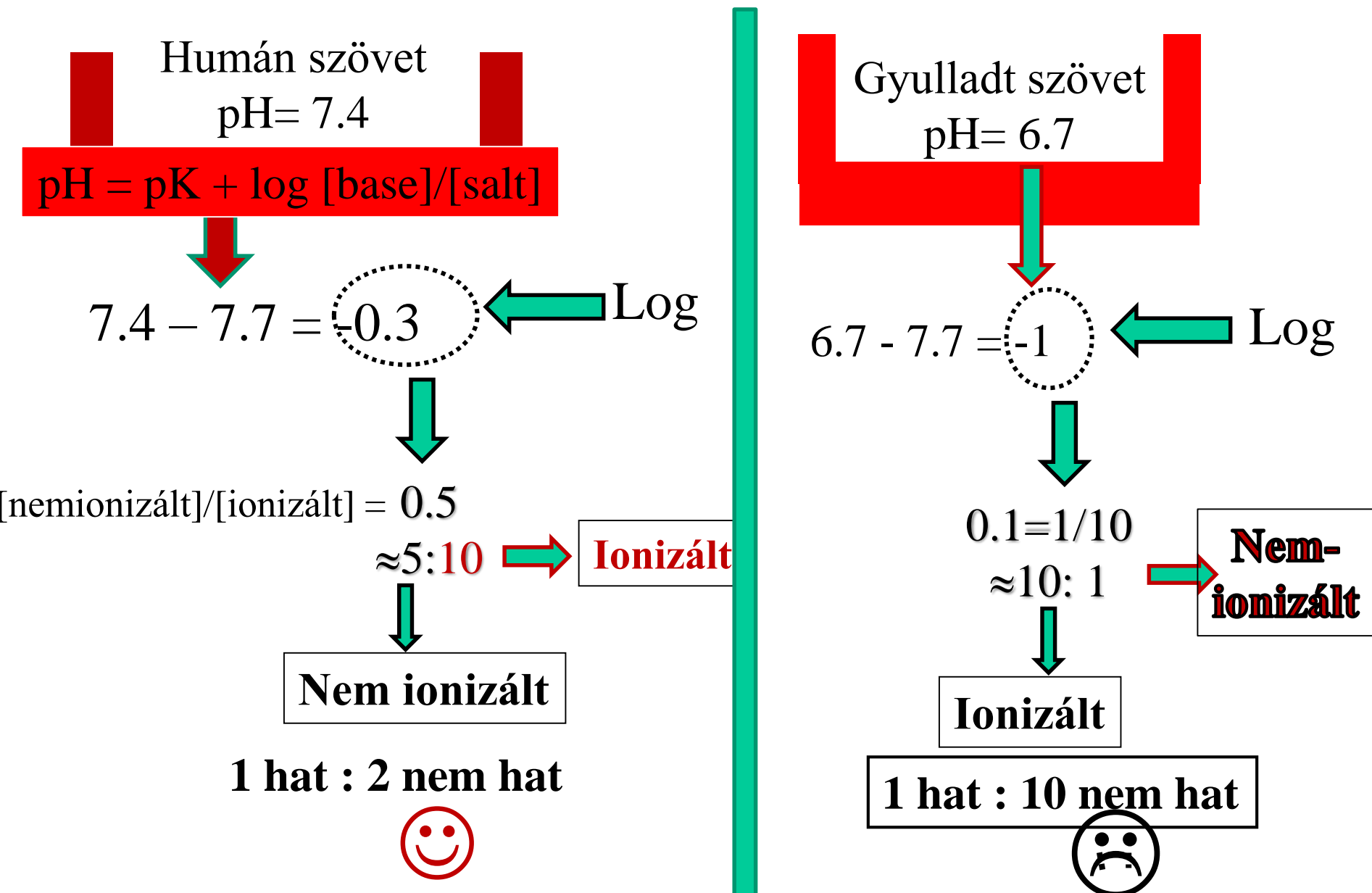
+ Motoros blokádnál (↑myelinhüvely kötődés)

\*Kardiotoxikus, #csökkent kardiotoxicitás

Dibucain

Miért gyulladt illetve fertőzött bőrterületen alkalmazva a lidocain hatékonysága csökken.

