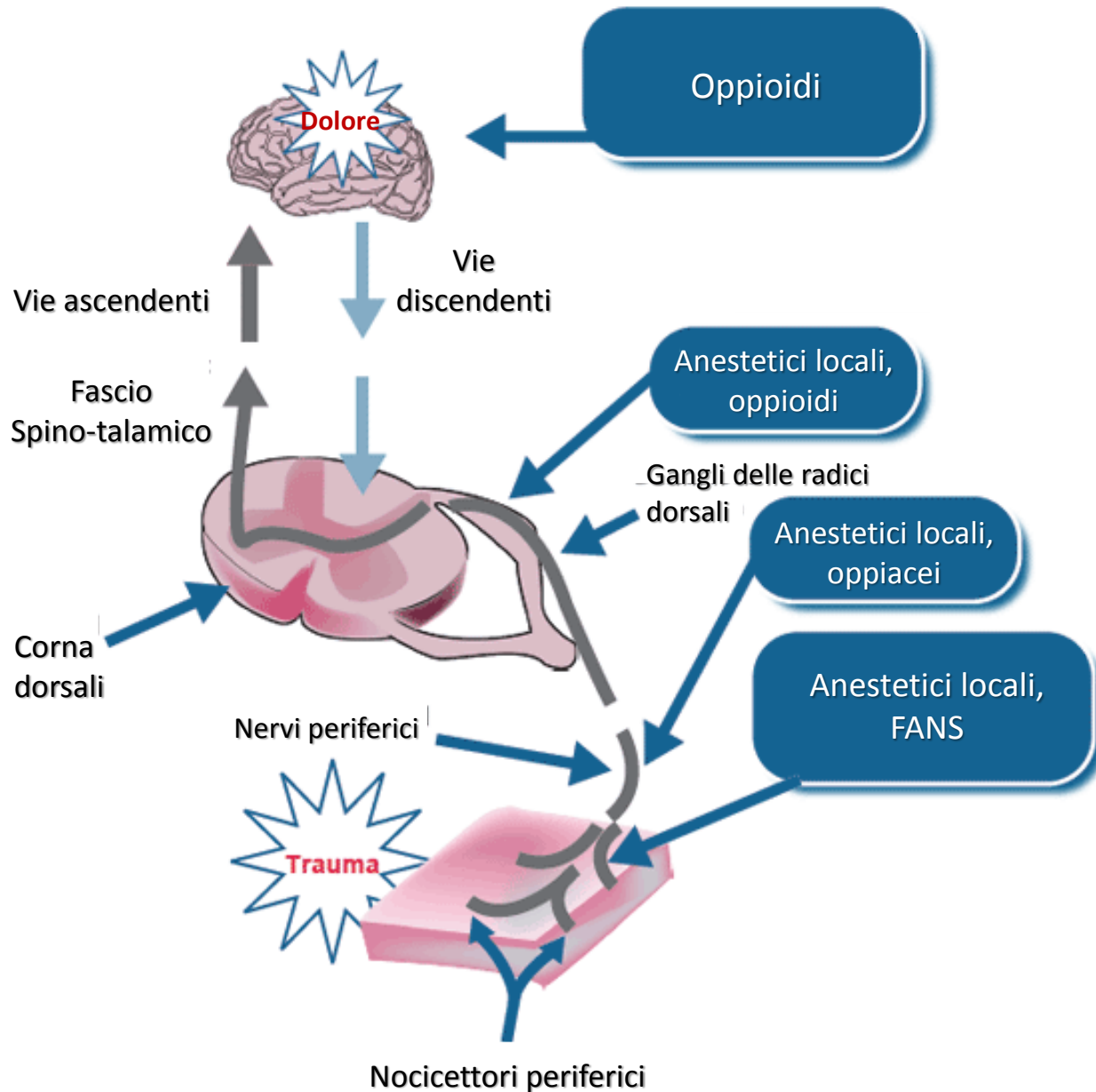


# Anestetici Locali



# Trasmissione del Dolore





# Anestesia

*Abolizione della sensibilità, della coscienza e del dolore*



## 1. Anestesia di superficie

Il composto diffonde verso i recettori del dolore e verso le ramificazioni dei nervi sensitivi. Limitata a: occhi, mucose e cute.

## 2. Anestesia di infiltrazione

Iniezione in più distretti vicini. Viene inibita anche la funzione delle fibre più spesse. Utilizzata in odontoiatria e microchirurgia.

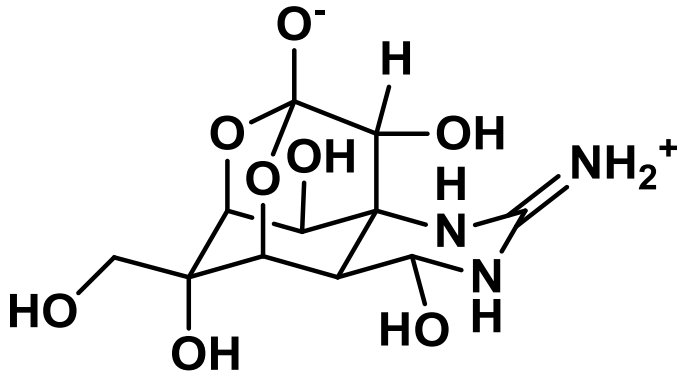
## 3. Anestesia di conduzione

Iniezione nei pressi di un grosso tronco nervoso. Si utilizza in anestesia spinale, epidurale, intercostale.

# Anestetici Locali

## Meccanismo e sede d'azione

1. Composti che, agendo sul lato esterno della membrana, inibiscono la conduzione nervosa attraverso il blocco dei canali del sodio.

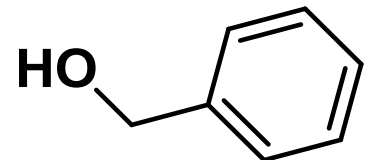


### TETRODOTOSSINA

Presente in gonadi e fegato di pesci del genere *Tetraodontiformes* (pesce palla)

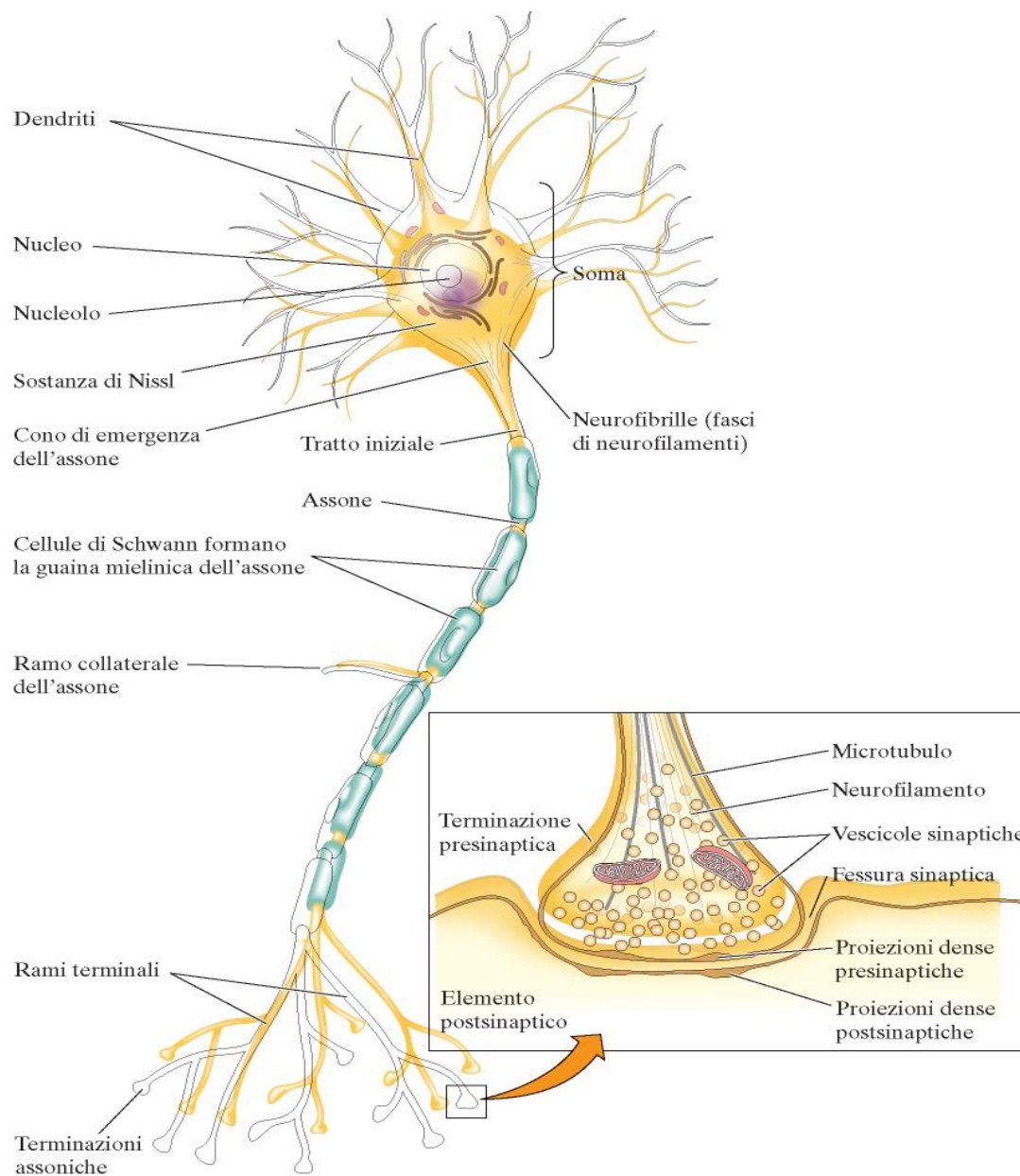
2. **Composti che, in forma protonata, bloccano la conduzione agendo sul lato interno della membrana su un sito all'ingresso dei canali del sodio.**

