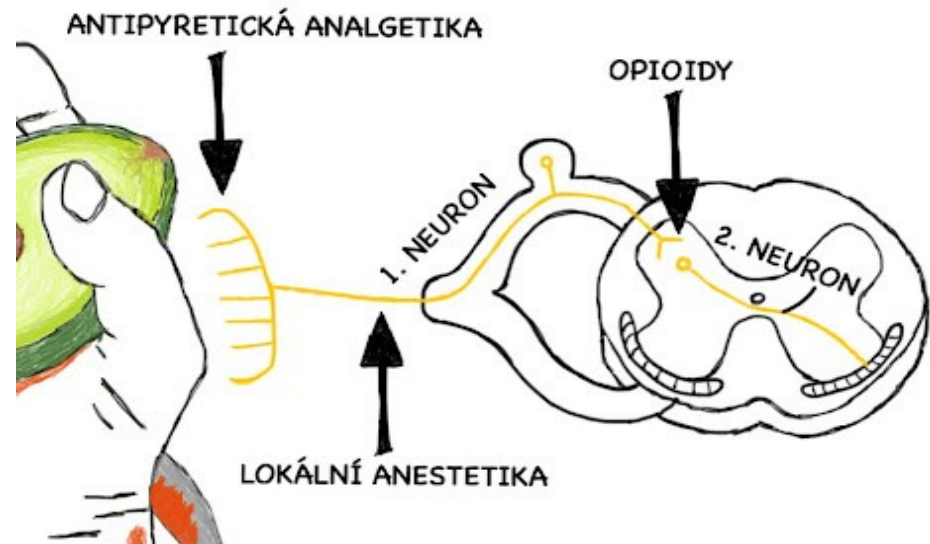
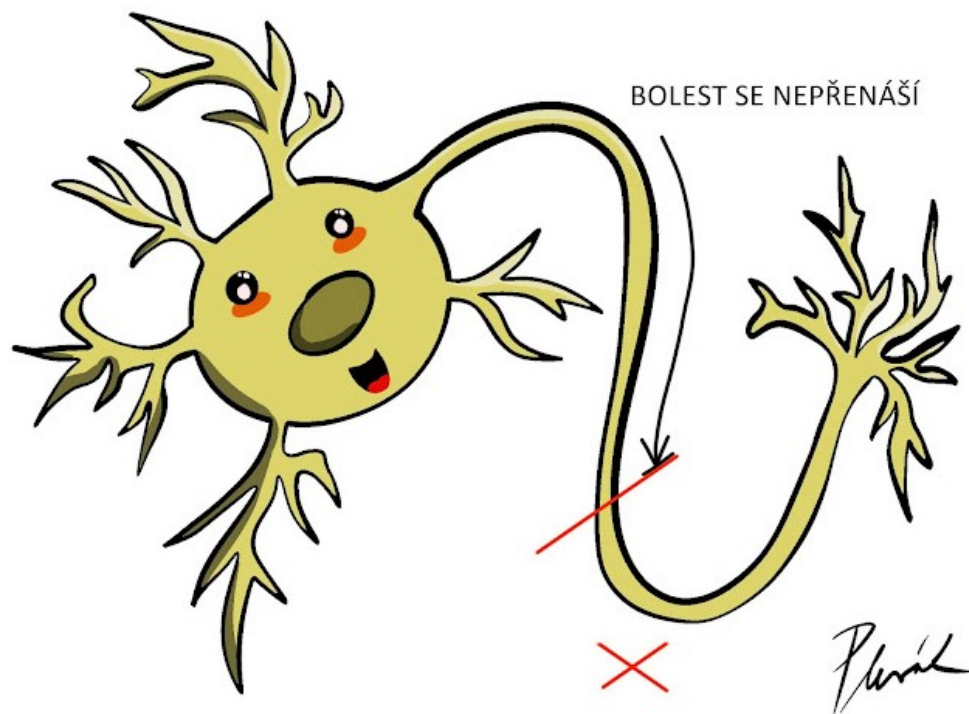


Farmakologie



LOKÁLNÍ ANESTETIKA



Reversibilní blokáda vzniku a vedení vzruchu

Reverzibilní ztráta citlivosti spolu s různým stupněm motorické blokády



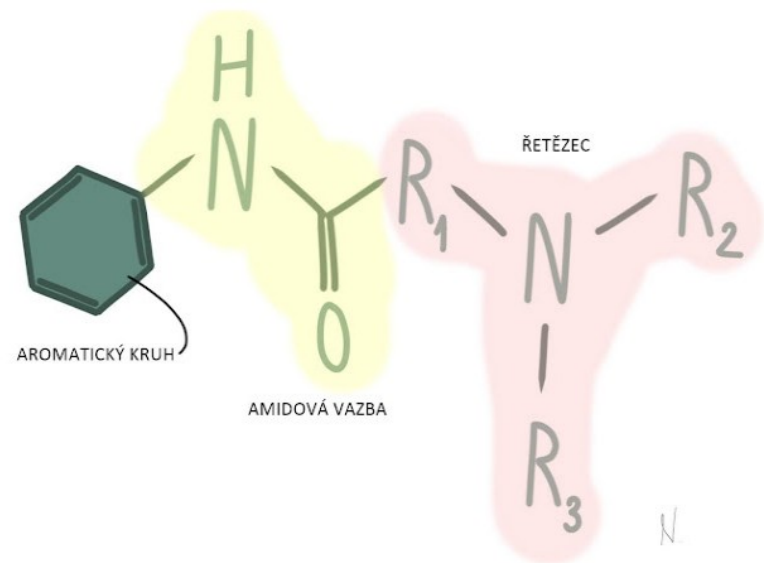
Historie

- 1860 izolace kokainu – Niemann
- 1884 klinické použití – Koller
- 1905 syntéza prokainu – Einhorn
- 1943 syntéza lidokainu – Löfgren
- 50. léta – trimekain (ČSSR)
- 1950 syntéza bupivacainu – Ekenstam
- 1963 klinické uvedení bupivacainu - Widman