### LIDOCAIN pKa = 7.7



# Tetracain pKa = 8.6

Humán szövet

Ph=7.4

$$\text{pH} = \text{pK} + \log [\text{base}]/[\text{salt}]$$

$$7.4 - 8.6 = -1.2$$

Log

$$[\text{nemionizált}]/[\text{ionizált}] = 6/100$$

≈6:100

**Nem ionizált**

**ionizált**

Henderson-Hasselbalch egyenlet

$$\text{pH} = \text{pK} + \log [\text{base}]/[\text{salt}]$$

$$\text{pH} = \text{pK} + \log [\text{nonionized}]/[\text{ionized}]$$

$$7.4 = 8.6 + \log [\text{nonionized}]/[\text{ionized}]$$

$$-1.2 = \log [\text{nonionized}]/[\text{ionized}]$$

$$6 \times 10^{-2} = [\text{nonionized}]/[\text{ionized}]$$

$$6/100 = [\text{nonionized}]/[\text{ionized}]$$

$$6:100 = [\text{nonionized}]:[\text{ionized}]$$

Minnél kisebb a pKa (bázis) annál gyorsabb a hatás beállás

# HELYI ÉRZÉSTELENITŐK

- Gyenge bázisok (pKa 8-9, fiziológiás pH-n ionizált formában, de nem teljesen).
- kvaterner származékok, amelyek (függetlenül a pH-tól) teljes mértékben ionizáltak, hatástalanok.
- Aktivitásuk erősen pH-függő
  - ↑ lúgos pH-ban (azaz amikor az ionizált molekulák aránya alacsony)
  - ↓ savas pH-ban.
- Gyulladt szövetek gyakran savasak (Ionizáció↑).

# Farmakokinetikai tulajdonságok

## Felszívódás és Eloszlás

↑ felszívódás mértéke → ↑ toxicitás és HÉ hatása ↓

Adrenalin (vazokonstriktor) adása → felszívódás mértéke ↓ és HÉ hatása és hatástartama ↑ (Adrenalin adása: Hyperthyreosis, pheochromocytoma, súlyos hypertonia, koszorúér-betegség). Katecholaminokra érzékeny betegek!

α antagonisták → ↑ felszívódás mértéke; ergotamin ↓ felszívódás mértéke

- Bupivacain: Tartós hatású, szövetekhez erősebben kötődő

### Egyéb vazokonstriktorok:

- Felypressin (rövid hatású V1 vazopresszin-R agonista)