3. Composti che interferiscono con la conduzione nervosa scompaginando l'ordinamento strutturale della membrana.

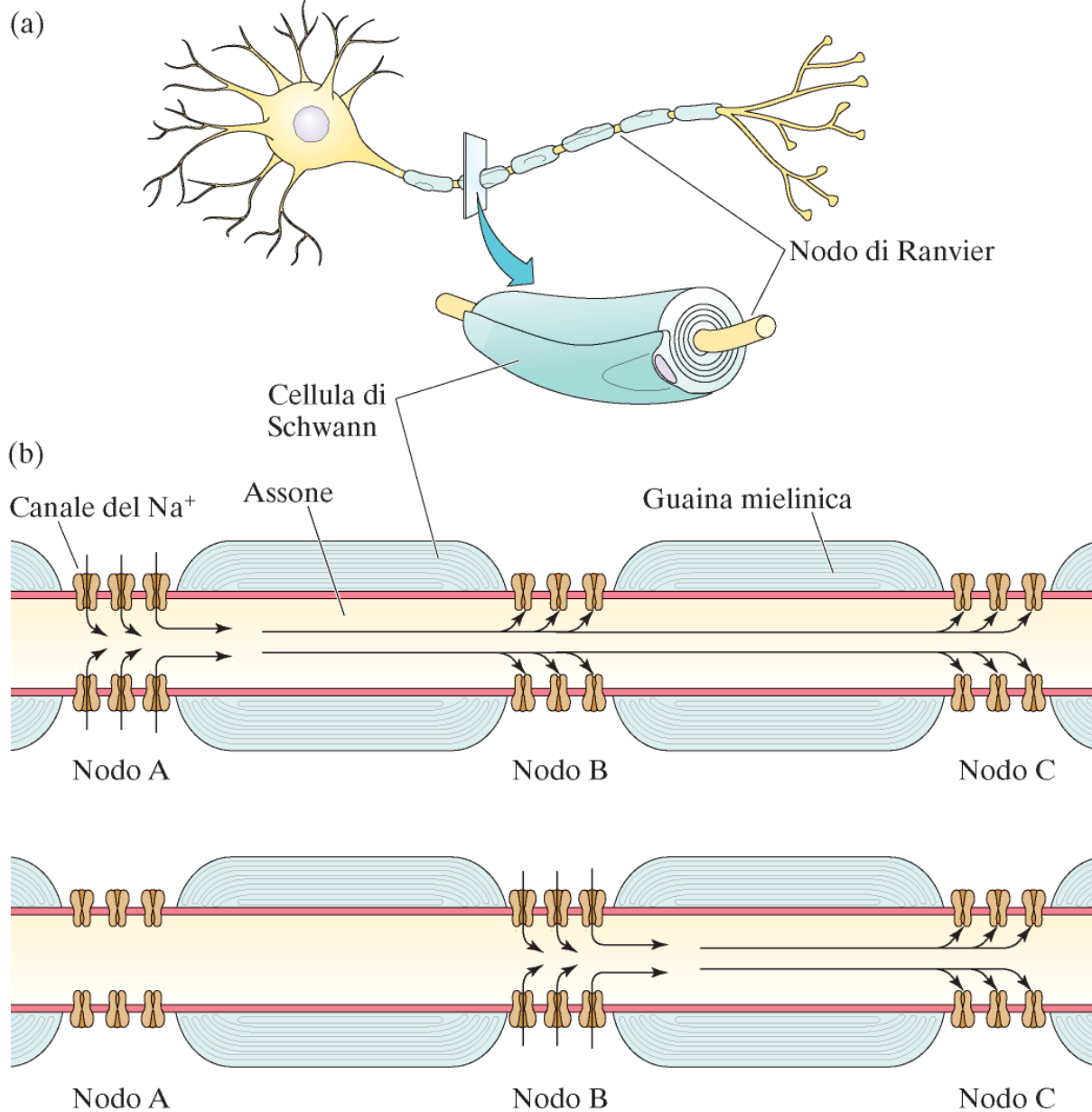


**Alcol benzilico**

# Fibre Nervose: Anatomia

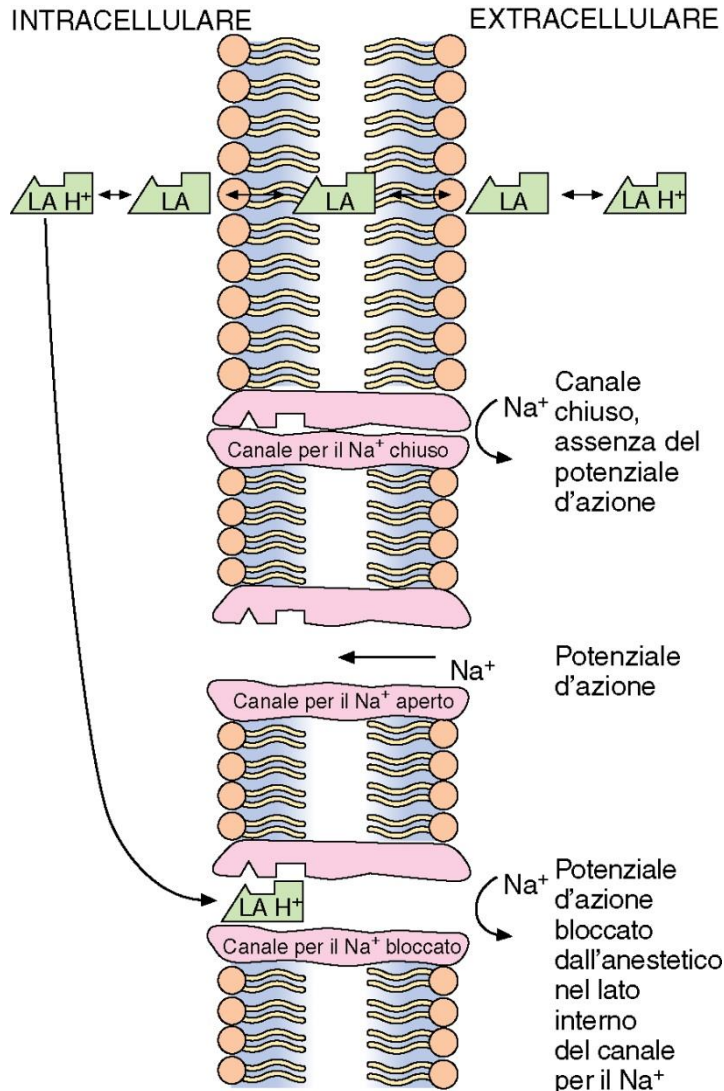


# Fibre Nervose: Anatomia



# Anestetici Locali

## Meccanismo e sede d'azione

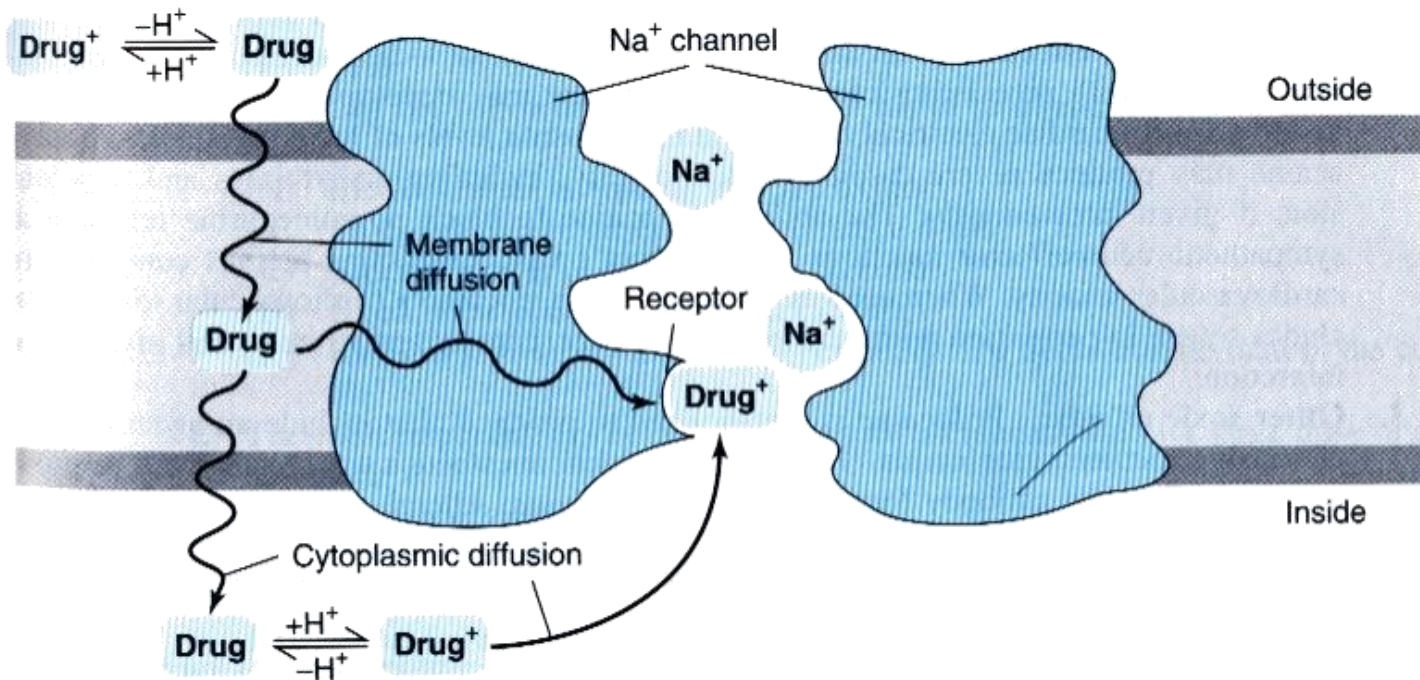


- La maggior parte degli anestetici locali sono **basi deboli** ( $pK_a \approx 8-9$ )
- Attraversano la membrana plasmatica nella loro forma neutra
- Nella forma protonata, bloccano i canali del Na<sup>+</sup> legandosi sul versante intracellulare del poro interno
- Il blocco dei canali del Na<sup>+</sup> inibisce la propagazione del potenziale d'azione sulle fibre sensitive
- Vengono inibite prima le fibre di diametro inferiore (C), poi quelle di diametro maggiore ( $A\delta < A\beta < A\alpha$ ).