Dělení dle chemické struktury

- **Esterová** (např. kokain, prokain, chlorprokain, tetrakain)
- **Amidová**
lidocain, trimecain = mesocain,
bupivacain = Marcaine,
levobupivacaine = Chirocaine



Mechanismus účinku

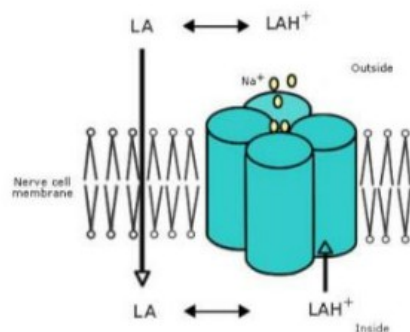
- blokáda Na^+ kanálů a dalších (K^+ a Ca^{2+} kanály, NMDA receptory, beta adrenergní receptory aj.)

Jejich účinek závisí na poměru rozpustnosti ve vodě a v tucích.

Určitá rozpustnost ve vodě je nutná pro difuzi do tkání, rozpustnost v tucích je důležitá pro interakci s receptorem.

- **slabé baze** (pKa většiny 8,0-9,0) - rozpustnost závisí na stupni ionizace a tedy i na pH prostředí – sodíkový kanál je přístupný pouze z vnitřní strany membrány – nutno zachovat liposolubilitu

Reverzibilní blokáda Na kanálů



- Podíl ionizované a neionizované formy závisí na pH.
 - zdravá tkáň: mírně alkalické pH → vyšší podíl neionizované formy →
→ snadný prostup LA do buňky a rychlý účinek
 - zánětlivé ložisko: kyselé pH → nižší podíl neionizované formy →
→ špatný přestup intracelulárně → malý účinek LA

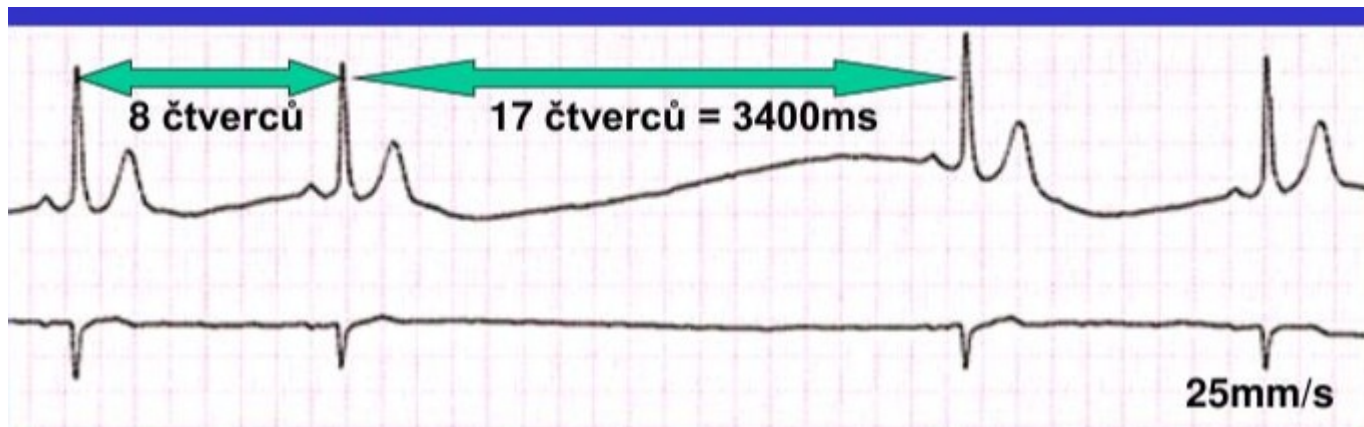
- Vazokonstrikční přísady k LA (adrenalin)
 - snížení vstřebání → delší účinek, nižší toxicita, snížení krvácení



POZOR !!!

Blokáda napětově řízených sodíkových a dalších iontových (draslíkových, vápníkových) kanálů probíhá nejen na membráně nervové buňky, ale i na membránách např. kardiomyocytů

to může mít za následek vznik nežádoucích reakcí po podání LA (bradykardie, poruchy převodního systému,...)



Tab 1. Esterová a amidová lokální anestetika

Lokální anestetikum	Dostupné koncentrace	Nástup účinku	Délka trvání	Použití
Estery				
Prokain	0,2%, 0,5%	Rychlý	Do 1 h	Infiltrace
2-chloroprokain	2%, 3%	Rychlý	Do 1 h	Epidurální, subarachnoidální
Tetrakain	4%	Pomalý	Více než 2 h	Topická
Amidy				
Lidokain	1%, 2%, 10%	Rychlý	1–2 h	Infiltrace, topická i. v.
Trimekain	1%	Rychlý	1–2 h	Infiltrace, topická
Bupivakain	0,5%, 0,5%H	Pomalý	Více než 2 h	Svodná, neuraxiální
Ropivakain	0,2%, 0,75%, 1%	Střední	Více než 2 h	Svodná, neuraxiální
Levobupivakain	0,25%, 0,5%, 0,75%	Pomalý	Více než 2 h	Svodná, neuraxiální
Mepivakain	3%	Střední	1–2 h	Infiltrační, zubní, i. v.
Prilokain	2%	Rychlý	1–2 h	i. v., subarachnoidální, topická
Artikain	4%, 4%A	Rychlý	30–90 min	infiltrační, zubní



