

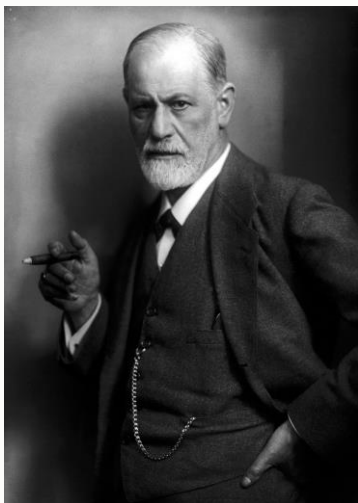
Puudutteet

LT Ville-Veikko Hynninen

Farmakologian luento 12.3.2025

Historiaa

- kookapensaan lehdistä kokaiinia 1860
- 1884 1. silmäpuudutus kokaiinilla (Koller)
- 1885 1. spinaalipuudutus kokaiinilla
- yleistyi 1892 lähtien paikallispuudutteena
- prokaiini 1905
- lidokaiini 1940-luku



Sigmund Freud

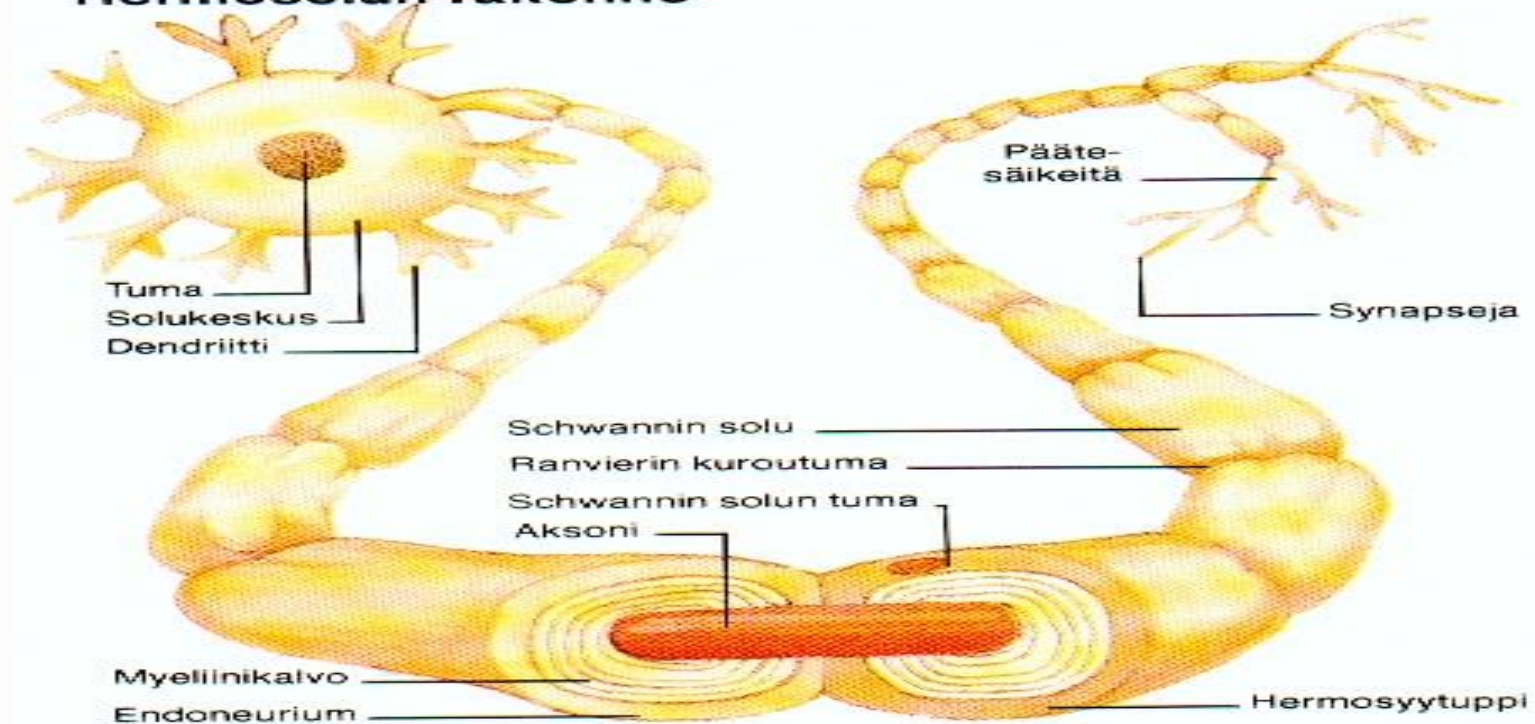


Karl Koller



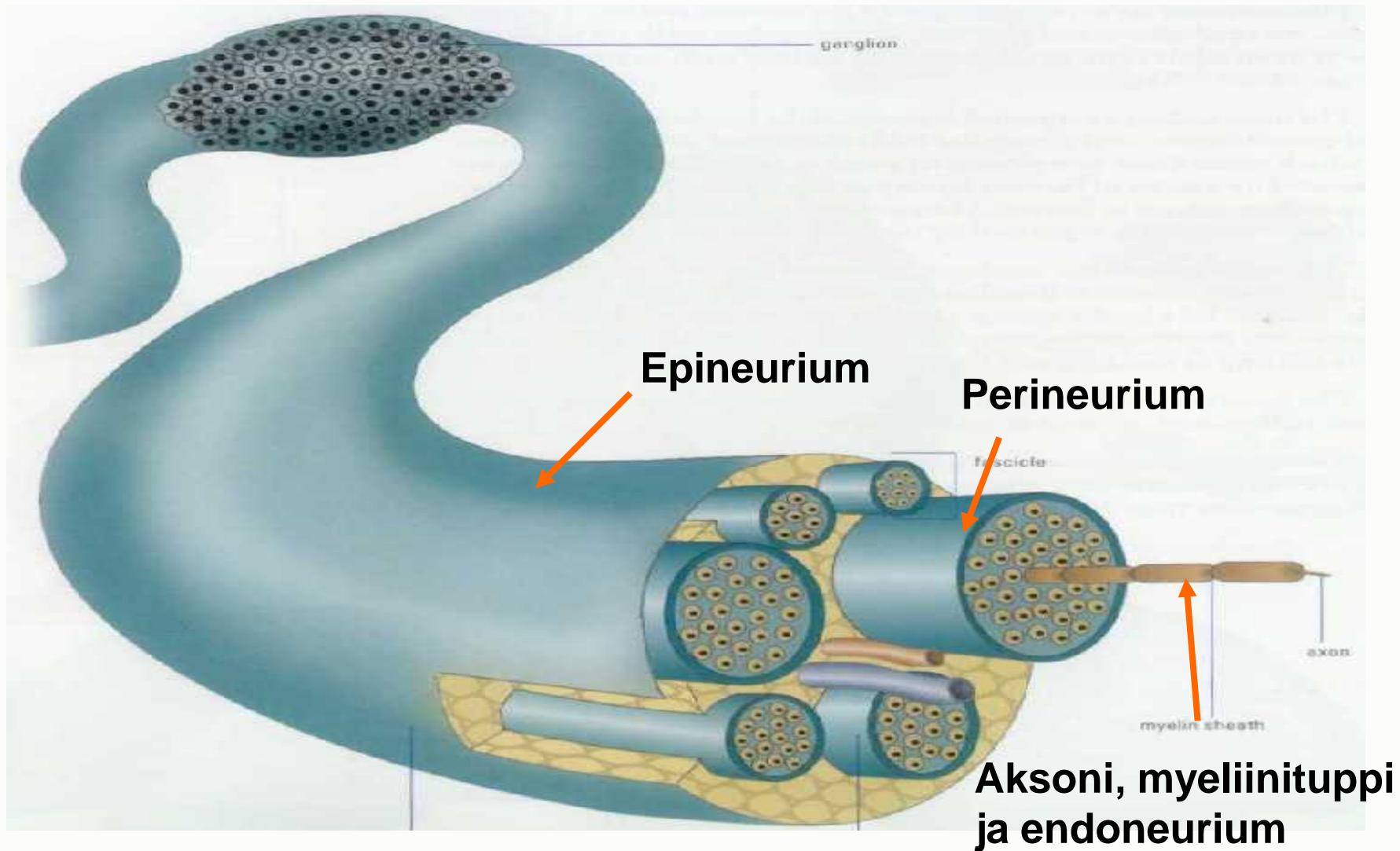
Hermot

Hermosolun rakenne

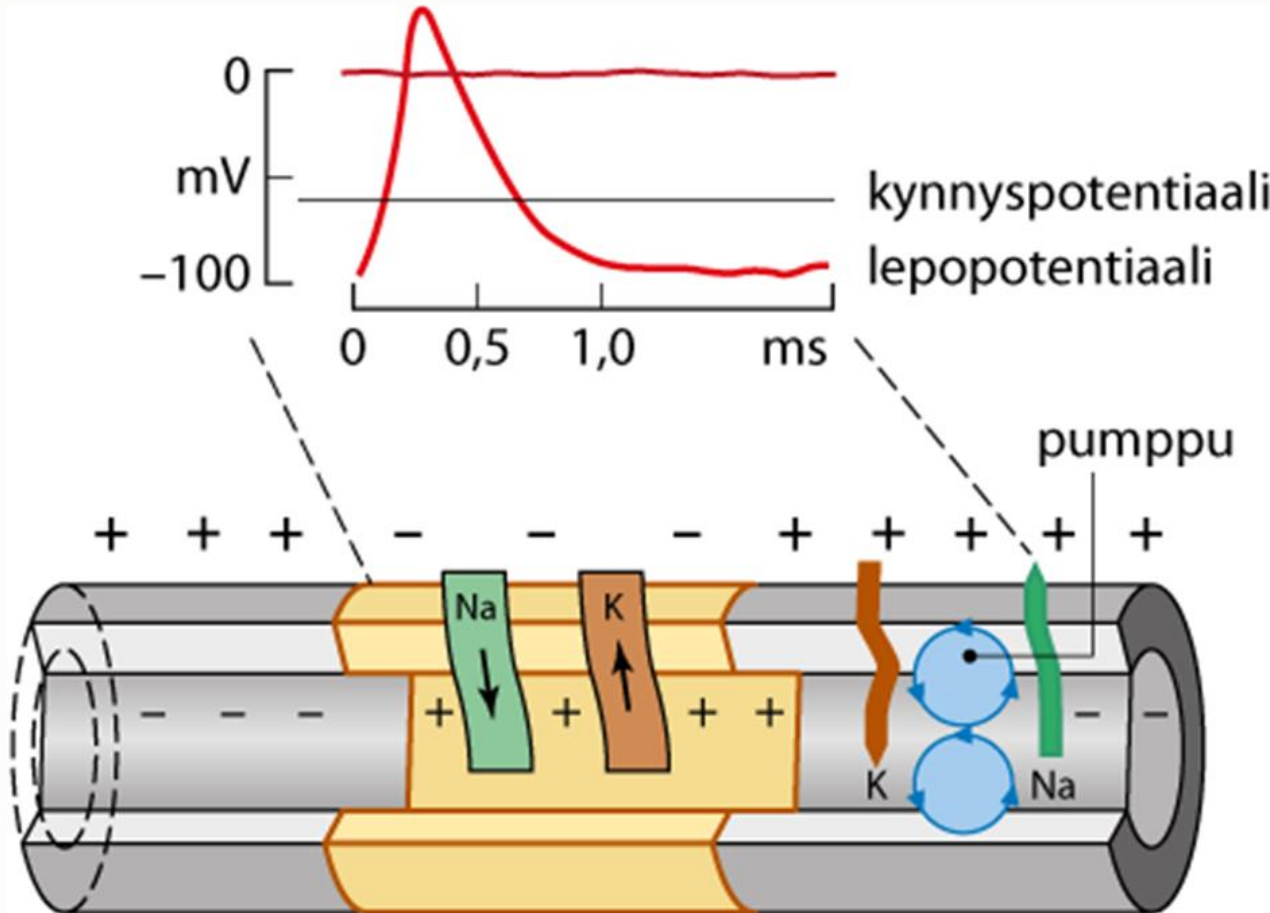


▲ Neuronissa on solukeskus, aksoni ja synapseja. Aksonia ympäröi myeliinituppi, jonka on muodostanut Schwannin solu kiertymällä aksonin ympärille. Schwannin solut toimivat myeliinillä vuorattujen solujen eristeinä. Ranvierin kuroutumasta myeliinituppi puuttuu. Impulssi kulkee pitkin aksonia ja hyppii kuroutumasta toiseen, jolloin sen kulku pitkin hermoa nopeutuu.

Hermot



Hermoimpulssin eteneminen



Hermosolukalvon aktiopotentiaalin eri vaiheiden suhde natrium- ja kaliumionien liikkumiseen kalvon läpi.

