

Figura 15.2 Struttura e funzione dei canali per il Na⁺ attivati da voltaggio.

A. Rappresentazione bidimensionale delle subunità α (al centro), β_1 (a sinistra) e β_2 (a destra) del canale per il Na⁺ attivato dal voltaggio ottenuto da cervello di mammifero. Le catene polipeptidiche sono rappresentate da linee continue con lunghezza dal voltaggio ottenuto da cervello di mammifero. Le catene polipeptidiche sono rappresentate da linee continue con lunghezza approssimativamente proporzionale alla lunghezza effettiva di ogni segmento della proteina del canale. I cilindri rappresentano regioni transmembrana ad α -elica. Ψ indica i siti con dimostrata N-glicosilazione. Notare la struttura ripetuta dei quattro domini omologhi (da I a IV) della subunità α . **Sensore di voltaggio.** I segmenti S4 transmembrana in ogni dominio omologo della subunità α hanno funzione di sensori di voltaggio. (+) rappresenta residui aminoacidici caricati positivamente a ogni terza posizione all'interno di questi segmenti. Il campo elettrico (negativo internamente) esercita una forza su questi residui aminoacidici caricati, spingendoli verso la parte intracellulare della membrana. **Poro.** I segmenti transmembrana S5 e S6 e le brevi sequenze associate alla membrana tra essi (segmenti SS1 e SS2; vedi Fig. 15.3) costituiscono le pareti del poro situato al centro di quadrati simmetrici di quattro domini omologhi (vedi B). I residui aminoacidici indicati da cerchi nel segmento SS2 sono di importanza critica per determinare la conduttanza e la selettività ionica del canale per il Na⁺ e anche la capacità di legare le tossine tetrodotossina e saxitossina bloccanti la porzione esterna del poro. **Inattivazione.** La breve sequenza intracellulare che connette le regioni omologhe III e IV ha la funzione di cancello di inattivazione del canale del Na⁺; questa sequenza si ripiega verso la porzione intracellulare del poro, occludendolo entro pochi millisecondi dopo che il canale si è aperto. Tre residui idrofobici (isoleucina-fenilalanina-metionina, IFM) nella posizione segnata con una *h* sembrano fungere da sequenza di inattivazione, spingendosi all'interno del poro legandosi a un recettore di inattivazione dell'apertura. **Modulazione.** L'apertura del canale del Na⁺ può essere modulata da meccanismi di fosforilazione proteica. La fosforilazione del cancello di inattivazione tra i domini omologhi III e IV da parte della protein chinasi C rallenta l'inattivazione. La fosforilazione di siti nella sequenza intracellulare tra i domini omologhi I e II sia da parte di protein chinasi C Φ sia da protein chinasi dipendente da AMP ciclico Θ riduce l'attivazione del canale del Na⁺.

B. I quattro domini omologhi della subunità α del canale del Na⁺ sono illustrati come quadrati simmetrici visti dall'alto della membrana. La sequenza dei cambiamenti conformazionali che avvengono durante l'attivazione e l'inattivazione viene mostrata in sequenza. In seguito a depolarizzazione, ognuno dei quattro domini omologhi è soggetto a cambiamento conformazionale successivo a uno stato di attivazione. In seguito all'attivazione dei quattro domini, il canale per il Na⁺ si può aprire. Entro pochi millisecondi dall'attivazione, il cancello di inattivazione tra i domini III e IV si chiude sopra la parte intracellulare del canale occludendolo e prevenendo ulteriore conduttanza ionica. (Adattata da Isom et al., 1994; riproduzione autorizzata.)