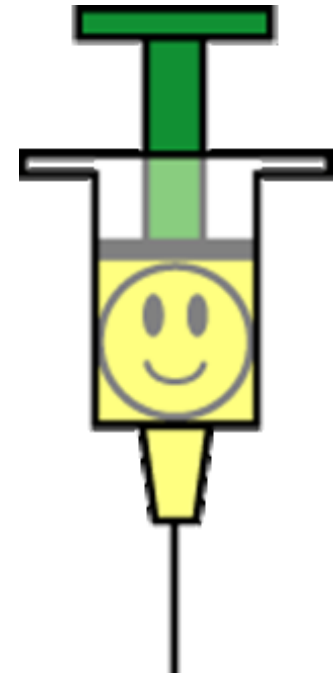
Rozdělení lokálních anestetik

- podle síly: prokain < lidokain = mepivakain = trimekain = prilokain < tetrakain = bupivakain = artikain
- podle rychlosti nástupu: artikain < lidokain < bupivakain
- podle délky trvání blokády: prokain = chlorprokain < lidokain = trimekain = mepivakain = artikain < bupivakain = tetrakain = ropivakain



Výběr lokálního anestetika v praxi

- bupivakain
 - laciný
 - velké zkušenosti
- ropivakain
 - nejmenší kardiotoxicita
 - diferenční blok
 - nižší potence?
- levobupivakain
 - jako bupivakain?
 - nižší toxicita, i potence? (MLAC bupi > levo > ropi)



Maximální dávka LA je různá pro různé regionální techniky



Bupivakain

Tabulka 1 Doporučené dávkování pro dospělé

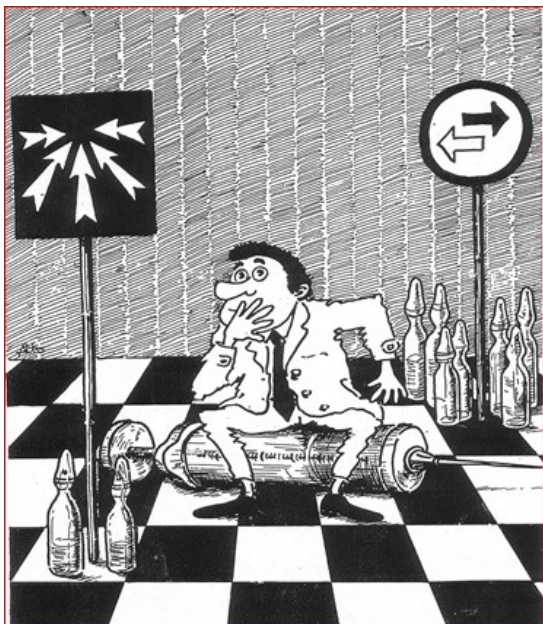
	Koncentrace mg/ml	Objem ml	Dávka mg	Nástup účinku min.	Trvání účinku hod. ⁷⁾
CHIRURGICKÁ ANESTEZIE					
Lumbální epidurální podání¹⁾					
Chirurgický zákrok	5,0	15–30	75–150	15–30	2–3
Lumbální epidurální podání¹⁾					
Císařský řez	5,0	15–30	75–150	15–30	2–3
Thorakální epidurální podání¹⁾					
Chirurgický zákrok	2,5	5–15	12,5–37,5	10–15	1,5–2
	5,0	5–10	25–50	10–15	2–3
Kaudální epidurální blokáda¹⁾					
	2,5	20–30	50–75	20–30	1–2
	5,0	20–30	100–150	15–30	2–3
Blokáda velkých nervů²⁾					
(např. plexus brachialis, n. femoralis, n. ischiadicus)	5,0	10–35	50–175	15–30	4–8
Regionální blokáda					
(např. blokády malých nervů a infiltrace)	2,5	< 60	< 150	1–3	3–4
	5,0	≤ 30	≤ 150	1–10	3–8



LÉČBA AKUTNÍ BOLESTI	Koncen trace mg/ml	Objem ml	Dávka mg	Nástup účinku min.	Trvání účinku hod.⁷⁾
Lumbální epidurální podání					
Intermitentní injekce ³⁾ (např. léčba pooperační bolesti)	2,5	6–15; Minimální interval 30 minut	15–37,5; Minimální interval 30 minut	2–5	1–2

Kontinuální infuze ⁴⁾	1,25	10–15/h	12,5–18,8/h	-	-
	2,5	5–7,5/h	12,5–18,8/h	-	-
Lumbální epidurální podání					
Kontinuální infuze, útlum porodní bolesti ⁴⁾	1,25	5–10/h	6,25–12,5/h	-	-
Thorakální epidurální podání					
Kontinuální infuze ⁴⁾	1,25	5–10/h	6,3–12,5/h	-	-
	2,5	4–7,5/h	10–18,8/h	-	-





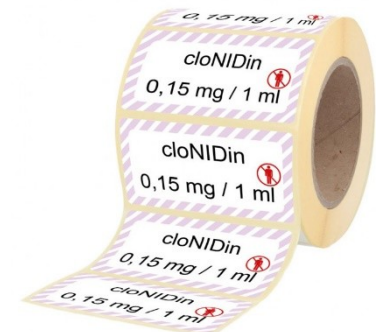
Orgán	Sympatická inervace	Výška vpichu	Incize	Objem LA k anestezii (v ml)	Objem LA ke kont.analgezii (v ml/h)
plíce, bránice	C ₃ - C ₄	Th ₆ - Th ₁₂	torakotomie Th ₄ - Th ₁₂	6 - 8	4 - 6
jícen, žaludek	Th ₄ - Th ₅ Th ₅ - Th ₉	Th ₈ - Th ₁₀	horní střední LPT Th ₆ - Th ₁₀	6 - 8	4 - 8
játra, pankreas	Th ₈ - Th ₁₁	Th ₈ - Th ₁₂	subkostálně bilat. horní střední LPT	8 - 10	5 - 10
žlučník	Th ₈ - Th ₁₁	Th ₁₀ - L ₁	subkostální Th ₈ - Th ₁₂	8 - 10	4 - 8
ledviny, nadledviny	Th ₁₀ - L ₁	Th ₁₀ - L ₂	lumbotomie Th ₁₂ - L ₃	8 - 10	6 - 10
tenké střevo	Th ₈ - Th ₁₁	Th ₁₀ - L ₁	dolní střední LPT Th ₁₀ - L ₁	8 - 12	5 - 10
tlusté střevo	Th ₁₁ - L ₂	Th ₁₂ - L ₂	dolní střední LPT Th ₁₀ - L ₁	10 - 14	5 - 10
sigmoideum, rektum	Th ₁₁ - S ₅	L ₂ - L ₄	dolní střední LPT, transanální S ₄ - S ₅	10 - 16	5 - 10
močový měchýř	Th ₁₁ - L ₃	L ₁ - L ₄	dolní střední LPT, suprapubický řez	10 - 12	5 - 10
děloha	Th ₁₀ - S ₅	L ₁ - L ₄	dolní střední LPT, suprapubický řez	14 - 18	5 - 10
DKK	L ₁ - S ₅	L ₃ - L ₅		12 - 15	4 - 8