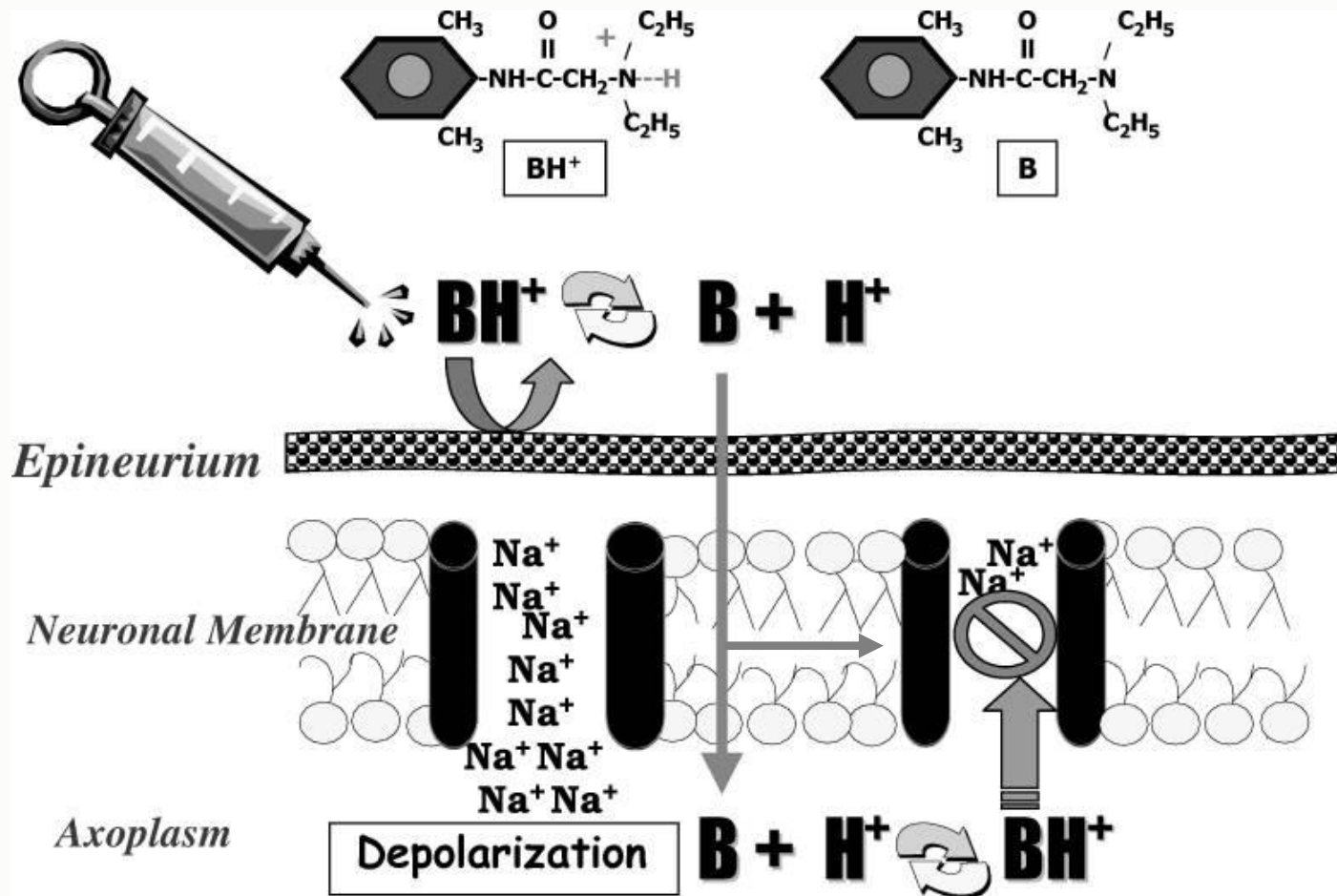
Puudutteen vaikutusmekanismi

- vaikutuskohtana aksonin Na-kanavat
- sitoutumiskohta solukalvon sisäpuolella
- puudutteen täytyy diffundoitua solukalvon läpi
 - ionisoitumaton (rasvaliukoisempi) muoto voi diffundoitua
- sulkee Na-kanavan
- estää Na-kanavan toiminnan
- vaatii avoimen Na-kanavan
- lisäksi vaikutusta K- ja Ca-kanaviin (toksisuus?)
