

5

Lokal Anesteziklerin Farmakolojisi

Francis V.Salinas

Çeviri: Dr. Yusuf Ünal, Dr. Aydan İremnur Ergörün

I. Sinir iletiminin anatomisi	V. Lokal anesteziklerin farmakokinetiği
A. Hedefler	A. Sistemik absorpsiyon
B. Multimodal tedavinin selektif bileşenleri	B. Distribüsyon
C. Sinirlerin anatomisi	C. Biyotransformasyon ve eliminasyon
II. Nöral iletim ve voltaj kapılı sodyum kanallarının elektrofizyolojisi	D. Klinik farmakokinetik
A. İstirahat membran potansiyeli	VI. Lokal anesteziklerin farmakodinamiği
B. Aksiyon potansiyeli	A. Fizyokimyasal özellikler ile aktivite ve potansiyel arasındaki ilişki
C. Repolarizasyon	B. Lokal anestezik aktiviteyi arttırıcı katkı maddeleri
D. Özet	VII. Lokal anestezik toksisitesi
III. Voltaj kapılı sodyum kanalları ve lokal anesteziklerle etkileşimleri	A. Alerjik reaksiyonlar
IV. Sinir bloklarının mekanizması	Lokal anestezik ajanlar ve yaygın klinik uygulamaları
A. Lokal anestezik konsantrasyon ve volümü	A. Aminoamid lokal anestezikler
B. Lokal anestezik blokajına doğal duyarlılık	B. Aminoester lokal anestezikler
C. Anatomik mekanizma	

ANAHTAR NOKTALAR

1. Lokal anestezikler, aksonal membrana ulaşmak için birkaç ekstrasöral bağ dokusu katmanından geçmelidir.
2. Lokal anestezikler, sinir lifleri boyunca ağrılı duyuşal uyarıların iletimini engelleyerek anestezi ve analjezi sağlar.
3. Aksiyon potansiyeline, kendi voltaj kapılı iyon kanalları boyunca içe doğru akan sodyum iyonları ve dışa doğru akan potasyum iyonları neden olur.
4. Lokal anestezikler voltaj kapılı sodyum kanallarına bağlanır, sodyum iyonlarının hızlı içe akımını ve aksiyon potansiyelinin oluşumunu keser; Böylece nöral impuls iletimini engeller.
5. Aminoamid lokal anestezikler karaciğerde, aminoester lokal anestezikler ise plazma esteraz ile metabolize edilir.
6. Lokal anestezik etki gücü, spesifik lokal anestezik ajanın fizyokimyasal özellikleri ile ilgilidir. Yağda çözünürlüğün artırılması, etki gücünü ve etki süresini arttırır.

kainli TNS ile ilgili endişeler, orta süreli subaraknoid anestezi için prokain kullanıma karşı yeni bir ilgi uyandırmıştır. Lidokain ile karşılaştırıldığında daha düşük TNS insidansına rağmen, blok yetersizliği ve buna bağlı bulantı riskinin artması klinik yararını sınırlamıştır.

2. **2-Klorprokain.** Göreceli olarak düşük potansiyeli ve psödokolinesterazlarca son derece hızlı metabolize olması nedeniyle, 2-klorprokain nispeten daha yüksek konsantrasyonlarda (%2 ila %3) ancak klinik olarak kullanılan olan tüm lokal anestezi ajanların sistemik toksisitesi için en düşük potansiyele sahip olarak kullanılabilir. Görece yüksek pK_a 'sına rağmen, nispeten daha yüksek konsantrasyonların kullanılması, cerrahi anestezinin hızlı bir şekilde başlamasına neden olur. Bu özelliği, fetusa neredeyse hiç geçiş yapmama ile birlikte, hızlı bir cerrahi epidural anestezi (örneğin acil sezaryen) gerektiğinde özellikle yararlıdır. 2-klorprokainin koruyucu içermeyen çözeltisi, öngörülebilir şekilde kısa bir etki süresi ile birlikte hızlı bir etki başlangıcının istendiği, ayaktan tedavide subaraknoid anestezi için artan popülarite kazanmaktadır. Ayrıca, 2-klorprokainin kullanımı, çok düşük TNS insidansı ile ilişkilendirilmiştir. Her ne kadar 2-klorprokain, Avrupa'da subaraknoid anestezi için son zamanlarda onaylanmış olsa da, FDA onayı almamıştır ve bu endikasyon için Amerika Birleşik Devletleri'nde kullanımı endikasyonsuz kalmıştır.
3. **Kokain.** Kokain, doğal olarak meydana gelen tek lokal anestezi ajandır. Kokain için mevcut klinik uygulamalar, kulak, burun ve boğaz prosedürleri için topikal anestezi ile büyük ölçüde sınırlıdır; burada yoğun vazokonstriksiyon, nazofarinks enstrümantasyonunda kanamayı azaltmak için klinik olarak yararlıdır. Kokain, norepinefrinin nöronal yeniden alımını inhibe ederek nörojenik vazokonstriktif etkilerine aracılık eder. Ancak, hipertansiyon, taşikardi ve disritmiler gibi önemli kardiyovasküler yan etkilere de neden olabilir. Kardiyovasküler toksite potansiyelinin yanı sıra, sapma ve kötüye kullanma potansiyeli ile ilgili endişeler klinik kullanımını belirgin şekilde sınırlamıştır.