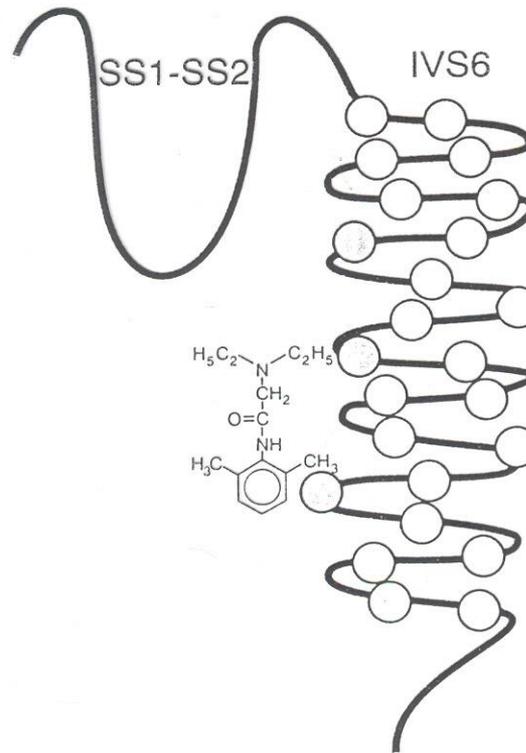


Figura 15.3 Sito recettoriale degli anestetici locali. Il segmento transmembrana S6 all'interno del IV dominio (IVS6) è illustrato come α -elica lungo gli adiacenti segmenti brevi SS1 e SS2 che contribuiscono alla formazione della parte extracellulare del poro. Ogni cerchio rappresenta un residuo aminoacidico 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 la isoleucina (I) in posizione 1760. La sostituzione in questa posizione con un residuo di minori dimensioni, quali l'alani- na 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 circostante il sito recettoriale (vedi Ragsdale et al., 1994).

Tabella 15.1 Sensibilità al blocco dei vari tipi di fibre nervose*

CLASSIFICAZIONE BIOFISICA DELLA CONDUZIONE	LOCALIZZAZIONE ANATOMICA	MIELINA	DIAMETRO, μm	VELOCITÀ DI CONDUZIONE $\text{m}\cdot\text{sec}^{-1}$	FUNZIONE	SENSIBILITÀ AL BLOCCO					
Fibre A											
A α	Afferenti ed efferenti dai muscoli e dalle articolazioni	Sì	6-22	10-85	Motoria e propriocettiva	+					
A β											
A γ							Sì	3-6	15-35	Tono muscolare	++
A δ							Sì	1-4	5-25	Dolore, temperatura, pressione	+++
Fibre B	Simpatico pregangliare	Sì	<3	3-15	Vasomotoria, visceromotoria, sudomotoria, pilomotoria	++++					
Fibre C											
Simpatiche	Simpatico postgangliare	No	0.3-1.3	0.7-1.3	Vasomotoria, visceromotoria, sudomotoria, pilomotoria	++++					
Radici dorsali	Radici sensitive e nervi periferici afferenti	No	0.4-1.2	0.1-2	Dolore, temperatura, pressione	++++					

* Adattata da Carpenter e Mackey, 1992; riproduzione autorizzata.