- Větší objem anestetika zajistí větší **rozsah analgézie**, na jeden dermatom je třeba cca 1-2 ml, objemová potřeba je mírně redukována s věkem.

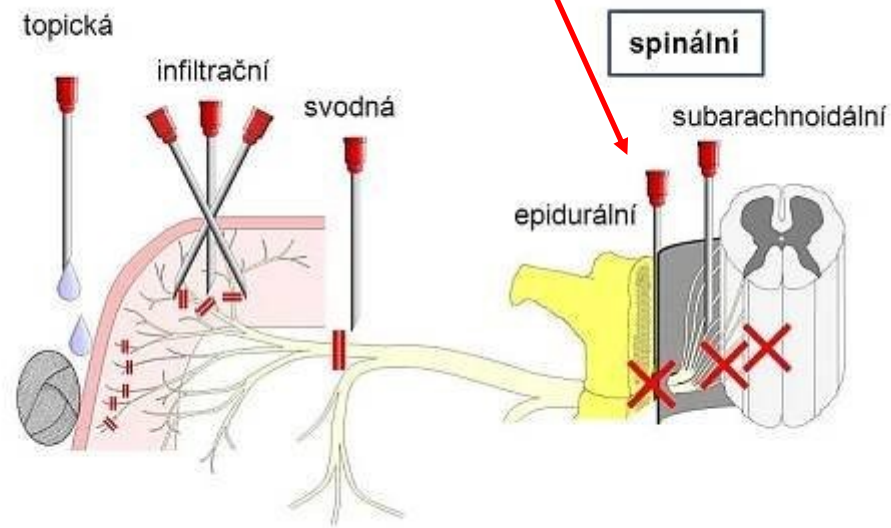


- **Clonidin a dexmedetomidin** – jsou to α_2 centrální stimulanty – mají kromě sedativních i analgetické vlastnosti



LA podáno v dostatečném množství do **epidurálního prostoru**,
vyvolá blokádu:

- a) sympatických vláken,
- b) senzitivních vláken,
- c) motorických vláken.



BLOKÁDA NERVOVÝCH VLÁKEN JE V POŘADÍ

- preganglionární symp. vlákna
- vlákna pro tepelné čítí: chlad, teplo
- vlákna pro bolest
- dotek
- hloubkové čítí
- motorika
- vibrace a polohové čítí



JAK OVLIVNIT ROZSAH BLOKÁDY

množství LA (koncentrace x objem)

místo aplikace

Síla nervových kořenů

- v bederní oblasti se LA šíří spíše kraniálně,
- v úseku středního hrudníku se LA šíří stejnoměrně kranálně i distálně

15 – 30 min

- Latence účinku – doba potřebná na přestup LA přes dura mater ke kořenům míšních nervů

anestezie v segmentech L5 a S1 nastupuje později proto, že kořeny mají větší průměr

- rychlost aplikace

nejlepší výsledky poskytuje injekce s rychlostí 0,3-0,75 ml/s

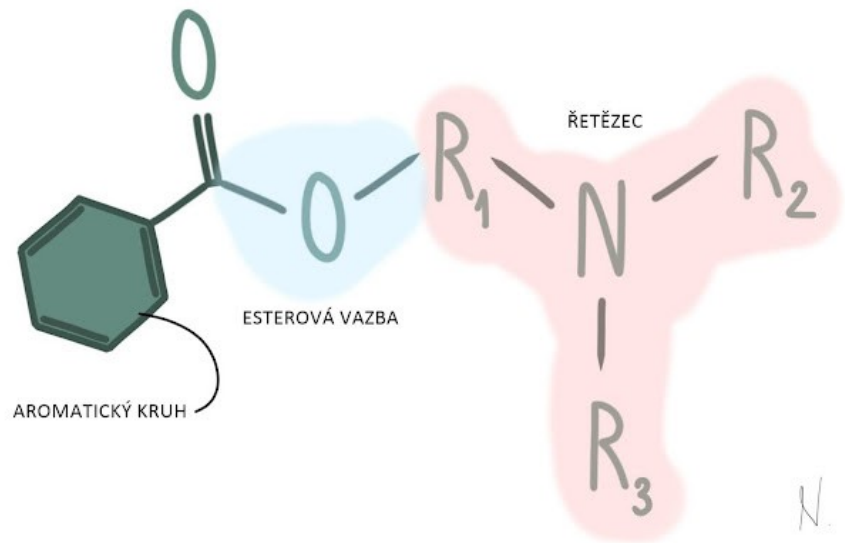


- Věk pacienta,
- DM, ateroskleróza,
- Těhotenství (vyšší citlivost na toxicitu LA) + sy dolní duté žíly



Alergická reakce na LA

- **Rychle nastupující reakce** (1.typ IgE protilátky – vazba na membrány mastocytů a bazofilů, které uvolňují histamin)
 - Kopřivka, angioedém, pruritus, otok rtů, jazyka, DC, bronchospasmus, arytmie, ischemická bolest na hrudi, ekg změny, hypotenze, šok, nauzea, zvracení, křeče v břiše
 - **Opožděná reakce** (4.typ zprostředkovaná senzitivovanými T-lymfocyty)
 - Dermatitisy, kopřivka, ekzém
- Th: antihistaminika, kortikoidy