# Anestetici Locali

## Meccanismo e sede d'azione

- Sono **basi deboli** ( $pK_a \approx 8-9$ )
- Attraversano le membrana in forma neutra
- Nella forma protonata, bloccano i canali del  $Na^+$  legandosi sul versante intracellulare del poro interno

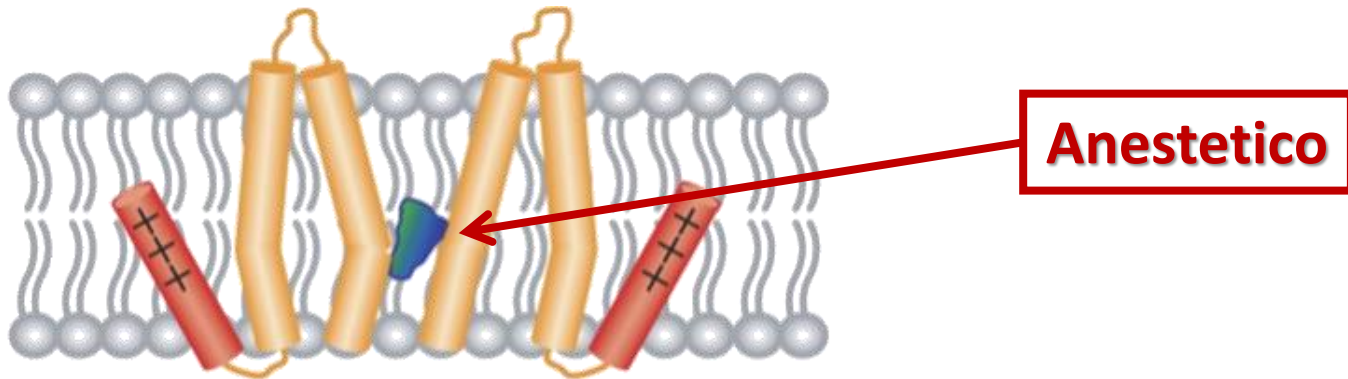




# Anestetici Locali

## Meccanismo e sede d'azione

Si legano in forma protonata  
alla porzione intracellulare del poro dei canali del Na<sup>+</sup>



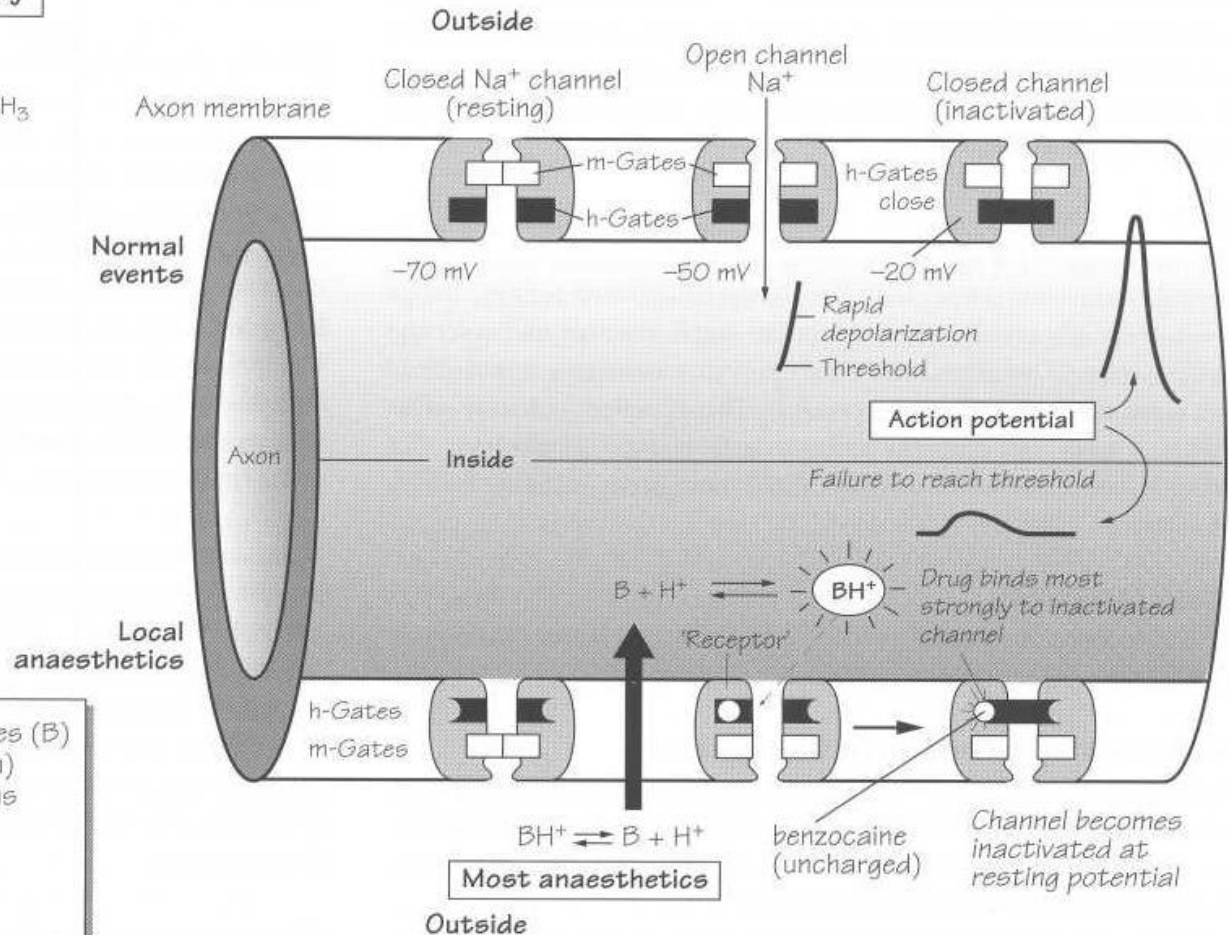
Il farmaco deve attraversare la membrana plasmatica per giungere al sito d'azione → il pK<sub>a</sub> della molecola è fondamentale

# Anestetici Locali

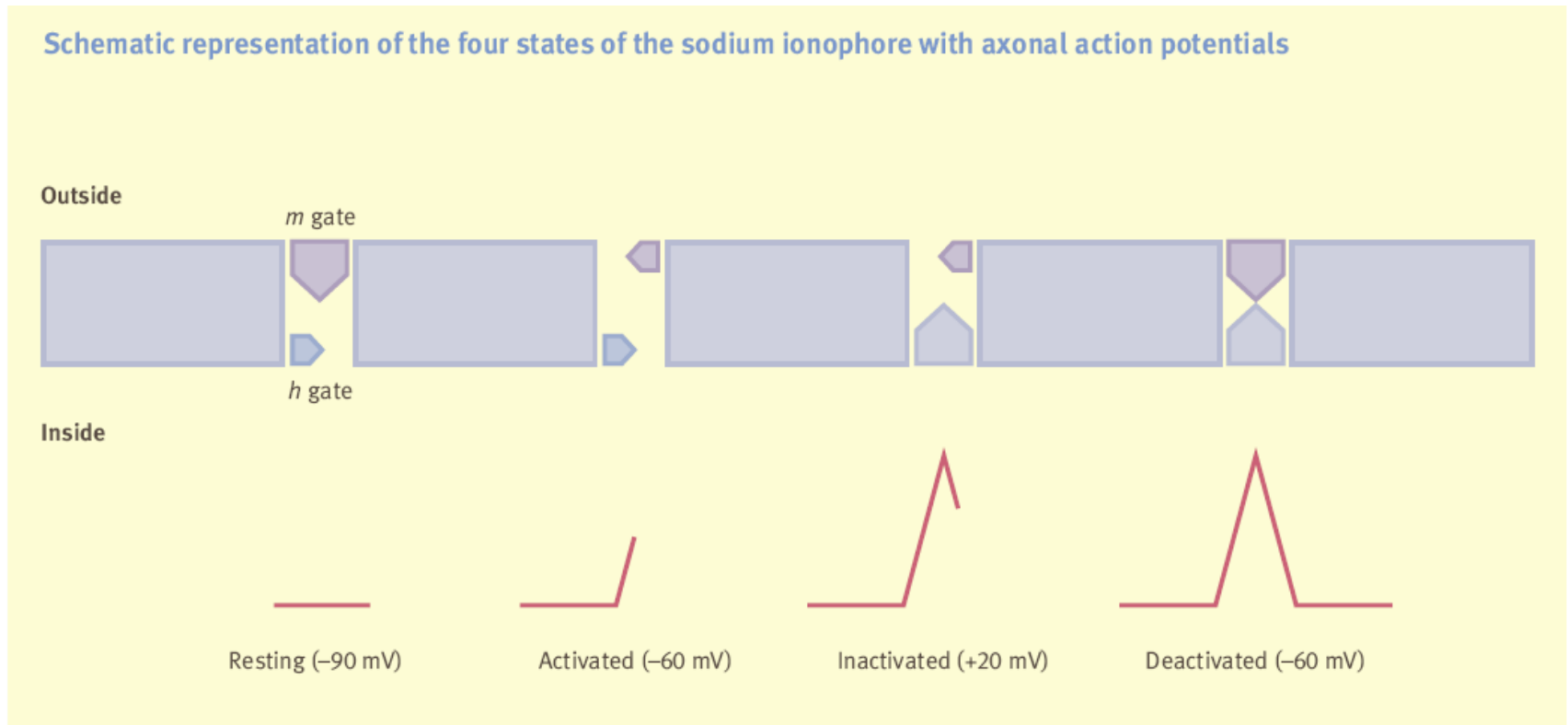
## Meccanismo e sede d'azione

Local anaesthetics		Chemistry
AMIDES	$pK_a$	
lidocaine	7.9	
prilocaine	7.9	
ropivacaine		
bupivacaine	8.1	
ESTERS		
cocaine		
benzocaine		
tetracaine	8.5	
procaine	8.9	

