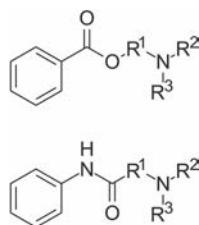


# Farmacologia degli Anestetici Locali

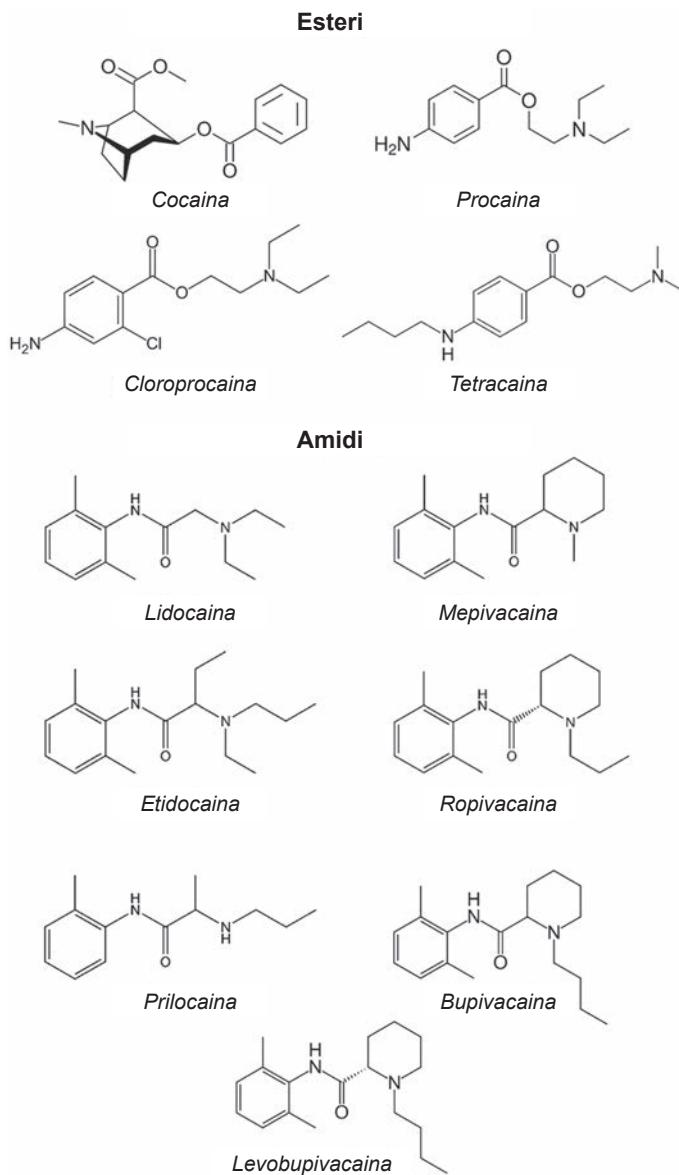
2

## Chimica

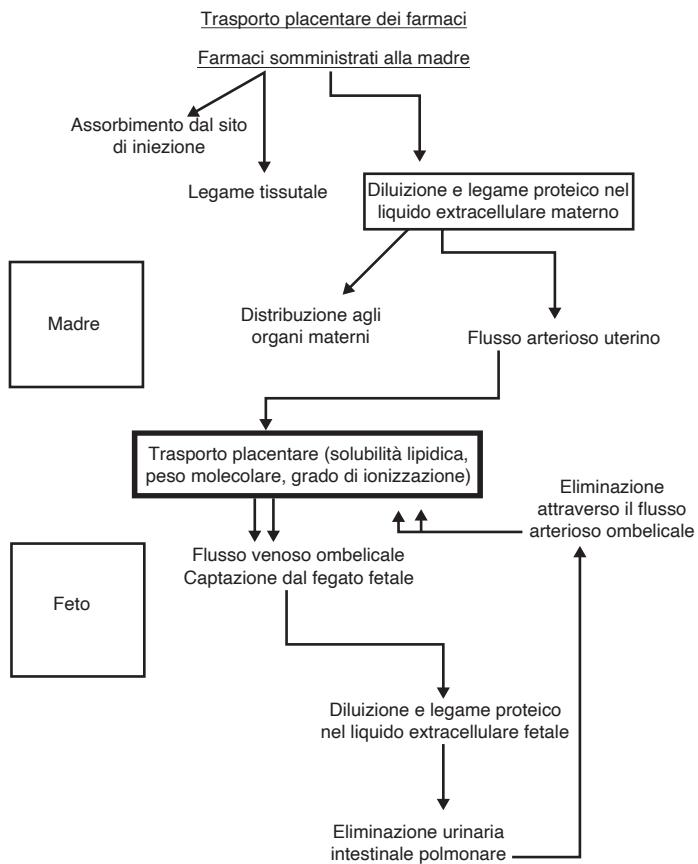
Chimicamente, gli anestetici locali sono classificati come amminoesteri o amminoammidi (Fig. 2.1). Tutti gli anestetici locali utilizzati in ambito clinico (ad eccezione della cocaina) sono costituiti da un anello aromatico sostituito, collegato tramite un ponte estere o ammidico e una catena alchilica intermedia a un'ammina terziaria. Commercialmente, la maggior parte viene confezionata sotto forma di sale cloridrato, protonando il gruppo amminico per migliorarne la solubilità in acqua.



**Figura 2.1** Struttura chimica generale degli anestetici locali. (Dominio pubblico: [https://en.wikipedia.org/wiki/Local\\_anesthetic#/media/File:Local\\_anesthetics\\_general\\_structure.svg](https://en.wikipedia.org/wiki/Local_anesthetic#/media/File:Local_anesthetics_general_structure.svg)).

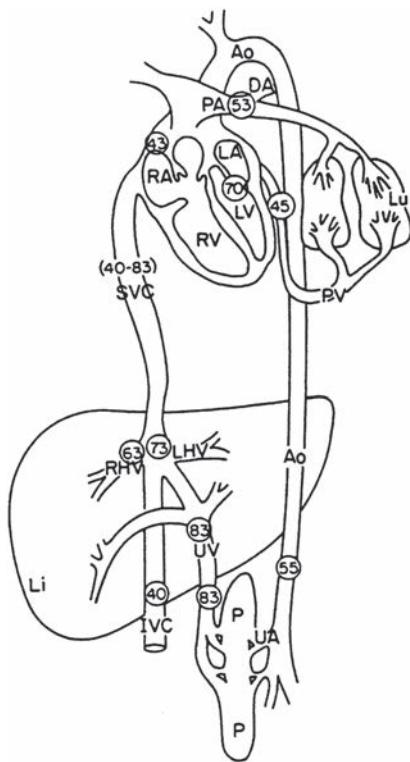