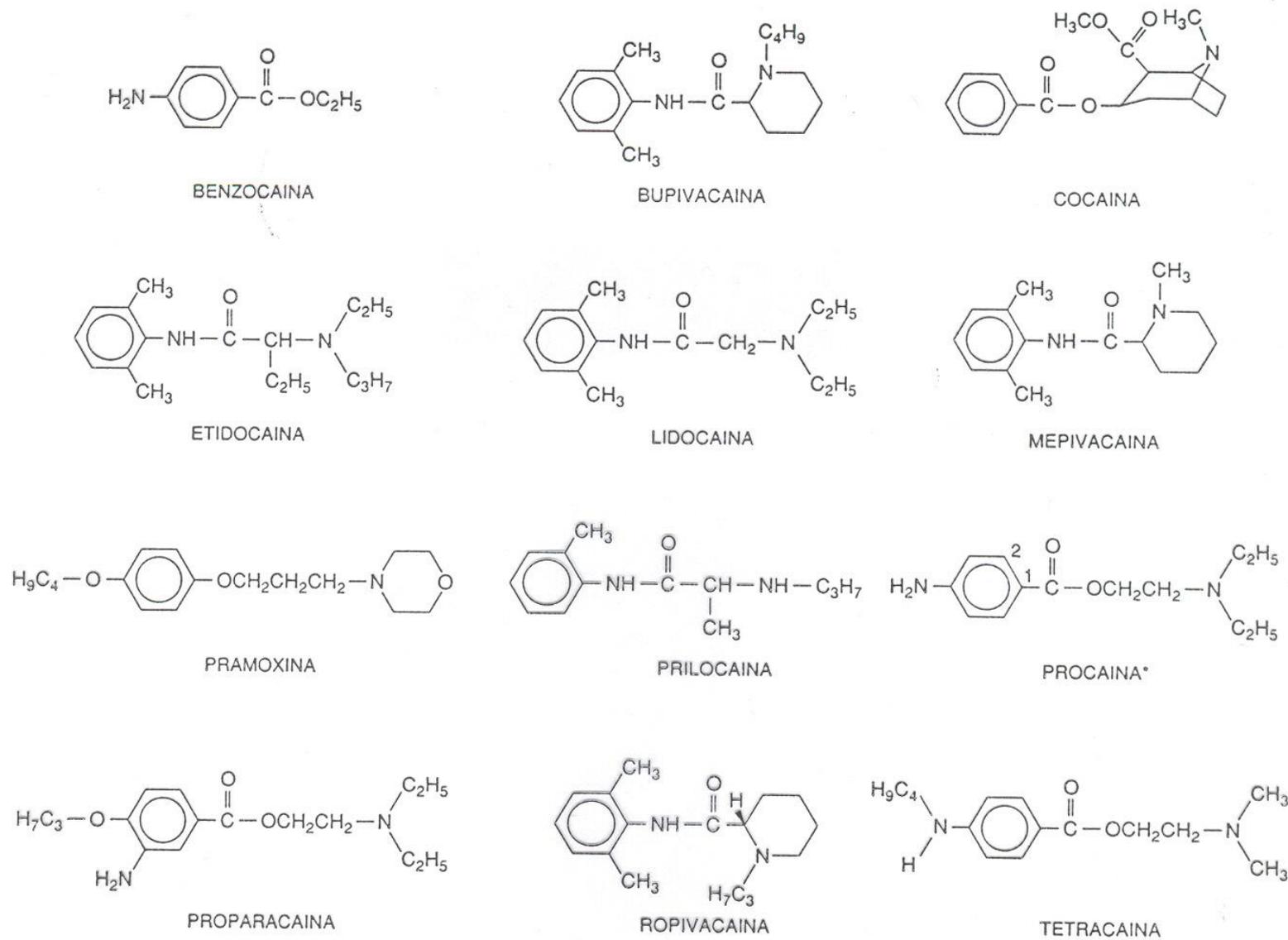
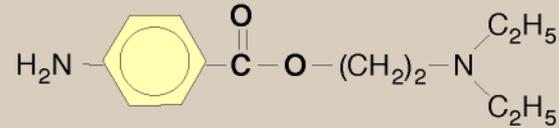


Figura 15.1 Formule di struttura di alcuni anestetici locali.

*Notare che la cloroprocaina ha un atomo di cloro in posizione 2 del residuo aromatico della procaina.

APorzione
lipofilaLegame
esterico*Porzione
idrofila**Procaina***in alcuni anestetici c'è
un legame amidico**B**

Legend for velocity and duration:

- Red bar: Velocità di inizio
- Blue bar: Durata

Procaina

media

breve

Lidocaina

lenta

media

Tetracaina

rapida

lunga

Bupivacaina

rapida

lunga

BOX 2 – VASOCOSTRITTORI ASSOCIATI AGLI ANESTETICI LOCALI

■ Adrenalina (epinefrina)

È il vasocostrittore di più largo impiego nelle soluzioni di anestetici locali a concentrazioni comprese tra 1:80.000 a 1:200.000.