Effect of pH
Most local anaesthetics are weak bases (B) $B + H^+ \rightleftharpoons BH^+$ (protonated form) The relative proportion of the two forms is given by: $\log \frac{BH^+}{B} = pK_a - pH$ e.g. $8.4 - 7.4 = 1$ Thus, the ionized molecules predominate (10:1)



# Canali del Sodio: Attivazione/Inattivazione



**Canale chiuso a riposo**

**Canale aperto**

**Canale chiuso e inattivo**

Gli anestetici locali legano prevalentemente il canale:

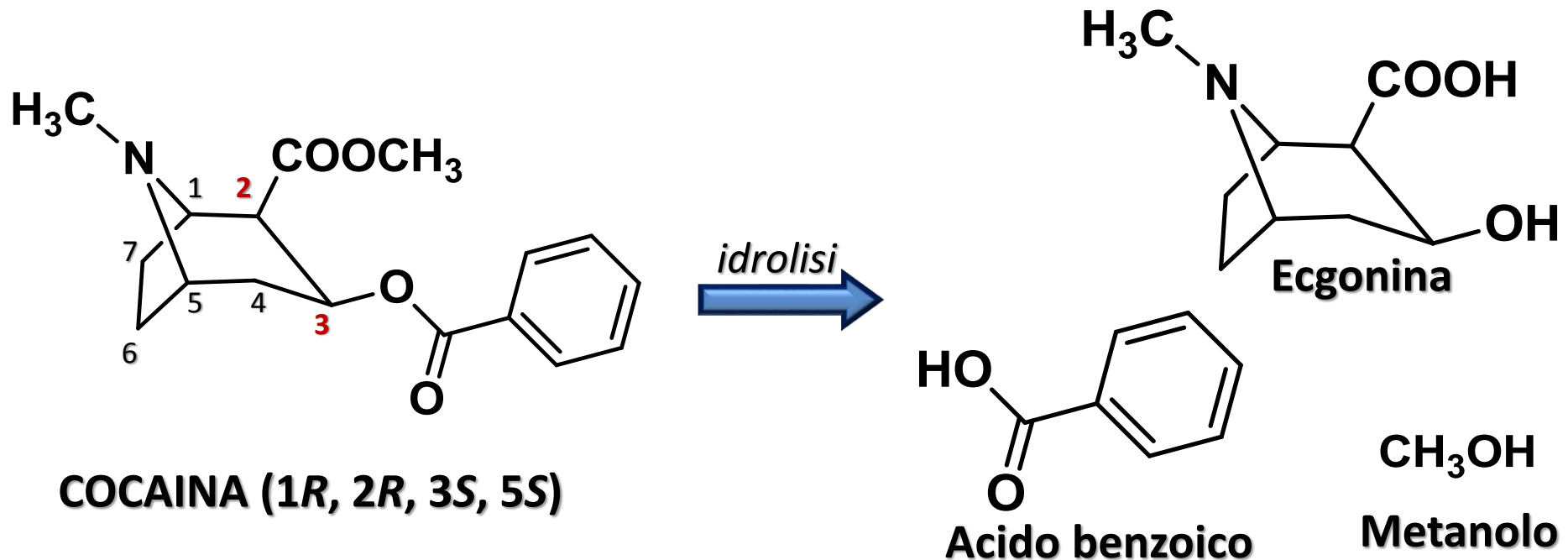
- nello stato attivato
- nello stato chiuso e inattivato (**inibizione fasica o blocco uso-dipendente**)

# Anestetici Locali



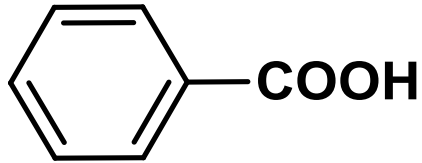
## COCAINA → Primo Anestetico locale

- Alcaloide isolato dalle foglie di *Erythroxylon Coca* (1884)
- **Estere tra acido benzoico e metilecgonina**
- Gravi effetti collaterali (SNC e cardiovascolare) e dipendenza
- Sostituenti sui carboni in posizione **2** e **3** in *cis*