KAYNAKLAR

1. Franco C. Connective tissues associated with peripheral nerves. *Reg Anesth Pain Med* 2012;37:363–365.
2. Prasad NK, Capek S, de Ruiter GC, et al. The subparaneurial compartment: a new concept in the clinico- anatomic classification of peripheral nerve lesions. *Clin Anat* 2015;28:925–930.
3. Scholz A. Mechanisms of (local) anaesthetics on voltage-gated sodium and other ion channels. *Br J Anaesth* 2002;89:52–61.
4. Copeland SE, Ladd LA, Gu XQ, et al. The effects of general anesthesia on the central nervous and cardio- vascular toxicity of local anesthetics. *Anesth Analg* 2008;106:1429–1439.
5. Rosenberg PH, Veering BT, Urmey WF. Maximum recommended doses of local anesthetics: a multifactorial concept. *Reg Anesth Pain Med* 2004;29:564–575.
6. Lambert DH. Clinical value of adding sodium bicarbonate to local anesthetics. *Reg Anesth Pain Med* 2002;27:328–329.
7. Bailard NS, Ortiz J, Flores RA. Additives to local anesthetics for peripheral nerve blocks: evidence. Limitations, and recommendations. *Am J Health-Syst Pharm* 2014;71:373–385.
8. Neal JM. Effects of epinephrine in local anesthetics on the central and peripheral nervous system. *Reg Anesth Pain Med* 2003;28:124–134.
9. Rathmell JP, Lair TR, Nauman B. The role of intrathecal drugs in the treatment of acute pain. *Anesth Analg* 2005;101(5 Suppl):S30–S43.
10. Leurcharusmee P, Aliste J, Van Zundert, et al. A multicenter randomized comparison between intravenous and perineural dexamethasone for ultrasound-guided infraclavicular block. *Reg Anesth Pain Med* 2016;41:328–333.

11. Aliste J, Leurcharusmee P, Engsusophon P, et al. A randomized comparison between intravenous and perineural dexamethasone for ultrasound-guided axillary block. *Can J Anaesth* 2017;64:29–36.
12. Abdallah FW, Johnson J, Chan V, et al. Intravenous and perineural dexamethasone similarly prolong the duration of analgesia after supraclavicular brachial plexus block: a randomized, triple-arm, double-blind, placebo-controlled trial. *Reg Anesth Pain Med* 2015;40:125–132.
13. Rahangdale R, Kendall MC, McCarthy RJ, et al. The effects of perineural versus intravenous dexamethasone on sciatic nerve blockade outcome: a randomized, double-blind placebo-controlled study. *Anesth Analg* 2014;118:1113–1119.
14. Tong YC, Kaye AD, Urman RD. Liposomal bupivacaine and clinical outcome. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2014;28:15–27.
15. Kvisselgaard AD, Krøgaard M, Mosbech HF, et al. No cases of perioperative allergy to local anesthetics in the Danish Anaesthesia Allergy Centre. *Acta Anaesthesiol Scand* 2017;61:149–155.
16. McClimon B, Rank M, Li J. The predictive value of skin testing in the diagnosis of local anesthetic allergy. *Allergy Asthma Proc* 2011;32:95–98.
17. Zaric D, Pace NL. Transient neurological symptoms (TNS) following spinal anesthesia with lidocaine versus other local anesthetics. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;15:CD003006.
18. Graf BM, Abraham I, Eberbach N, et al. Differences in cardiotoxicity of bupivacaine and ropivacaine are the result of physiochemical properties and stereoselective properties. *Anesthesiology* 2002;96:1427–1434.
19. Camorcia M., Capagno G, Berrita C, et al. The relative potencies for motor block after intrathecal ropivacaine, levobupivacaine, and bupivacaine. *Anesth Analg* 2007;104:904–907.
20. Lee YY, Ngan Kee WD, Fong SY, et al. The median effective dose of bupivacaine, levobupivacaine, and ropivacaine after intrathecal injection in lower limb surgery. *Anesth Analg* 2009;109:1331–1334.
21. Groban L, Deal DD, Vernon JC, et al. Does local anesthetic stereoselectivity or structure predict myocardial depression in anesthetized canines? *Reg Anesth Pain Med* 2002;27:460–468.