Alergická reakce na LA

- Okamžitě přerušit přívod látky,
- O₂,
- adrenalin i.m. 0,5mg (lze opakovat á5min) nebo i.v. při zajištěné PVK (nutno naředit, jednotlivá dávka je 50 ug),
- tekutiny i.v. (1-2L),
- inhalace bronchodilatancií (salbutamol 5mg),
- antihistaminika (H1 i H2 blokátory – dithiaden 0,5mg/ml, quamatel (famotidin), hydrocortisone 100-200mg i.v
- zahájení KPR

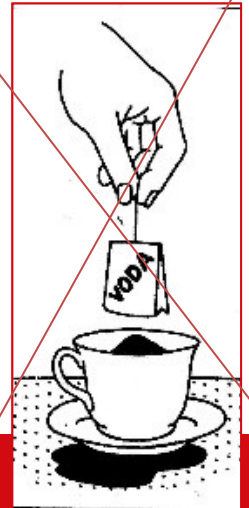


TOXICKÁ REAKCE

- Následek předávkování (resorpce do systémové cirkulace)
- Neúmyslné podání LA do cévy

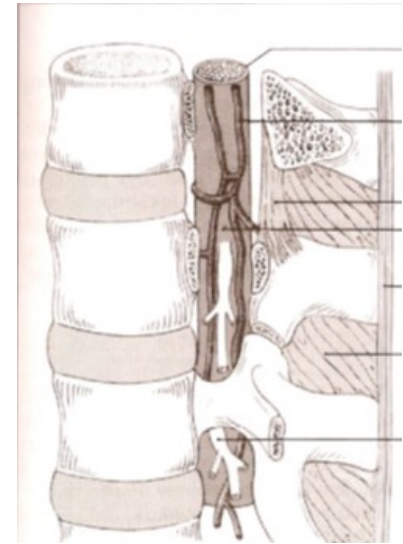
Známky neurotoxicity mohou být detekovány již během podávání LA při rozhovoru s pacientem, peakových hladin dosáhne LA během 15 -20min, pacientka nesmí být ponechána o samotě, dokud se blokáda úplně nerozvine !!!

Toto není dobrý čas na kávu



- podání LA do cévního systému
projevy nastupují ihned nebo v krátkém časovém
odstupu od podání a rozvíjejí se rychle
- vstřebání dávky LA
projevy se rozvíjejí postupně v průběhu minut až jedné
hodiny od podání
dávka LA byla příliš vysoká, nebo clearance LA snížena





POZOR – u těhotných dilatace epidurálních venózních plexů projevy toxicity nastupují v řádu sekund až minut



- mechanismus působení na CNS je dán bloádou inhibičních drah kůry a stimulací uvolňování excitačního neurotransmiteru glutamátu

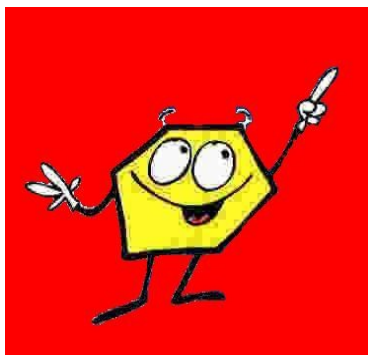
Příznaky:

- změna chování, neklid, porucha vědomí až koma
- světloplachost,
- poruchy vizu a sluchu,
- brnění jazyka,
- kovová pachuť,
- fascikulace distálních částí těla, kolem úst,
- tonicko klonické křeče, zástava dechu – centrální útlum dýchání



VAROVNÉ ZNÁMKY NEURO TOXICITY

- tupý pocit na rtech a jazyku, kovová chuť v ústech,
- ospalost,
- závrať,
- znění v uších,
- smazaná řeč,
- svalový třes,
- nystagmus,
- poruchy vidění.



PROFYLAXE TOXICKÝCH PROJEVŮ NA CNS

- Zachovávat bezpečnostní zásady aplikace LA do epidurálního prostoru:

**při každé aplikaci LA aspirovat !!!,
zkušební dávka 5 ml, čekat 5 min !!!**

- Udržovat kontakt s pacientem aspoň 30 min po aplikaci LA.
- Zaměřit se na varovné známky a zavčas začít s terapií:

O2 maskou

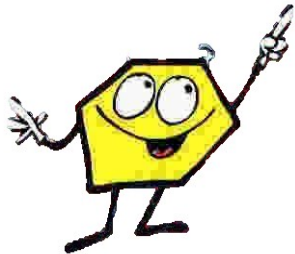
při křečích Midazolam 2,5 – 5 mg i.v.

Důsledná monitorace pacienta

Minimální monitorace po neurotoxické reakci jsou 2 hod.

POMĚR KARDIOTOXICITY A NEUROTOXICITY

- Obecně reaguje srdce na LA méně než mozek, takže mozková toxická reakce se projevuje dříve než kardiotoxicita.
- CAVE! Bupivakain může způsobit komorové arytmie v koncentracích, jež nevyvolají křeče z toxicity CNS.