Nel soggetto sano, l'azione simpaticomimetica, esercitata sia sui recettori α_1 che β_1 e β_2 , non causa, alla concentrazioni più basse (1:200.000), apprezzabili variazioni dei parametri cardiovascolari, mentre a dosi submassimali, come quelle contenute in 1 o 2 tubofiale a concentrazioni 1:100.000 e 1:80.000, determina *aumento della frequenza e della gittata cardiaca*, e conseguente aumento del consumo di O_2 .

La pressione arteriosa sistolica è aumentata, mentre la diastolica, per la prevalente azione β_2 -stimolante, è diminuita, sicché alle concentrazioni impiegate in odontoiatria, l'adrenalina non influenza significativamente la pressione arteriosa media (vedi Cap. 7).

La concentrazione ottimale sembra essere 1:200.000. In ogni caso, la dose totale massima per uso dentario non deve superare 0,2 mg (pari a 10 mL di una soluzione 1:100.000).

■ Noradrenalina (norepinefrina o levarterenol)

È presente (sia da sola che associata ad adrenalina) in alcune soluzioni di lidocaina. Per l'elevato potere ischemizzante, molti Autori ne sconsigliano l'uso odontoiatrico. Solitamente viene usata alla concentrazione di 1:30.000.

Per la prevalente azione α_1 e l'assenza di effetti sui recettori β_2 , determina *aumento della pressione arteriosa* (anche molto accentuata), sia sistolica che diastolica, e *diminuzione della frequenza cardiaca* (riflesso vagale compensatorio).

■ Felipressina (octapressina)

È il più debole dei vasocostrittori. È un analogo sintetico della vasopressina/adiuretina (ADH, ormone del lobo posteriore dell'ipofisi). Il suo effetto vasocostrittore è di lunga durata, ma di entità inferiore a quello dell'adrenalina (e quindi non altrettanto efficace nel limitare l'emorragia nella sede dell'intervento). Tuttavia presenta il vantaggio, rispetto all'adrenalina, di non esercitare alcun effetto stimolante sul cuore.

L'associazione ideale è con la prilocaina.

Tab. 14.9 Reazioni avverse in anestesia locale.

Reazioni correlate all'anestetico locale	Reazioni correlate ad altri fattori
<ul style="list-style-type: none">• <i>Reazioni prevedibili:</i><ul style="list-style-type: none">– tossicità a carico del SNC– cardiotoxicità • <i>Reazioni imprevedibili:</i><ul style="list-style-type: none">– idiosincrasia– reazioni allergiche– reazioni anafilattoidi	<ul style="list-style-type: none">• Conservanti (metabisolfiti, parabens)• Vasocostrittori• Fattori inerenti al paziente• Interazioni farmacologiche

Tab. 14.10 Confronto tra varie forme di sovradosaggio da anestetici locali.

Tipo di sovradosaggio	Probabilità di insorgenza	Inizio della sintomatologia	Intensità della sintomatologia
Iniezione intravascolare	La più frequente	Immediato	<i>Tossiemia grave a rapidissima evoluzione:</i> <ul style="list-style-type: none"> • convulsioni generalizzate • arresto respiratorio e cardiocircolatorio • coma – exitus
Dose totale eccessiva	Frequente	3-5 min	<i>Aumento rapido dose-dipendente (lunga durata):</i> <ul style="list-style-type: none"> • <i>SNC:</i> <ul style="list-style-type: none"> – fase di eccitazione (dosi minime tossiche) – fase di depressione (dosi tossiche) • <i>sistema cardiovascolare:</i> depressione
Assorbimento rapido (dose clinica)	Probabile in assenza di vasocostrittore	3-5 min	<i>Aumento graduale e lento (lunga durata):</i> <ul style="list-style-type: none"> • <i>SNC:</i> eccitazione • <i>sistema cardiovascolare:</i> depressione
Dosi ripetute (accumulo) Ipoproteinemia Metabolismo lento Escrezione renale lenta	Poco frequente	10-120 min	<i>Aumento graduale e lento (lunga durata):</i> <ul style="list-style-type: none"> • <i>SNC:</i> eccitazione • <i>sistema cardiovascolare:</i> depressione