- Oxytocin = Leu<sup>8</sup>-Ileu<sup>3</sup>-vasopressin

- Arg-vasotocin = Ileu<sup>3</sup>-vasopressin

- Ornipressin = Orn<sup>8</sup>-vasopressin



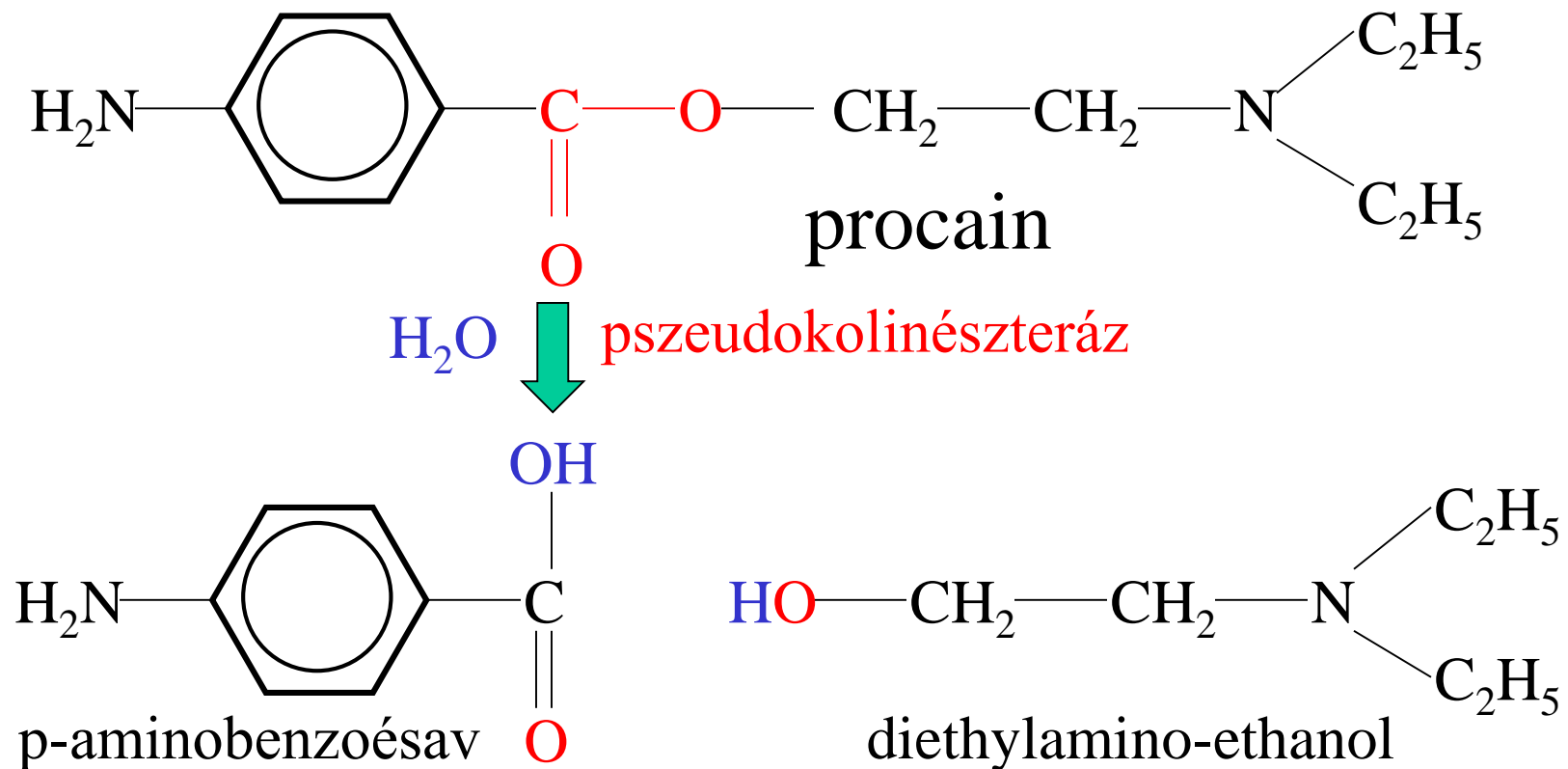
# Farmakokinetikai tulajdonságok (Metabolizmus)

- Észter analógok

Plazma és szöveti kolinesztéráz (kivéve cocain).

CSF – nincs észteráz aktivitása (kidiffundálással szűnik meg a hatás)

Atípusos plazma kolinesztéráz (redukció vagy hiány).



# Farmakokinetikai tulajdonságok (Metabolizmus)

- Amid analógok:

**P450 izoenzimek:** hidroxilezés, N-dezalkilezés, Metilezés  
→ vízoldható metabolitok (vesén keresztül).

**Metabolizmus sebessége:** prilocaine > lidocaine > mepivacaine > ropivacaine = bupivacaine > levobupivacain.

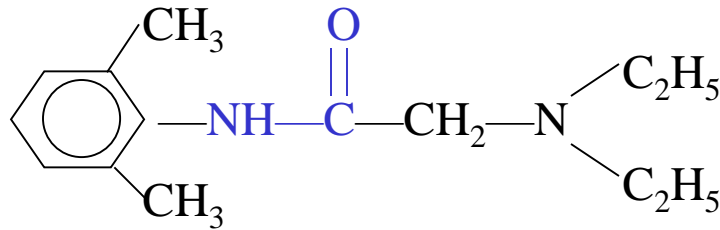
**Gyors:** prilokain

**Közepes:** lidokain, mepivacain

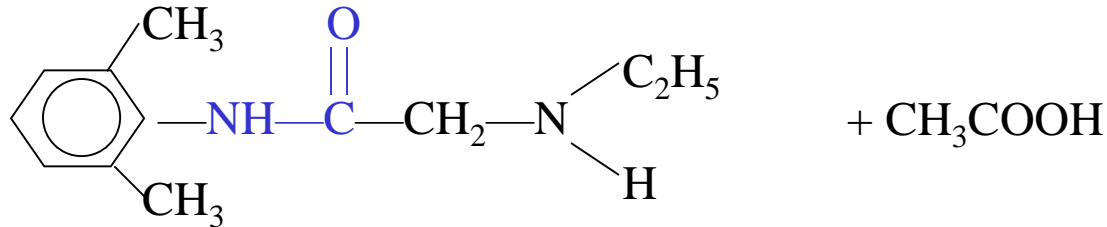
**Lassú:** ropivakain, bupivakain, articaín

A vesén keresztül eltávolításukat a savas közeg gyorsítja.