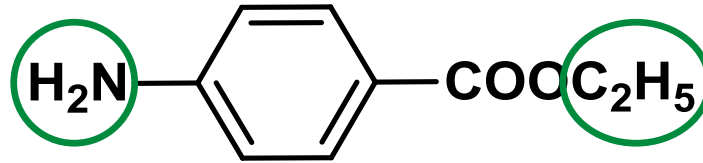


# Sviluppo degli Anestetici Locali

ACIDO BENZOICO



BENZOCAINA

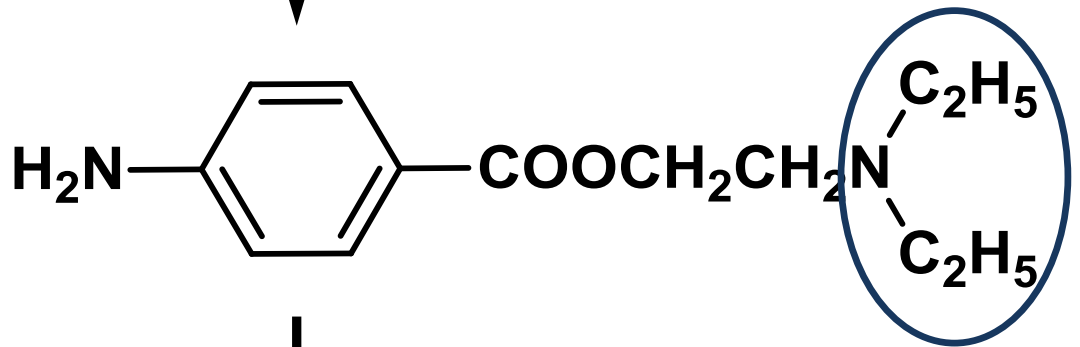


Insolubile in acqua



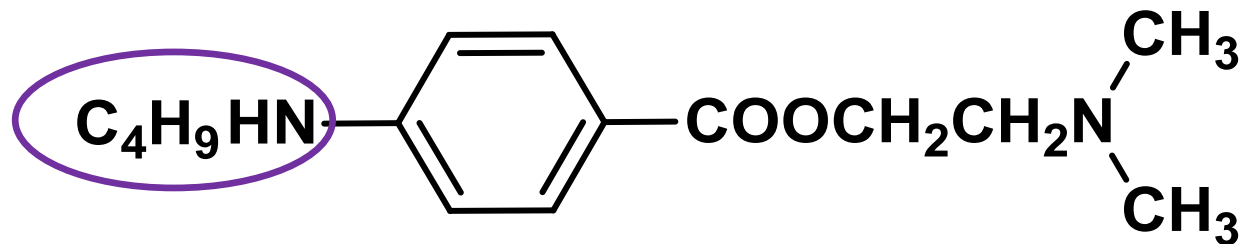
PROCAINA

Azione debole e di breve durata

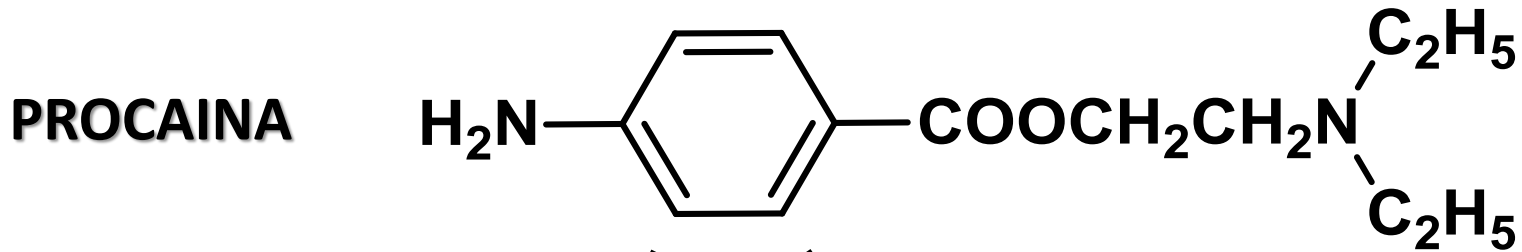


TETRACAINA

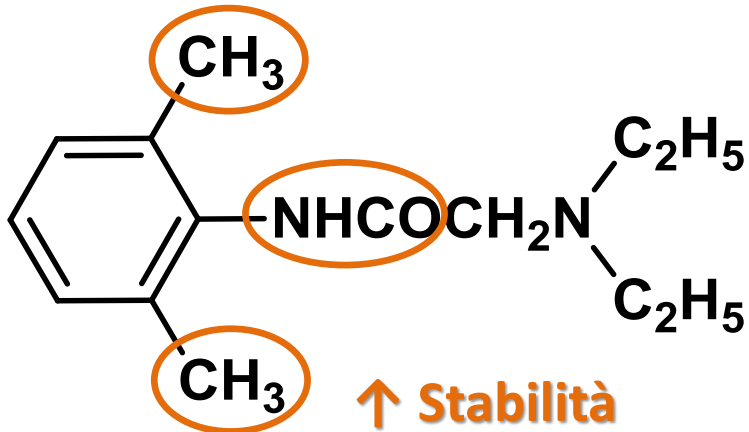
Lipofilia ↑



# Sviluppo degli Anestetici Locali

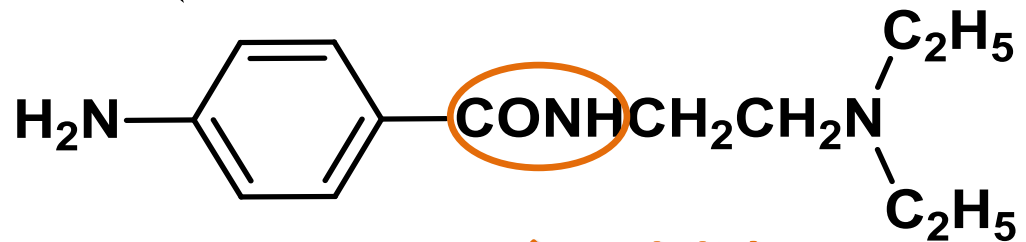


LIDOCAINA



↑ Stabilità

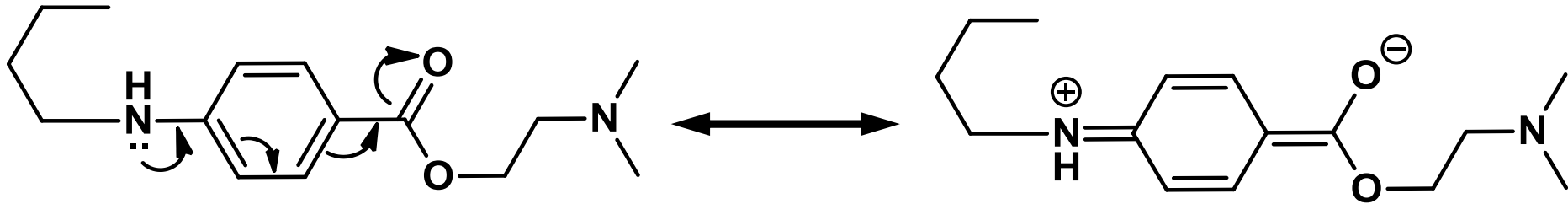
PROCAINAMMIDE



↑ Stabilità

# Proprietà elettroniche

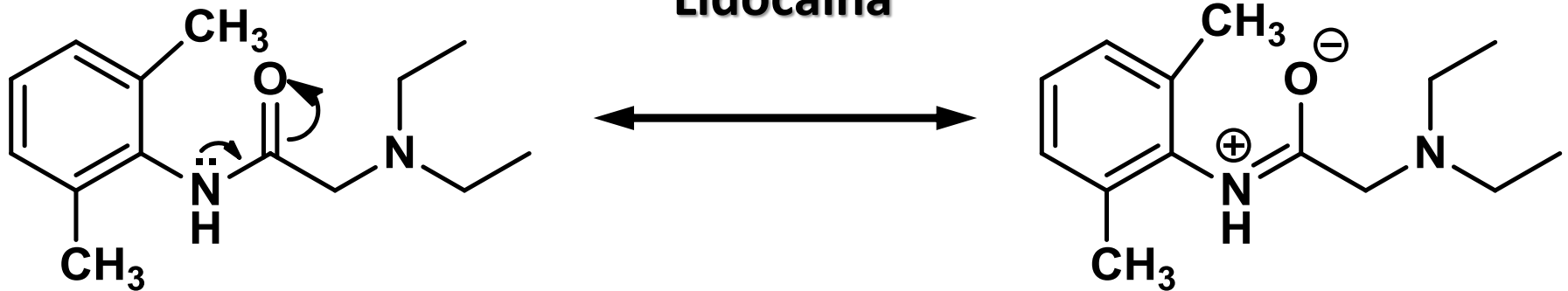
Tetracaina



«Forma neutra»

«Forma zwitterionica»

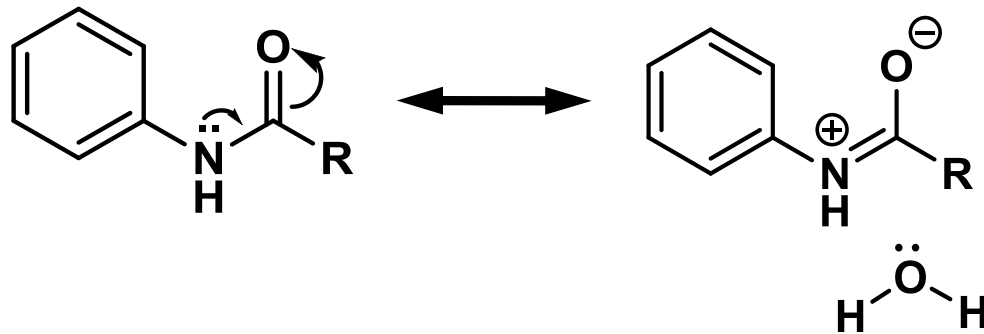
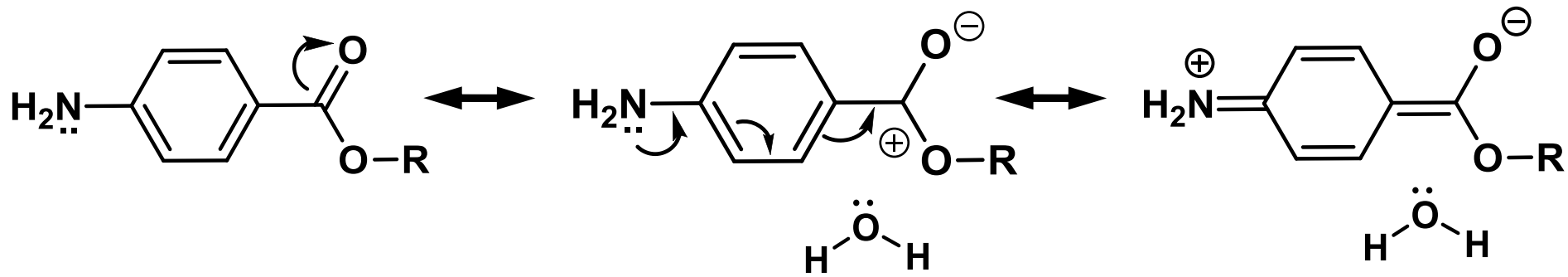
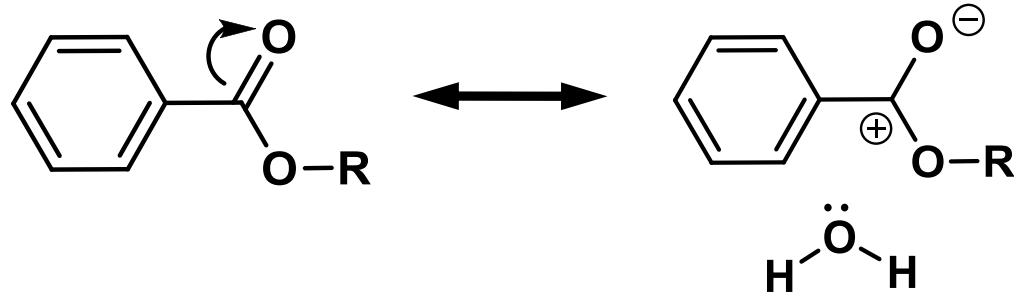
Lidocaina



«Forma neutra»

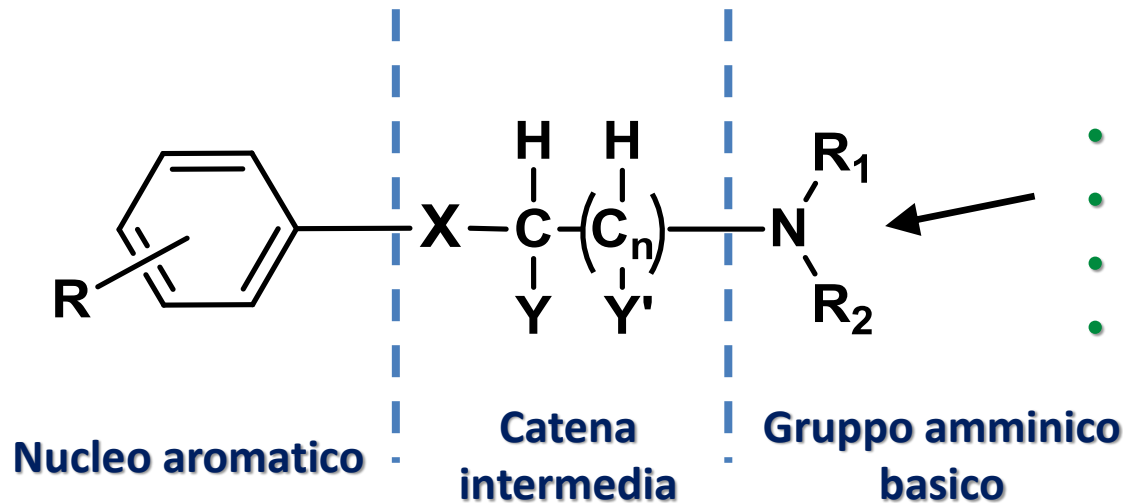
«Forma zwitterionica»

# Proprietà elettroniche





# Relazioni struttura-attività

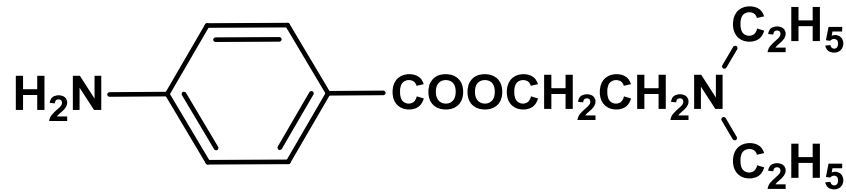


$pK_a \rightarrow$  all'aumentare del  $pK_a$ :

- aumento della basicità
- aumento della protonazione
- riduzione conc. citosolica
- riduzione velocità di blocco canali chiusi (induzione anest.)