**Figura 2.2** Anestetici locali, esteri e amidi con strutture chimiche



**Figura 3.1** Distribuzione dei farmaci nella madre, nella placenta e nel feto.

**Figura 3.2** Circolazione fetale (i numeri indicano la saturazione percentuale). *IVC*: vena cava inferiore, *P*: placenta, *Li*: fegato, *RHV*, *LHV*: vene epatiche destra e sinistra, *SVC*: vena cava superiore *RA*, *LA*: atrio destro e sinistro, *DA*: dotto arterioso, *PA*: arteria polmonare, *Ao*: aorta, *Lu*: polmone, *DV*: dotto venoso, *PV*: vena polmonare, *UV*: vena ombelicale, *UA*: arteria ombelicale. [Tratto da Martin R. Prepartum and Intrapartum fetal monitoring. In Datta S (ed): Anesthetic and Obstetric Management of High-Risk Pregnancy, terza edizione. New York, Springer, 2004. Con autorizzazione © Springer Nature 2004].



# Principi Generali

La somministrazione di farmaci alla madre può influenzare il feto in due modi: (1) un effetto fetale diretto, attraverso il passaggio transplacentare nella circolazione fetale., e (2) un effetto indiretto, influenzando il flusso sanguigno uteroplacentare. Quest'ultimo è discusso nel Capitolo 5.