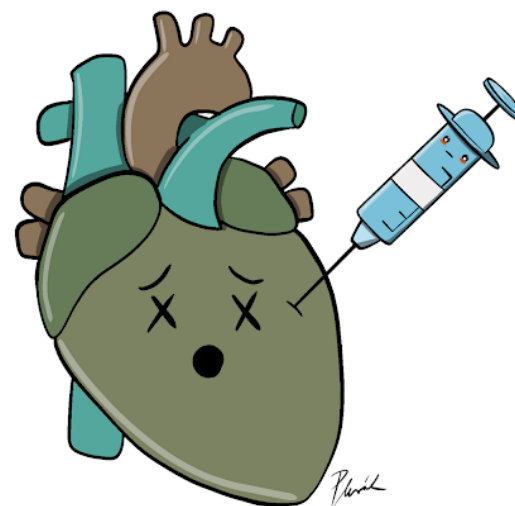


KARDIOTOXICITA

- **Přímé působení** LA na srdce a periferní cévy - blokáda Na^+ a Ca^{2+} kanálů, změna influxu Ca^{2+} ze sarkoplazmatického retikula
- **Nepřímé působení** na eferentní dráhy sympatiku a parasympatiku
- dochází k snížení rychlosti depolarizace Purkyňových vláken, prodloužení trvání akčního potenciálu, prodloužení refrakterní fáze kardiomyocytů, deprese aktivity sinusového uzlu

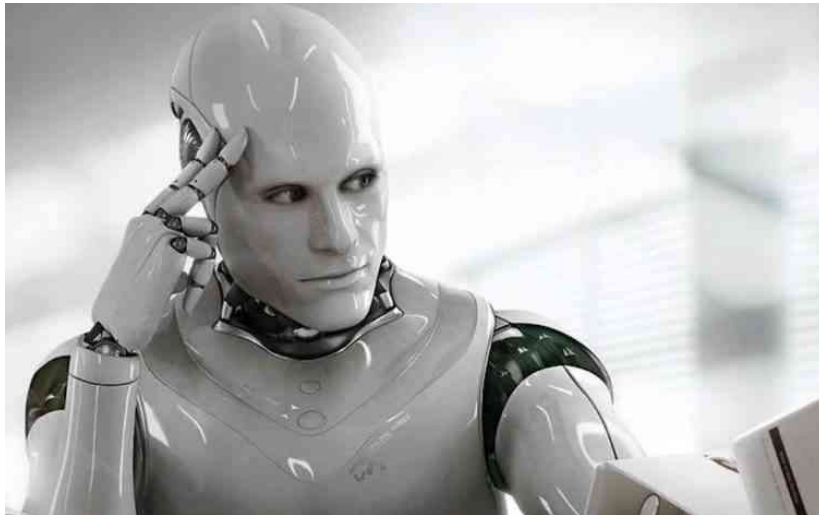
Příznaky:

- arytmie
- bradykardie
- hypotenze
- srdeční zástavu
- prodloužení PR a rozšíření QRS komplexů



- negativně inotropní účinek (=pokles kontraktility myokardu),
- zpomalení automatické srdeční činnosti,
- snížení rychlosti vedení srdečních vzruchů (na EKG prodloužení intervalu PQ a QRS),
- vazodilatace (nízké koncentrace vazokonstrikce),
- poruchy komorového rytmu ,zejména bupivakain.





Úvodní stimulace:

- hypertenze a tachykardie stimulací CNS.

Primární stadium útlumu:

- negativní inotropie,
- pokles srdečního výdeje,
- lehká až mírná hypotenze.

Sekundární stadium útlumu:

- silný pokles srdečního výdeje,
- periferní vazodilatace,
- významný pokles TK.

Terminální stadium:

- sinusová bradykardie,
- poruchy vedení,
- komorová arytmie (bupivakain),
- srdeční zástava.

Symptomatická léčba:

- Hypotenze – elevace končetin, bolus tekutin, katecholaminy
- Bradykardie - obvykle vymizí bez léčby, pokud přetrvávají společně s hypotenzí, je nutné podat atropin a zvážit podání lipidové emulze
- Je nutné vyvarovat se podání vasopressinu, blokátorů kalciového kanálu, B-blokát., lokálních anestetik



DOPORUČENÍ PRO LÉČBU TOXICKÉ REAKCE PO PODÁNÍ LOKÁLNÍCH ANESTETIK

Pracovní skupina

Cvachovec Karel
Černý Vladimír
Doležal David
Herold Ivan
Horáček Michal
Kříkava Ivo
Ševčík Pavel

http://www.csarim.cz/Public/csim/21%20%20DP_lecba_toxicka_reakce_LA_CSARIM_final_approval_140212.pdf



TERAPIE toxické reakce

- Zastavení podávání LA, přivolání pomoci
- Postupujeme dle zásady ABCD
- Při křečích BZD (preferenčně midazolam, diazepam, svalová relaxancia)
- Hypotenze - tekutiny, vazopresory (efedrin, NA, ev. adrenalin)
- Při arytmiích amiodaron
- Při zástavě oběhu algoritmus ALS
- Podat **INTRALIPID 20%**



Dali prášku podle rady,
mraveneček stůně dál,



lipid emulsion therapy (INTRALIPID)

- 20% tuková emulze, off-label podání
- Iniciální dávka 1,5 ml/kg, poté infuze rychlostí 15 ml/kg/hod
- KI: alergie na sójovou, vaječnou, arašídovou bílkovinu
- Kontrola amyláz/lipáz pro možnost rozvoje ak. pankreatitidy 7



Příklad dávkování u 70 kg člověka

vak 500 ml 20% INTRALIPID

- 100 ml ihned jako bolus během 2 -3 min
- zbytek vaku napojit na i.v set a nechat kapat 15 min, pokud nedojde k obnovení oběhové stability, zopakuj počáteční bolus
- Max.dávka je 12,5 ml/kg (tj. 875ml u 70kg pacienta).