- Le posizioni 2 e 4 sul fenile sono le più favorevoli per le sostituzioni:
  - gruppi elettron-donatori migliorano la stabilità del legame estereo/ammidico per effetto mesomerico:  $\uparrow$  durata d'azione
  - gruppi elettron-attrattori hanno effetto opposto:  $\downarrow$  durata d'azione
- Gruppi ingombranti in posizione 2 sull'anello aromatico stabilizzano il gruppo estereo/ammidico per effetto sterico:  $\uparrow$  durata d'azione
- La lunghezza della catena alchilica può variare in un certo intervallo
- X può essere  $-\text{COO}-$ ,  $-\text{CONH}-$ ,  $-\text{NHCO}-$ ,  $-\text{NHCOO}-$ ,  $-\text{O}-$

# Relazioni struttura-attività

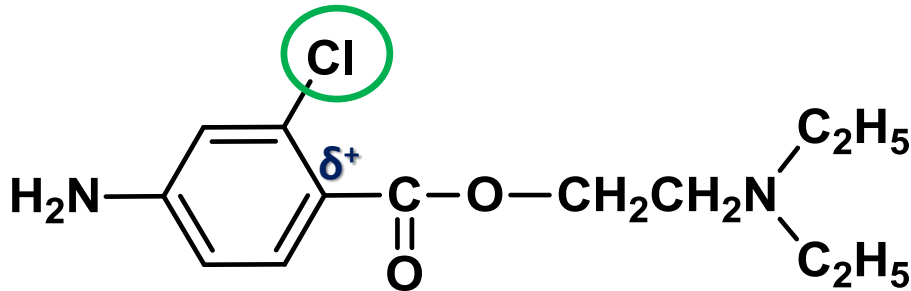


Procaina

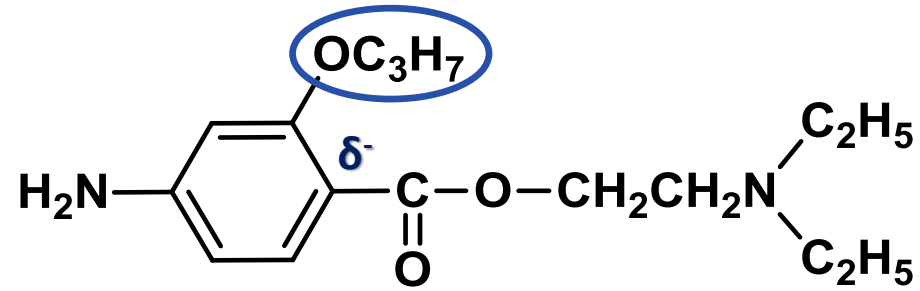
Gruppo  
elettron-attrattore



Gruppo  
elettron-donatore



Clorprocaina



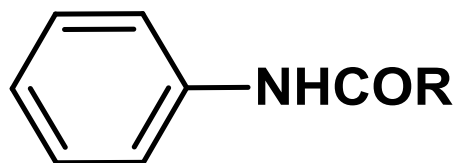
Propossicaina

Riduzione durata d'azione

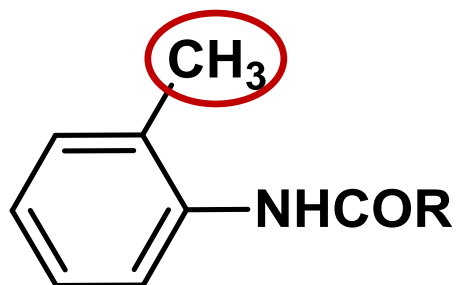
Aumento durata d'azione

# Relazioni struttura-attività

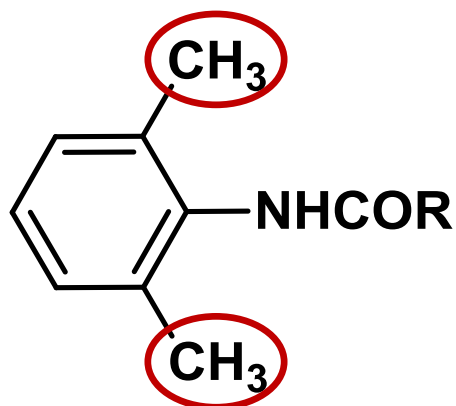
Velocità relative di idrolisi  
del legame ammidico



112

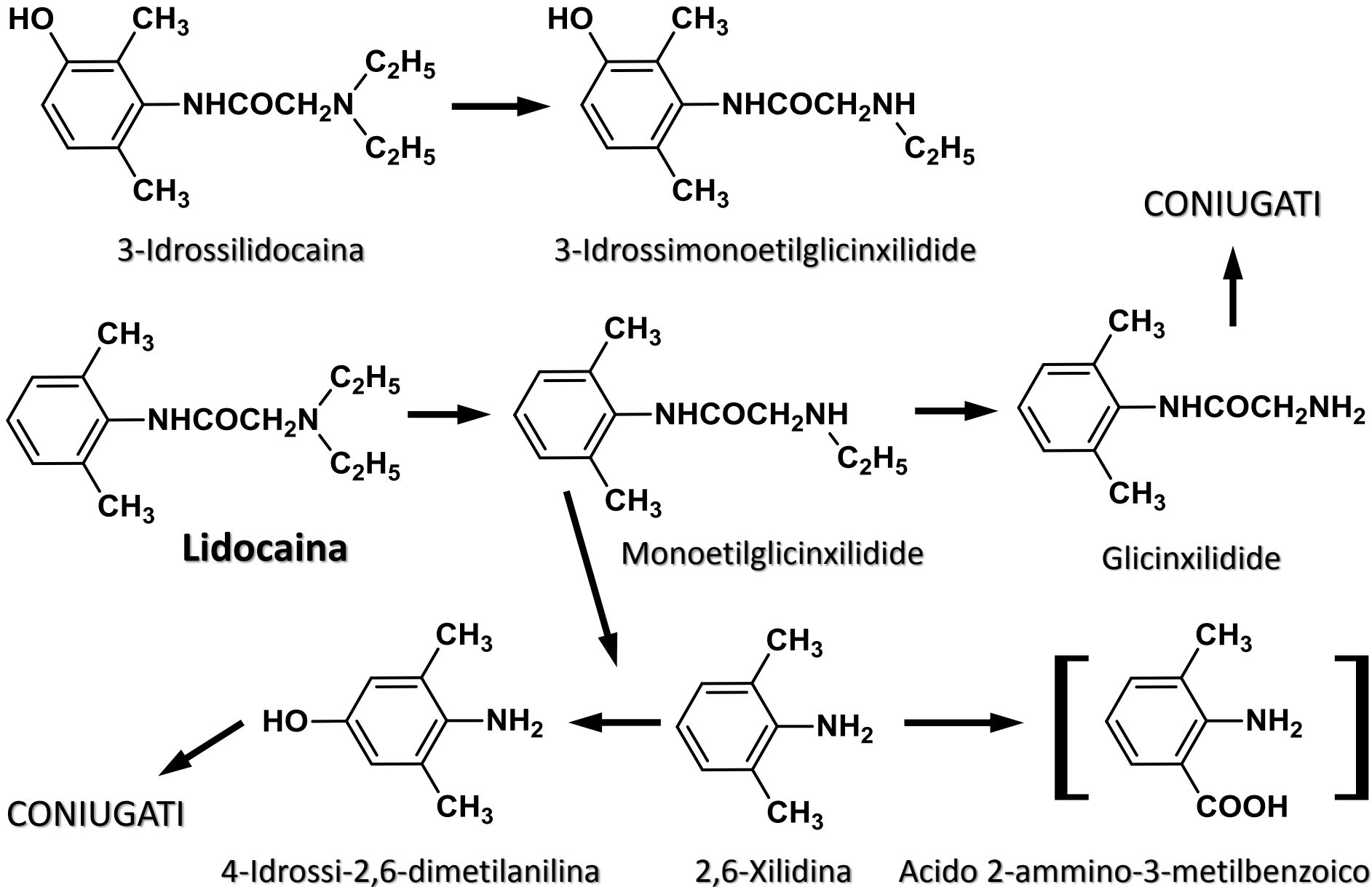


36



1

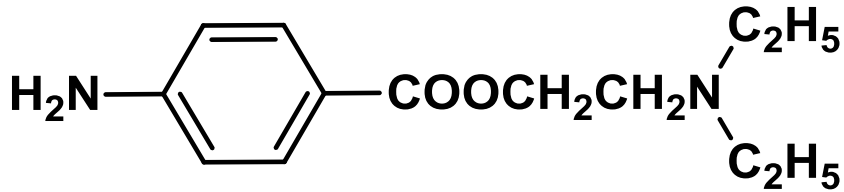
# Lidocaina: Metabolismo



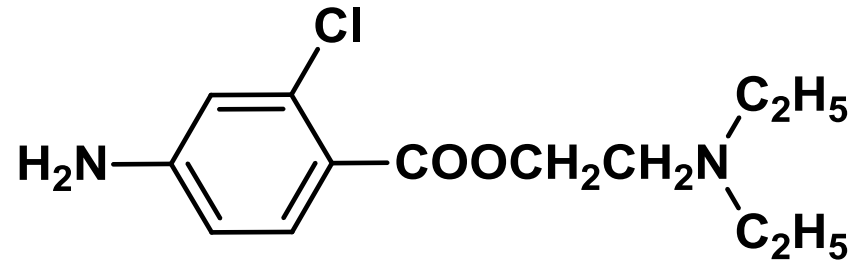
# Classificazione chimica

- 1. Amminoesteri**
- 2. Amminoammidi**
- 3. Amminoeteri**
- 4. Amminochetoni**
- 5. Amminocarbammati**
- 6. Ammidine**
- 7. Alcoli**
- 8. Fenoli**