Le sostanze presenti nella circolazione materna possono attraversare la placenta tramite uno dei seguenti quattro meccanismi. Molte sostanze, ma certamente non tutte, sono soggette alla *diffusione passiva*, in cui il composto si sposta attraverso le membrane lipidiche seguendo un

gradiente di concentrazione. Il grado di flusso è proporzionale alla differenza di concentrazione tra la circolazione materna e quella fetale ed è influenzato da diversi fattori, che verranno discussi in dettaglio di seguito. Alcune sostanze sono soggette a *diffusione facilitata*, in cui una proteina carrier presente nella membrana lipidica facilita il passaggio della sostanza, sempre lungo un gradiente di concentrazione. Il glucosio attraversa la circolazione materna verso quella fetale in questo modo. Il *trasporto attivo* si riferisce a un processo che richiede energia, in cui una molecola trasportatrice sposta la sostanza, spesso contro un gradiente di concentrazione (cioè da una concentrazione più bassa ad una più alta). Una variante di questo processo è il *cotrasporto*, in cui il movimento di una sostanza è legato al movimento di un'altra, anch'esso in un passaggio che richiede energia. Gli amminoacidi sembrano attraversare la circolazione materna verso quella fetale in questo modo, in cotrasporto con il sodio.

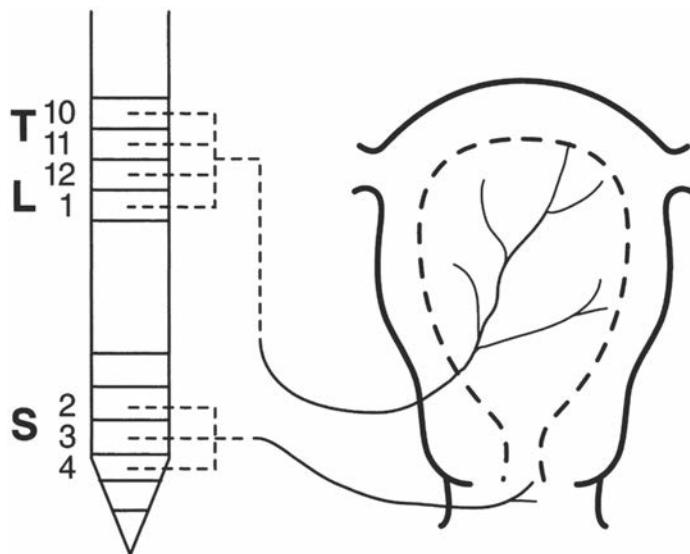
Infine, alcune molecole di grandi dimensioni, come le *immunoglobuline*, vengono trasferite tramite *pinocitosi*, un processo in cui invaginazioni delle membrane cellulari circondano la molecola per formare una vescicola, che successivamente si fonde con una cellula della circolazione opposta e rilascia le molecole.

Anche per le sostanze soggette a diffusione passiva, il movimento del composto attraverso la placenta è meglio descritto come un complesso insieme di equazioni differenziali che esula dallo scopo di questo testo. Tuttavia, un modello utile, anche se in parte semplificato, può essere descritto dall'equazione che regola il trasferimento di calore:

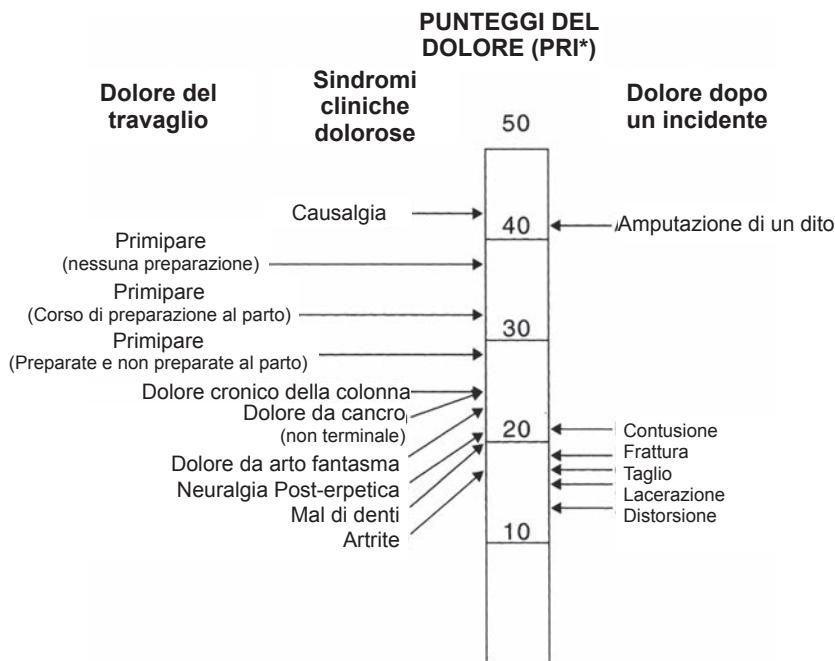
$$\frac{Q}{t} = \frac{KA(C_m - C_f)}{D}, \quad (3.1)$$

dove  $Q/t$  rappresenta la quantità di farmaco (calore) trasferita nell'unità di tempo;  $K$  è una costante di diffusione;  $A$  è l'area totale di diffusione della placenta;  $C_m$  e  $C_f$  sono rispettivamente la concentrazione di farmaco libero nella madre e nel feto; e  $D$  è la distanza di diffusione attraverso la placenta. I fattori che influenzano la quantità di farmaco presente nella circolazione fetale includono quelli che modificano la concentrazione materna ( $C_m$ ), i fattori legati alle caratteristiche della sostanza e alla sua interazione con la placenta ( $K$ ,  $A$ , and  $D$ ), e i fattori legati alla gestione della sostanza da parte del feto ( $C_f$ ).

La suddivisione del travaglio in diverse fasi è importante per gli anestesiologi, poiché gli impulsi dolorosi seguono vie nervose differenti in ciascuna fase del travaglio. Il dolore del travaglio comprende una componente viscerale e una somatica. Le contrazioni uterine possono causare ischemia del miometrio, con conseguente rilascio di potassio, bradichinina, istamina e serotonina. Inoltre, i meccanorecettori vengono stimolati dallo stiramento e dalla distensione dei segmenti inferiori dell'utero e della cervice (Eltzschig et al. 2003). Il dolore durante la prima fase del travaglio è mediato dalle fibre afferenti che innervano l'utero tramite i nervi simpatici, i quali raggiungono infine i segmenti T10–L1 del midollo spinale. Questo dolore è spesso descritto come dolore riferito alla regione lombare e alla parete addominale anteriore. Tale fenomeno si verifica perché la regione lombare e la parete addominale anteriore sono innervate dagli stessi segmenti spinali che ricevono gli impulsi dolorosi provenienti dall'utero (Fig. 6.1). I nervi provenienti dall'utero, insieme ad altre fibre nervose autonomiche della cervice, formano il plesso ipogastrico inferiore; le fibre di questo plesso si distribuiscono lungo i vasi iliaci come nervi ipogastrici destro e sinistro. Questi nervi comunicano infine con



**Figura 6.1** Vie del dolore della prima e della seconda fase del travaglio



**Figura 6.2** Confronto dei punteggi del dolore utilizzando il McGill Pain Questionnaire. [Adattato da Melzack (Melzack 1984). Con autorizzazione. © Wolters Kluwer 1984].

di un medico. La richiesta materna è una giustificazione sufficiente per il controllo del dolore durante il travaglio” (ACOG Committee 1993).

## Bibliografia

- ACOG Committee Opinion: Committee on Obstetrics: Maternal and Fetal Medicine Number 118-January 1993. Int J Gynaecol Obstet. 1993;42(1):73.
- Baron SA, Gintzler AR. Pregnancy-induced analgesia: effects of adrenalectomy and glucocorticoid replacement. Brain Res. 1984;321:341–6.
- Carvalho B, Angst MS, Fuller AJ, Lin E, Mathusamy AD, Riley ET. Experimental heat pain for detecting pregnancy-induced analgesia in humans. Anesth Analg. 2006;103:1283–7.