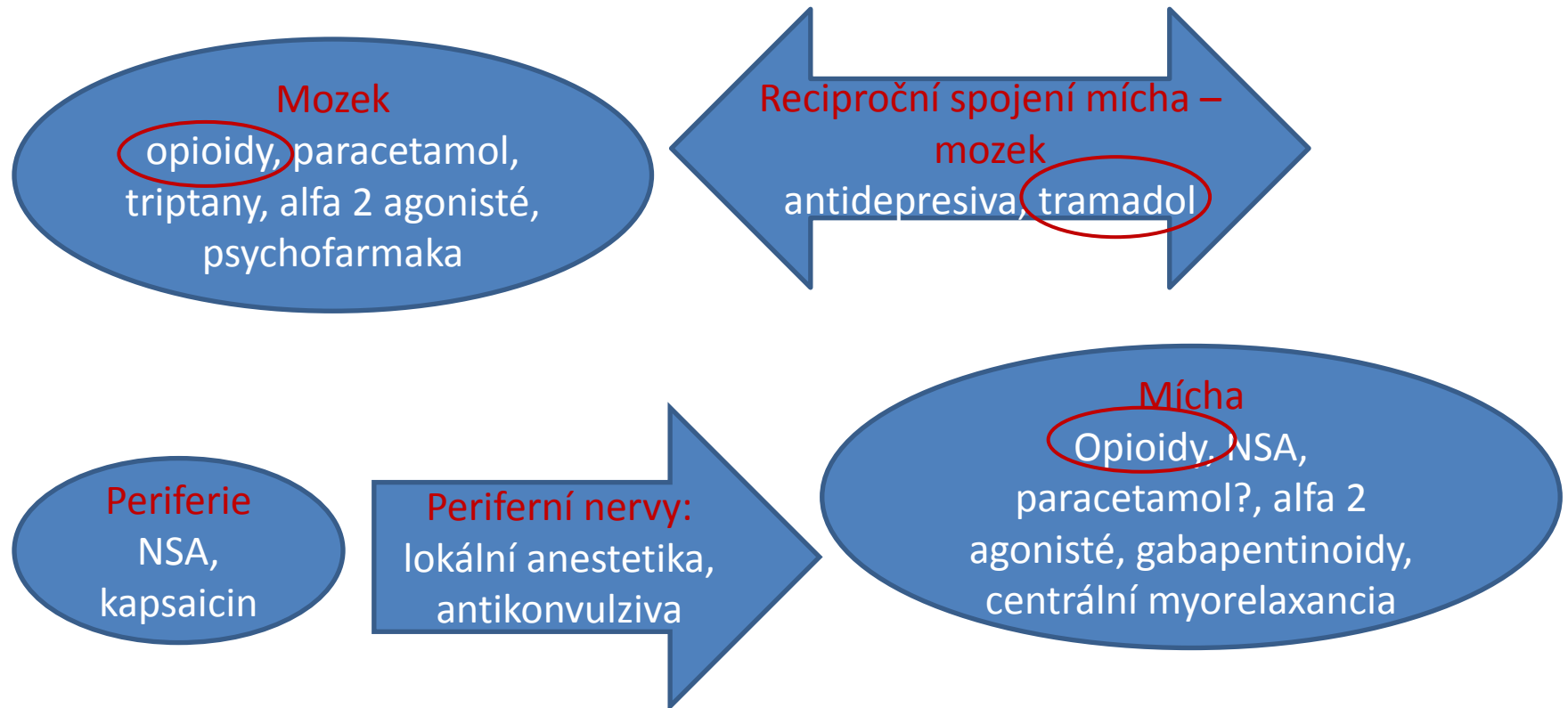
- 1. minuta: 100 ml
- 1. hodina: dle hmotnosti do 1000 ml



- Podat lipid včas – před rozvojem hypoxie a acidózy
- při acidóze uvážit její korekci před podáním lipidů! vazebná kapacita se snižuje a toxicita se může zvýšit!
- adrenalin v malých dávkách 1 ug/kg!
 - arytmie
 - lipid mění reakci na adrenalin
- Zvážit ECMO



Hlavní místa analgetického působení farmak



OPIOIDY

Účinek opioidů je zprostředkován přes opioidní receptory na supraspinální, spinální i periferní úrovni.

Rozlišujeme 3 hlavní opioidní receptory:

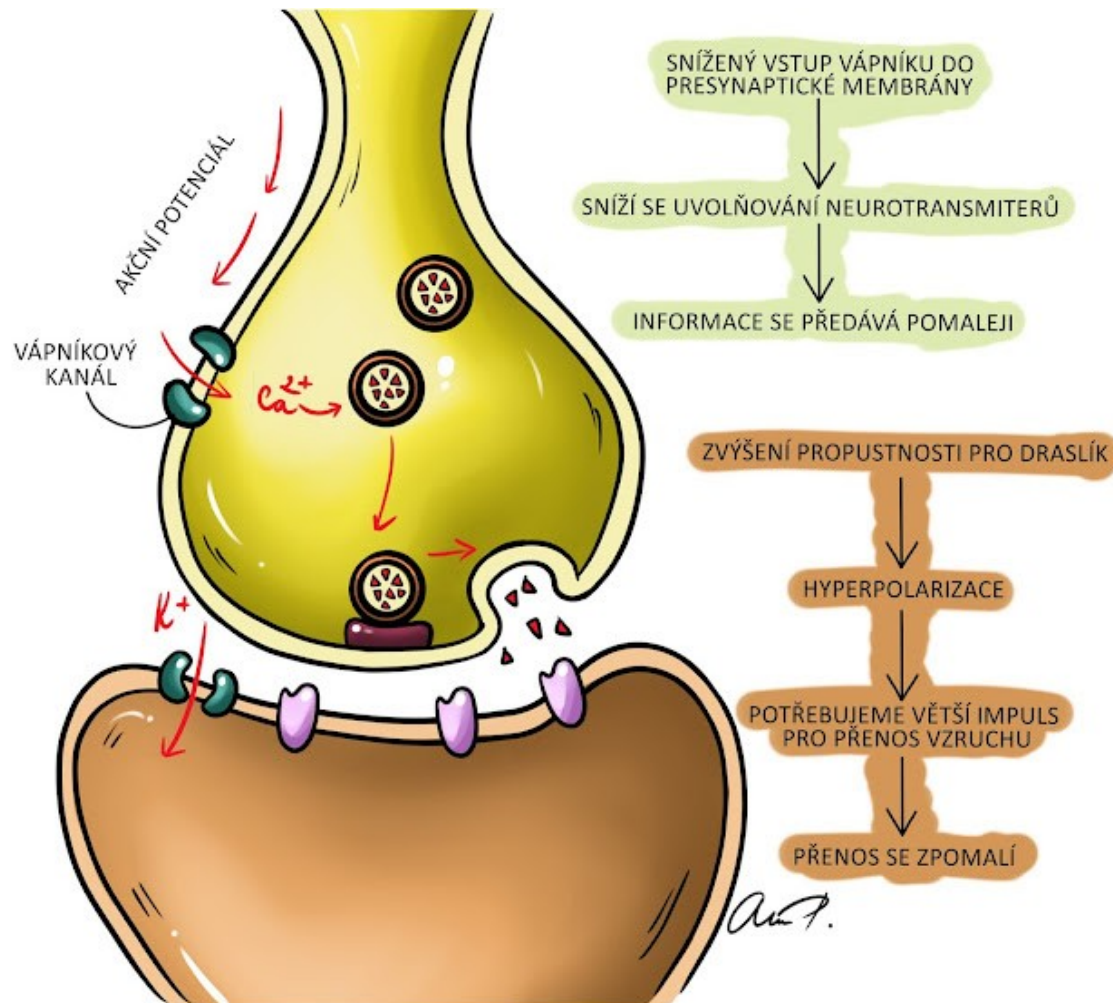
- 1. δ (delta)
- 2. κ (kappa)
- 3. μ (mí)
- **NOP** (nociceptin-opioid peptide, dříve opioid receptor like receptor 1 aka ORL1)