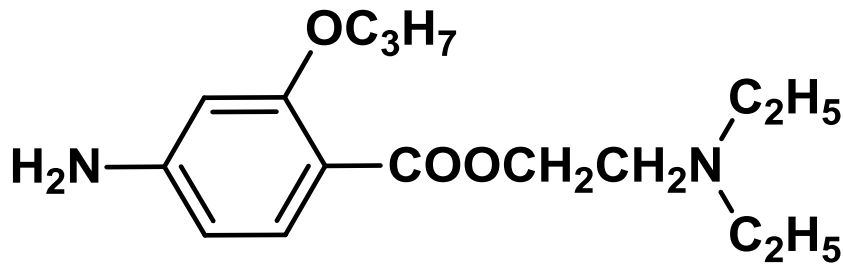
# Amminoesteri



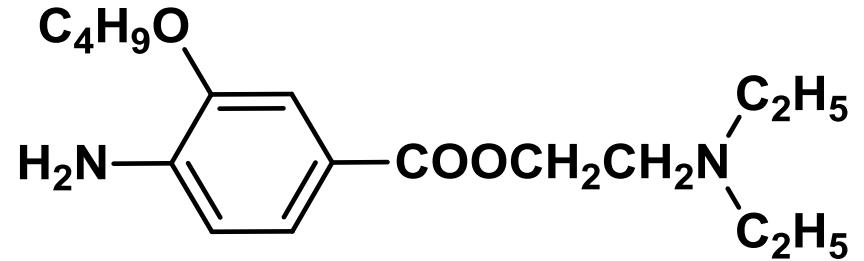
**Procaina**



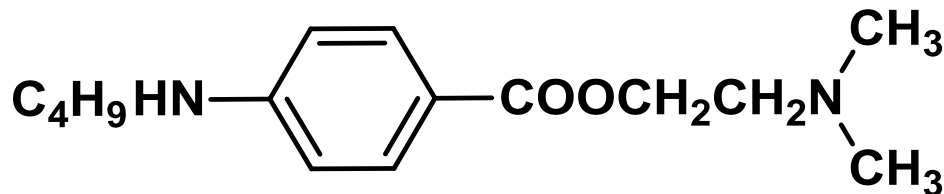
**Clorprocaina**



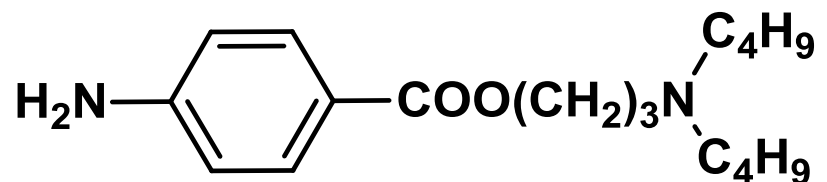
**Propossicaina**



**Benoxinato**

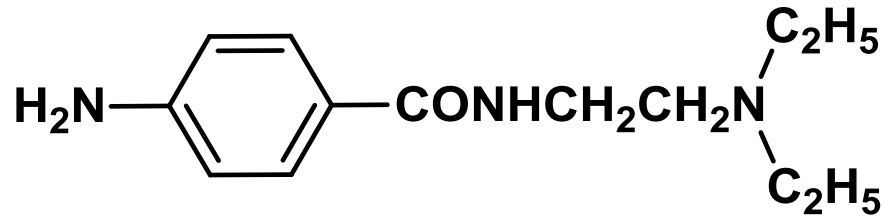


**Tetracaina**

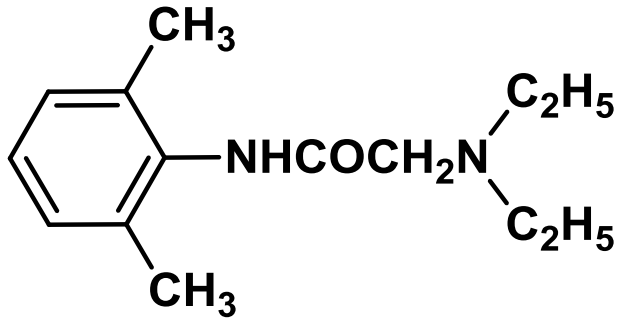


**Butacaina**

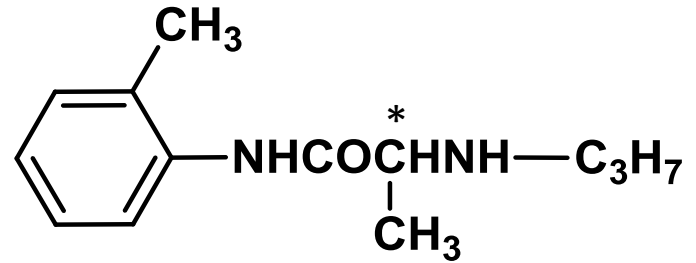
# Amminoammidi



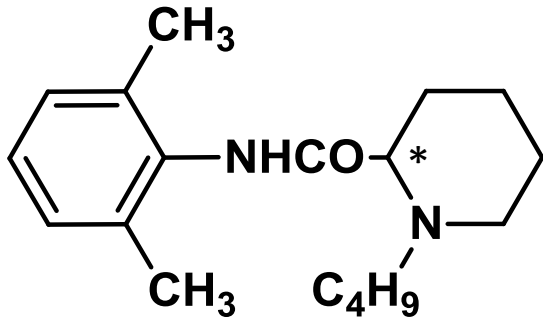
**Procainamide**



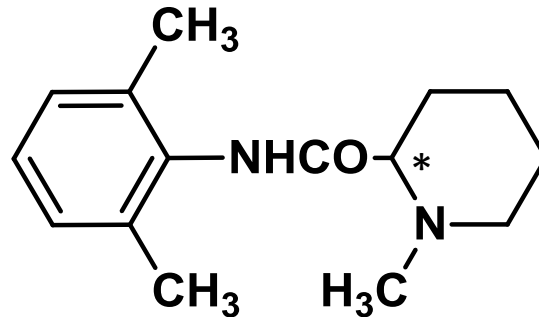
**Lidocaina**



**Prilocaina**

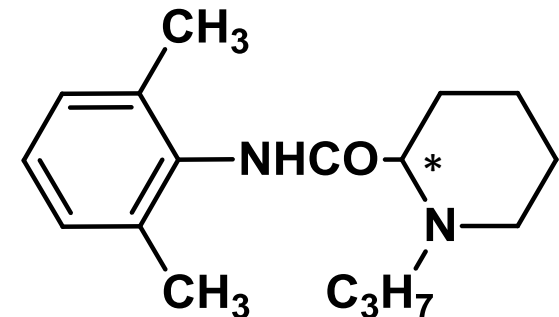


**Bupivacaina**



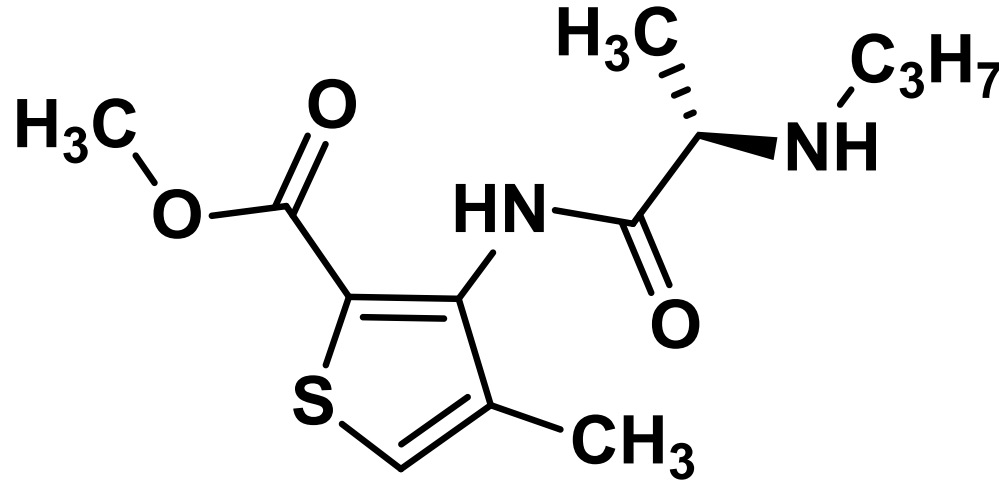
**Mepivacaina**

Rapida insorgenza  
effetto prolungato



**Ropivacaina**

# Amminoammidi

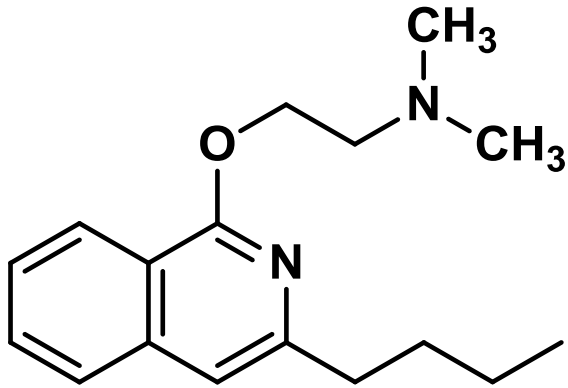


**Articaina**

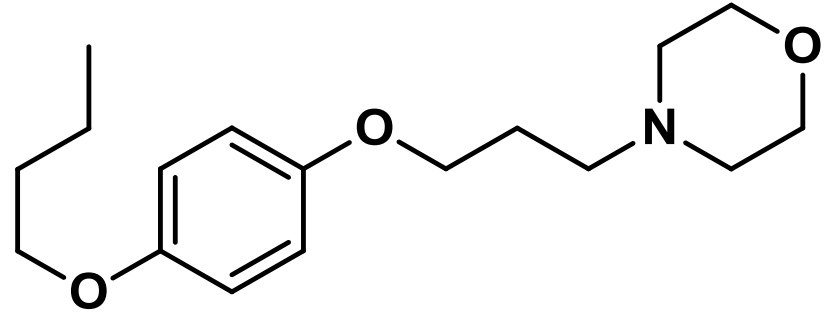
- Si differenzia dagli altri anestetici locali per la presenza di un tiofene al posto del fenile
- L'idrolisi del gruppo estereo ad opera delle *esterasi* plasmatiche elimina l'attività:  $t_{1/2} = 20$  min; bassa tossicità sistemica
- Ampiamente utilizzata in odontoiatria



# Amminoeteri

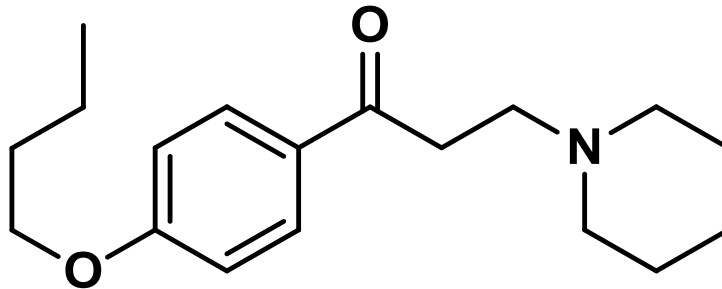


**Dimetisochinina**



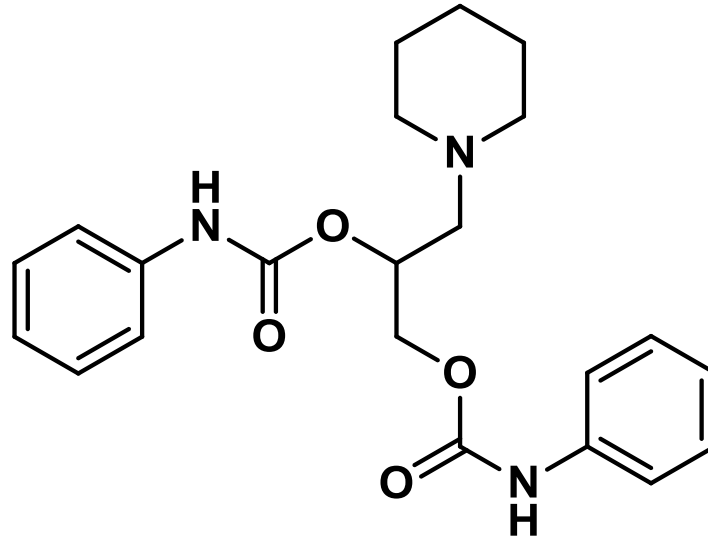