Tab. 14.11 Progressione dei sintomi tossici sistemici degli anestetici locali. Nel caso di tossicità acuta (iniezione intravascolare) la sintomatologia neurologica può insorgere improvvisamente con convulsioni generalizzate seguite da coma e arresto del respiro, mentre quella cardiovascolare può esordire direttamente con un arresto cardiaco improvviso.

Sistema nervoso centrale	Sistema cardiovascolare
Livelli ematici tossici da minimi a moderati	
<p><i>Fase di eccitazione:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • parestesie periorali • acufeni, tinnito • sapore metallico • confusione, irrequietezza • tremori alle estremità • disturbi della parola • fascicolazioni muscolari • vomito (stimolazione centri emetici) • tachipnea (stimolazione centro del respiro) • sonnolenza, vertigine • disturbi visivi, difficoltà di accomodazione • incoordinazione motoria • convulsioni tonico-cloniche 	<p><i>Azione centrale:</i> (stimolazione centro cardiovascolare)</p> <ul style="list-style-type: none"> • tachicardia • aumento pressione arteriosa <p><i>Azione diretta:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ↓ inotropismo (↓ gittata) ↓ cronotropismo (bradicardia) ↓ dromotropismo (conduzione AV)
Livelli ematici tossici elevati	
<p><i>Fase di depressione generalizzata:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • stupore, perdita di coscienza (coma) • vomito con aspirazione • arresto del respiro • paralisi degli sfinteri • morte 	<p><i>Azione diretta e centrale:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • bradicardia sinusale • blocco di conduzione AV • aritmie ventricolari • ipotensione profonda • collasso cardiovascolare

Tab. 14.8 Tossicità dei principali anestetici locali.

Farmaco	Tossicità a carico del SNC	Cardiotossicità
Lidocaina	++	+
Mepivacacina	++	+
Prilocaina	++	±
Articaina	++	±
Bupivacaina	++++	++++++
Levobupivacaina (S)	+++	++++
S-ropivacaina	+++	+++

Tab. 14.13 Controindicazioni all'uso di anestetici locali o di vasocostrittori.

Controindicazioni agli anestetici locali	Controindicazioni ai vasocostrittori
<p><i>Absolute:</i></p> <ul style="list-style-type: none">• allergia agli anestetici locali• infezioni in loco• malformazioni vasali in loco• gravidanza <p><i>Relative:</i></p> <ul style="list-style-type: none">• gravi condizioni generali (setticemia, tossiemia, stati dismetabolici gravi)• emofilia e diatesi emorragiche• leucemia• epilessia• diabete mellito particolarmente grave• trattamenti radianti in loco• malattia reumatica in atto• ipersensibilità ai conservanti (paraben e metabisolfito e solfiti in genere)• terapie in atto con digitalici	<p><i>Absolute:</i></p> <ul style="list-style-type: none">• infarto recente (nei sei mesi precedenti)• cardiopatie a rischio (angina instabile, aritmie resistenti alle terapie)• ipertiroidismo non compensato (con tachicardia, ipertensione, esoftalmo, tremore, irritabilità)• ipertensione arteriosa (P.A. sistolica > 200 mmHg e diastolica > 115 mmHg)• manifestazioni ischemiche di qualsiasi natura o emicrania essenziale• nefropatie• diabete mellito• terapie in atto con IMAO o con antidepressivi triciclici