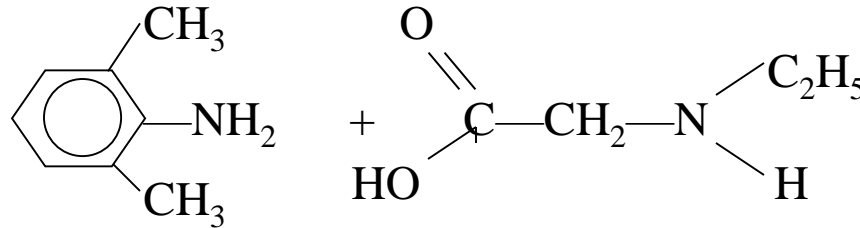
# A lidocain metabolizmusa



N-dealkilálás



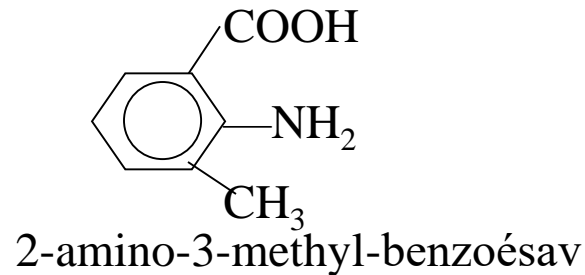
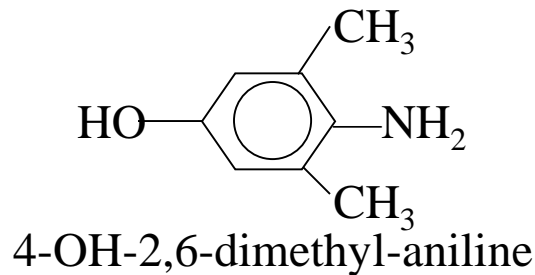
Hidrolízis



xylylidine

ethylglycine

Oxidáció



# KLINIKAI FELHASZNÁLÁS

- Fogászat
- Szemészeti-, urológiai, otolaringológia, gastroenterológia beavatkozások
- Szülészet (szülészeti analgézia és anesztézia)
- Diagnosztikai eljárások (fájdalomcsillapításra pl. arthroscopia).
- Égési sérülések
- Torok fájdalom

# AZ ALKALMAZÁS FORMÁI

<b>Anesztézia formája</b>	<b>Hatás helye</b>	<b>Indikáció</b>	<b>Gyógyszerek</b>
<b>Felületi</b>	Bőrben levő idegvégződések, mucosus membránok	<b>Fogászat</b> Szemészet Bőrgyógyászat Sebészet Diagnosztika	Tetracain Lidocain Prilocain Benzocain
<b>Infiltrációs</b>	Szubkután idegvégződések	<b>Fogászat</b> Sebészet	Lidocain Bupivacain Articain procain

A helyi érzéstelenítőket kéz- és lábujj, orr, fül és penis érzéstelenítésekor adrenalin alkalmazása ellenjavallt.

EMLA (Eutectic Mixture of LAs): prilocain+lidocain

# AZ ALKALMAZÁS FORMÁI

<b>Anesztézia formája</b>	<b>Hatás helye</b>	<b>Indikáció</b>	<b>Gyógyszerek</b>
<b>Vezetékes (regionális)</b>	<b>Kevert ideg</b>	<b>Fogászat</b> Sebészet (végtagok, bordák) Fájdalomcsillapítás (plexusblokád)	<u>Lidocain</u> Bupivacain Articain Mepivacain <u>Prilocain</u>
<b>Iv. regionális</b>		Felső végtagi sebészet	procaïn
<b>Spinális<sup>++</sup></b>	<b>Gerincvelő</b> subarachnoideális tér	Nőgyógyászat Urológia Sebészeti anaesthesia	<b><u>Bupivacain</u></b> Levobupivacain Ropivacain
<b>Epidurális</b>	<b>Spinális ideggyökök</b>	Szülési fájdalom Posztoperatív fájdalom	Prilocain Lidocain

**Sebészi anesztézia:** infiltrációs, kis és nagy idegblokád, epiduralis blokád és arthroscopia.

<sup>++</sup>Hiperbárikus oldat- Izobárikus oldat.

# HELYI ÉRZÉSTELENÍTŐK: NEMKÍVÁNATOS HATÁSOK

## 1. KIR hatások

- izgalmi állapot (nyugtalanság, szédülés, látási, hallási zavarok, remegés, tremor klonusos görcsök)
- izgalom után depresszió (légzési elégtelenség).