**Pramoxina**

# Amminochetoni



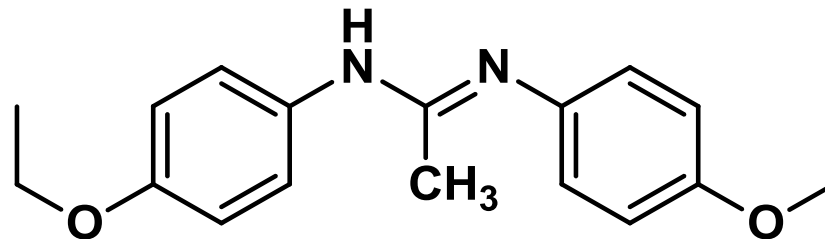
**Diclonina**

# Amminocarbammati



Diperodon

# Ammidine

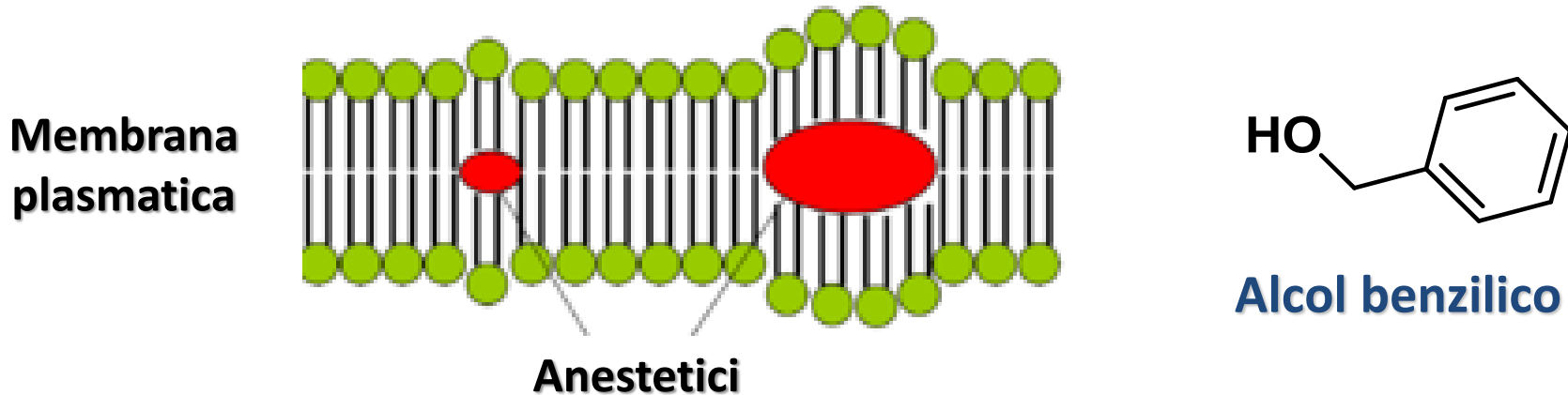


Fenacaina

# Anestetici Locali

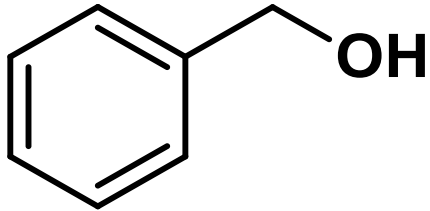
## Meccanismo e sede d'azione

Composti che modulano la plasticità di membrana

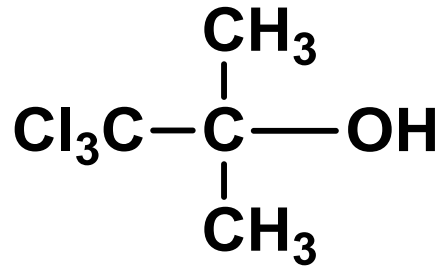


Si suppone che questi anestetici possano interagire con la membrana plasmatica delle cellule neuronali causandone l'espansione e la distorsione, inducendo l'anestesia

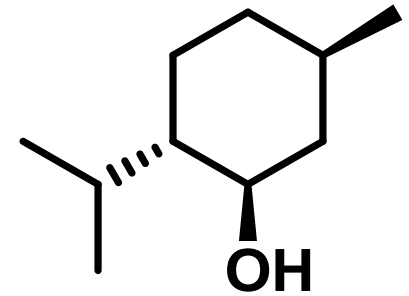
# Alcoli



Alcol benzilico

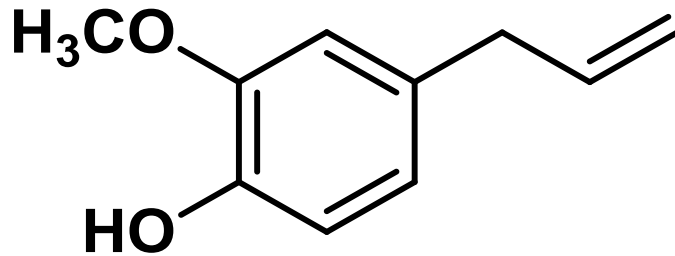


Clorobutanolo

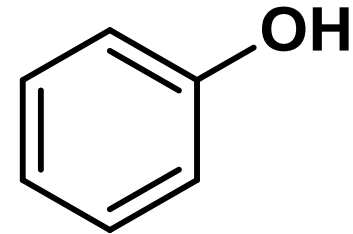


Mentolo

# Fenoli



Eugenolo



Fenolo

# Anestetici Locali: Effetti Tossici

- La diffusione degli anestetici locali al di fuori del sito di somministrazione è responsabile della tossicità di tali farmaci
- Gli effetti tossici si manifestano soltanto a dosaggi molto elevati

## Sistema cardiovascolare

- Aritmie
- Vasodilatazione

## Sistema nervoso centrale

- Vomito
- Eccitazione
- Convulsioni

## Reazioni di ipersensibilità

- Associate al PABA (acido *p*-amminobenzoico), prodotto di idrolisi degli anestetici locali a struttura esterea