NOP je zodpovědný za anti-opioidní aktivitu na mí receptorech na supraspinální úrovni.

Morfin - první opioid užitý epidurálně

- hydrofilní - pomalý nástup a dlouhé trvání účinku
- riziko dechově deprese :
 - 1: 500 (bolus)
 - 1:1500 (kontinuálně) maximálně 1: 100 - 1 : 5 000





Opioidy v epidurálním prostoru

- Epidurálně podané opioidy přechází tvrdou plenou a difundují mozkomíšním mokem
- Váží se na opioidní receptory v zadních rozích míšních a na četná místa v CNS
- částečně jsou absorbovány do systémové cirkulace, kde se váží na receptory v periferních tkáních

Sufentanil

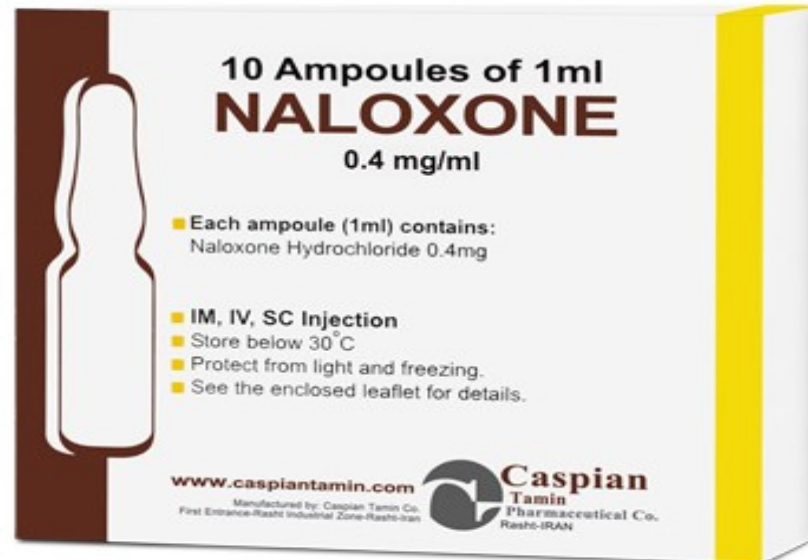
- je vysoce lipofilní
- resorbuje se do systémového oběhu, tzn. má významný systémový efekt, nikoliv převážně míšní.
- Zajišťuje tak rychlý nástup účinku a možnost snížit dávku LA.
- Aplikovaný epidurálně má pozvolnější farmakokinetiku, neovlivňuje tudíž novorozence.



Naloxone

- Indikován k antagonizaci dechového útlumu i svědění.
- v dávce 0,1-0,4 mg nebo kontinuální podání. Účinek trvá 90min, pak opět riziko reopoidizace.

Ředění: 1 amp do 4 ml FR – podat 1 – 2 ml



Léky související s nervovým systémem

Epidurální analgésie

Vedlejší účinky:

- Hypotenze – lokální anestetika, clonidin
- Bradykardie – lokální anestetika a vysoký blok nad Th 4
- Deprese CNS a dýchání (opioidy)
- Stimulace centra pro zvracení (opioidy)
- Ztráta chuti k jídlu (opioidy)
- Suchost úst (opioidy)
- Snížení vyprazdňování žaludku a snížení motility střev (opioidy)
- Uvolnění histaminu a svědění (opioidy)
- Svaolová rigidita (opioidy)
- Motorická blokáda (lokální anestetika)
- Retence moči (opioidy, lokální anestetika)
- Bolesti hlavy (technická chyba – punkce dury)
- Absces, hematom (epidurální katétr)
- Totální spinální blok (těžká hypotenze, apnea, bezvědomí, dilatované zornice – způsobené nechtěnou aplikací epidurální dávky do subdurálního/spinálního prostoru).





Peyona 20 mg/ml **20 mg/1 ml**

infuzní roztok a perorální roztok
infúzny intravenózný roztok a perorálný roztok

Coffeini citras (odpovídá 10 mg/ml čistého coffeiniu)
Kofeín citrát (zodpovedá 10 mg/ml bázy kofeínu)

Jedna ampulka o objemu 1 ml obsahuje coffeini citras (odpovídá 10 mg čistého coffeiniu).
Každá ampulka s objemom 1 ml obsahuje 20 mg kofeín citrátu (zodpovedá 10 mg bázy kofeínu).

Intravenózní podání / Perorální podání
Intravenózne použitie / Perorálne použitie

10 ampulek
10 ampuliek

Chiesi

EU/1/09/528/002

Barcode: 501682 000190
PEYONA 20 MG/ML
IVN + POR SOL 10X1ML
8139 80 K 0

17/21