Toxicitás korai tünete: száj körüli, nyelv zsibbadtság, fémes íz.

## 2. Kardiovasculáris hatások

### Szív:

- (-) chronotróp: bradycardia, ventrikuláris fibrilláció, szívroham
- (-) dromotróp: AV blokk
- (-) inotróp

**kivéve cocain: indirekt sympath.**

**Ér:** arteriolás dilatáció

# HELYI ÉRZÉSTELENÍTŐK: NEMKÍVÁNATOS HATÁSOK

## 3. Simaizom hatások

közvetlenül spazmolitikus hatás

spinalis, epiduralis anesztézia: szimp. rendszer gátlásán keresztül

paraszimpatikus túlsúly

## 4. Hatás a motoros véglemezre és a ganglionra

**kis dózisban** – fokozzák depolarizáló & nem-depolarizáló

izomrelaxánsok hatását is (VGSC gátlás – prejunkcionális hatás)

**nagy dózisban** – aspecifikus nAChR blokk

## 5. Túlérzékenységi reakció

Dermatitis, asthma, anaphylaxias shock –

észterszármazékoknál gyakoribb + keresztallergia!

## 6. Toxikus hatások

kp. idegrendszeri és kardiovasculáris hatások

szédülés, hallási, látási zavarok, fülzúgás, álmoság, zavartság, remegés,

vérnyomás csökkenés, szív működési zavarok, görcsök

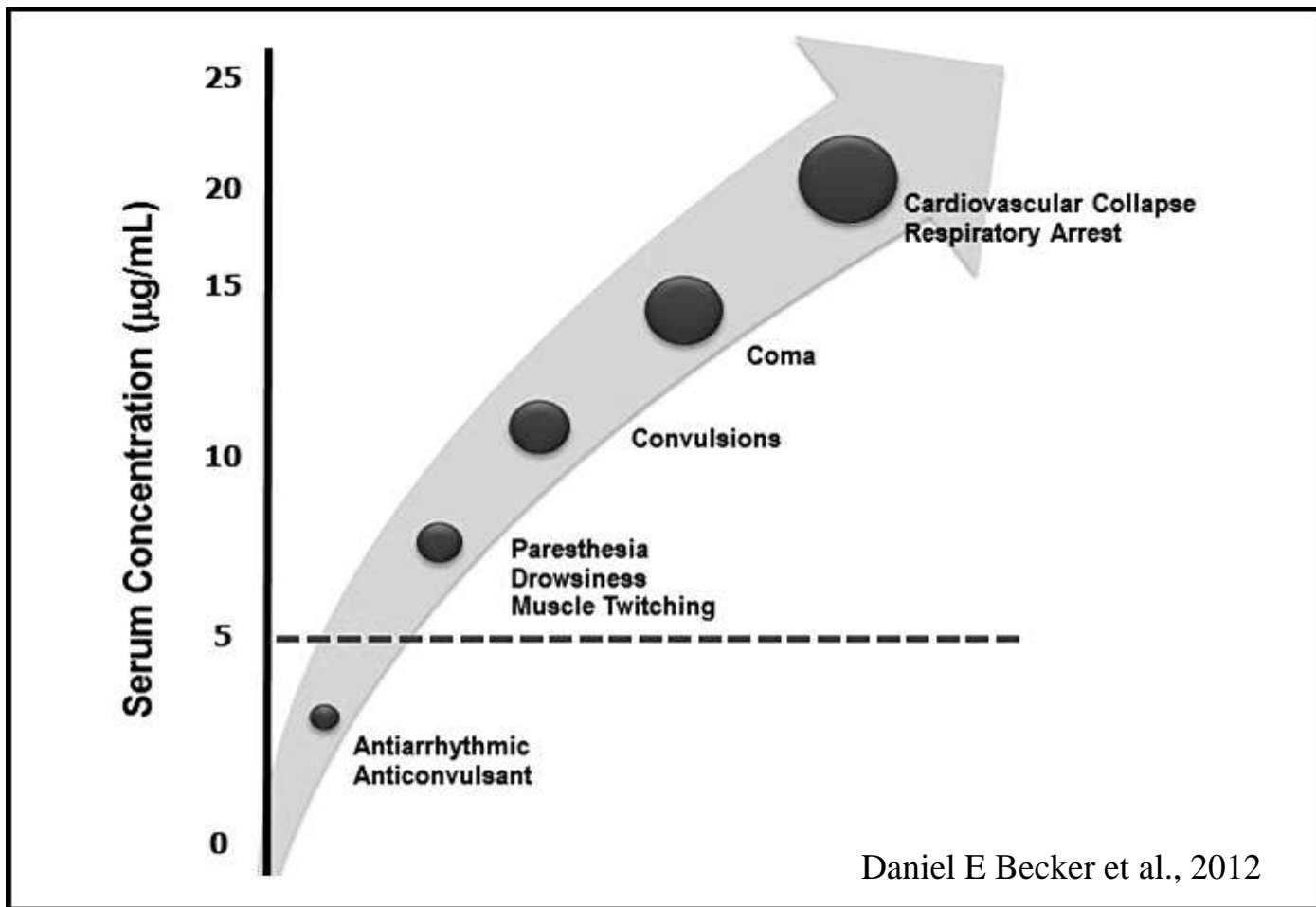


# **HELYI ÉRZÉSTELENÍTŐK: NEMKÍVÁNATOS HATÁSOK**

Tranziens neurológiai tüneteket (TNS, Transient neurologic symptoms) .

Jellemzői: fájdalmas állapot a lidocain spinális adagolás után (fenékben, combban, esetleges kisugárzik az alsó végtagokra).

Megjelenése: néhány órával a spinális érzéstelenítés után kezdődik és kb. tíz napig tart.



Lidocain hatás (concentráció függvényében a vérben)

## Toxikus reakció kezelése:

- görcsök esetén: oxigenizáció fenntartása, a görcsök megszüntetése és a keringés támogatása
  - beteg vízszintesbe helyezése, szabad légutak
  - szükség esetén asszisztált lélegeztetés
  - iv. görcsoldó (15-20 mp után): iv. tiopentál/diazepám