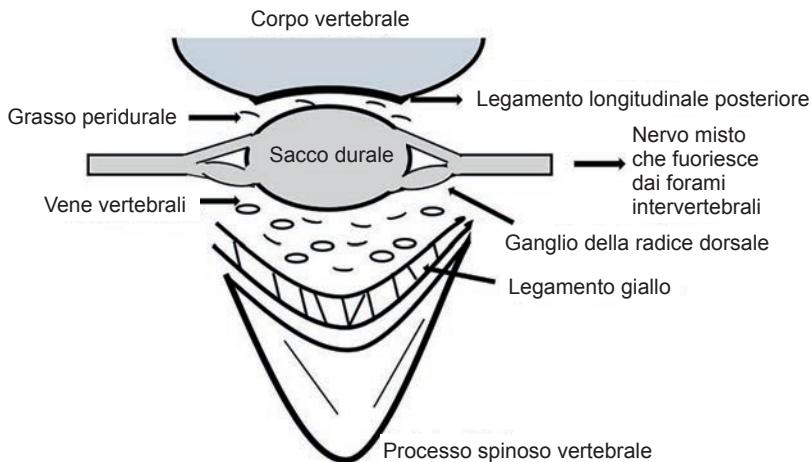
# Controllo del Dolore del Travaglio tramite Anestesia/Analgesia Regionale

9

La tecnica di controllo del dolore del travaglio più popolare è di gran lunga l'analgesia regionale. Esistono diverse tecniche per le diverse fasi del travaglio, elencate nella Tabella 9.1. Questo capitolo si concentrerà sulle tecniche neurassiali centrali, comprese l'analgesia epidurale e l'analgesia combinata spinale-epidurale.

**Tabella 9.1** Tecniche utilizzate per il controllo del dolore del travaglio

Primo stadio	Secondo stadio
1. Analgesia epidurale	1. Analgesia epidurale
2. Analgesia e anestesia spinale continua	2. Anestesia spinale
3. Tecnica combinata spinale-epidurale (CSE)	3. Tecnica combinata spinale-epidurale (CSE)
4. Analgesia caudale	4. Analgesia caudale
5. Blocco paracervicale	5. Blocco del nervo pudendo
6. Blocco simpatico bilaterale	



**Figura 9.1** Contenuto dello spazio epidurale.

1. Superiormente dalla dura madre aderente al cranio a livello del forame magno. L'implicazione clinica di ciò è legata all'assenza di anestesia spinale totale tramite la via epidurale.
2. Inferiormente dal legamento sacrococcigeo a livello dello spazio intersomatico S2–3.
3. Anteriormente dal legamento longitudinale posteriore (situato anteriormente al sacco durale).
4. Posteriormente dal legamento giallo.
5. Lateralmente dalle guaine durali, dai peduncoli e dalle lame.

## Contenuto dello Spazio Epidurale

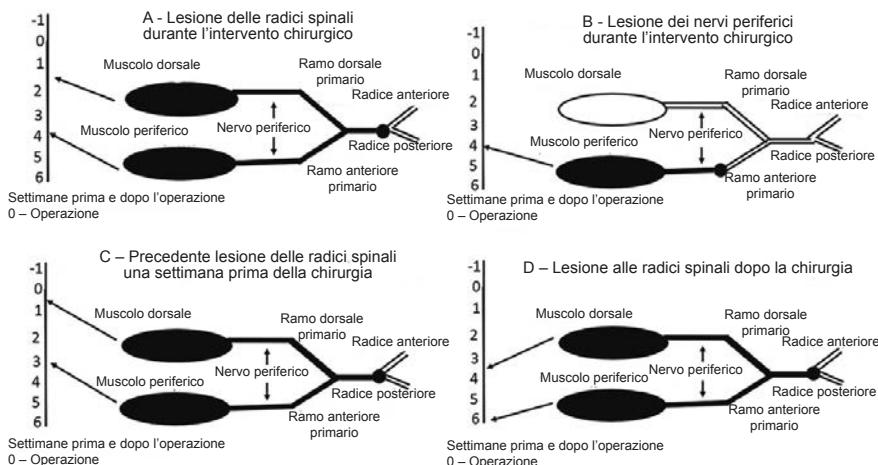
Lo spazio epidurale è talvolta descritto come uno “spazio potenziale”, in quanto può essere ampliato mediante l’infusione di anestetico locale. Tuttavia, lo spazio non è vuoto prima del blocco e, anzi, contiene diverse strutture importanti:

1. Radici nervose anteriori e posteriori con le loro meningi
2. Vasi sanguigni che irrorano il midollo spinale.

regionale. È assolutamente necessario un quadro clinico chiaro per effettuare una diagnosi corretta. I seguenti passaggi aiuteranno nella diagnosi differenziale: anamnesi, esame fisico, radiografie, esami della coagulazione, elettromiografia (5) per definire possibilmente il timing della lesione (Fig. 9.4), tomografia computerizzata (TC) e risonanza magnetica (RM). Gli autori suggeriscono una consulenza neurologica per ogni donna con un deficit neurologico complesso che non si risolve entro un periodo ragionevole.

### Cause Ostetriche

L'incidenza delle complicanze neurologiche legate a cause ostetriche varia da 1:2600 a 1:6400 (Hill 1962; Cole 1946). Queste complicanze neurologiche sono spesso associate a travaglio prolungato e parto con l'uso di forcipe. I cambiamenti nelle pratiche ostetriche per affrontare i parti difficili potrebbero aver ridotto l'incidenza delle complicanze neurologiche maggiori legate all'ostetricia (Ong et al. 1987). I nervi periferici che potrebbero essere coinvolti includono (Tab. 9.3):



**Figura 9.4** Alterazioni elettromiografiche a livello muscolare per stabilire il timing della lesione nervosa.

**Tabella 9.3** Complicanze neurologiche non correlate all'anestesia locoregionale: cause ostetriche

	Reperti clinici	
Nervo	Deficit sensoriale	Deficit motorio
Tronco lombo-sacrale (L4, L5)	Ipoestesia della regione laterale della gamba e del piede	Debolezza dell'abduttore dell'anca
		Caduta del piede
		Debolezza unilaterale del quadricipite
Nervo femorale (L2, L3, L4)	Ipoestesia della regione anteriore della coscia e della regione mediale della gamba	Paralisi del quadricipite
Nervo cutaneo laterale femorale (L2, L3)	Parestesia della regione anterolaterale della coscia	
Nervo sciatico (L4, L5, S1, S2, S3)	Dolore nella regione glutea posteriore con irradiazione al piede	Incapacità di flettere la gamba
Nervo otturatorio (L2, L3, L4)	Riduzione della sensibilità nella regione mediale della coscia	Inabilità ad addurre la gamba
Nervo peroneo comune (L4, L5, S1, S2)	Deficit sensitivo nella regione anterolaterale della gamba e sul dorso del piede e delle dita	Flessione plantare con deformità in inversione
Nervo safeno (L2, L3, L4)	Perdita della sensibilità nella regione mediale del piede e nella regione anteromediale del tratto inferiore della gamba	
Plesso lombosacrale (L1, L2, L3, L4, L5, S1, S2, S3, S4)	Variabile	Variabile

1. Un'ernia del disco intervertebrale può verificarsi a causa degli sforzi fisici del travaglio. Questo può causare compressione delle radici spinali, la cui incidenza è stata documentata essere 1 su 6000 partori.
2. Il tronco lombo-sacrale (L4, L5) può essere compresso tra la testa fetale discendente e l'ala del sacro. Ciò può essere associato all'uso di forcipe medio-alto. I reperti clinici possono includere il piede cadente,