  - Cardiovascularis depresszió: 5-10 mg efedrin iv. (ism.: ha kell, 5-6 perc múlva) (gyerek: epinefrin)
  - szívmegállás: újraélesztés

Hatóanyag	Toxicitás
Procain	+
Tetracain	+++
2-chloroprocain	+

<b>Lidocain</b>	+
Mepivacain	++
Bupivacain	++
Levobupivacain	+
Ropivacain	+
Etidocain	+
Articain tiofen gyűrű+ észter	+
Prilocain	+

# Farmakodinámiai kölcsönhatások

<b>Összes helyi érzéstelenítő</b>	<b>MAO gátlók</b>	<b>Cardiovascularis változások</b>
	<b>triciklikus antidepresszánsok</b>	<b>Cardiovascularis változások (katekolaminok miatt)</b>
	Antiaritmiás szerek	szívritmus zavarok
	<b>alkohol</b>	legzésdepresszió
	vázizom relaxáns	Növeli a helyi érzéstelenítők hatását
<b>Lidokain</b>	<b>antiepileptikus szerek</b>	növeli a szív és a központi idegrendszeri mellékhatásokat

# Farmakokinetikai kölcsönhatások

<b>Összes helyi érzéstelenítő</b>	<b>anticoagulánsok, NSAID</b>	<b>Vérzés (metabolizmus megváltozása)</b>
<b>Prokain</b>	<b>szulfonamidok</b>	<b>S hatás csökken</b>
<b>Amid származékok</b>	<b>rák, MI, uremia</b>	<b>plazmafehérjékhez kötődés</b>
	<b>trauma, dohányzás</b>	
	<b>orális fogamzásgátlók</b>	
	<b>újszülött</b>	<b>Plasmafehérje deficiencia</b>
<b>Ropivacaine</b>	<b>alfentanil, midazolam</b>	<b>Csökkent R metabolizmus</b>
	<b>fluvoxamine, verapamil</b>	
	<b>theophylline, ketoconazol</b>	
<b>Lidocaine</b>	<b>halothan, propranolol</b>	<b>Csökkent L metabolizmus</b>

# AZ IDEÁLIS HELYI ÉRZÉSTELENÍTŐ

- Ne legyen szövetkárosodást okozó hatása
- Az ideg működést csak átmenetileg gátolja
- Kis szisztémás toxicitása legyen, terápiás conc.-ban
- A hatás gyorsan álljon be, de kellő ideig tartson
- Ne legyen inkompatibilis érszűkítőkkel
- A helyi érzéstelenítés különböző formáiban alkalmazható legyen.

Köszönöm a figyelmet