 - suuret pitoisuudet

Puudutteen

- heikkoja emäksiä
- pKa n. 8 eli yli fysiologisen pH:n 7.4
- ionisoitumattomina solun sisään
- solun sisällä ionisoituvat ja muodostunut kationi sitoutuu avoimeen Na-kanavaan
- ionisoitumaton muoto voi myös siirtyä solukalvon sisässä suljettuna olevaan kanavaan
- huonompi teho tulehtuneessa kudoksessa (hapan)

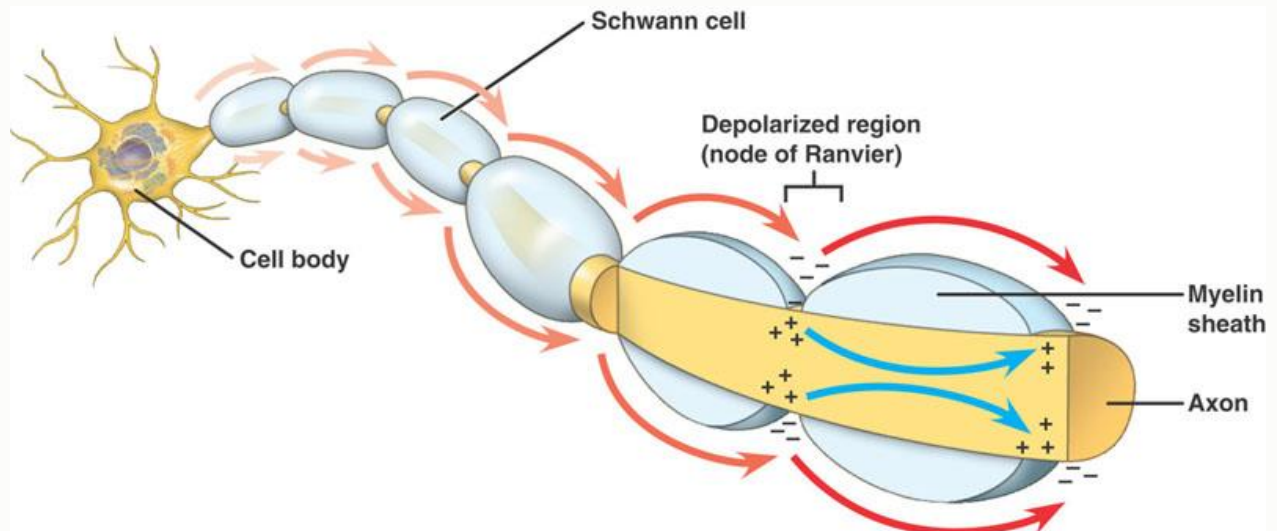
Vaikutusmekanismi



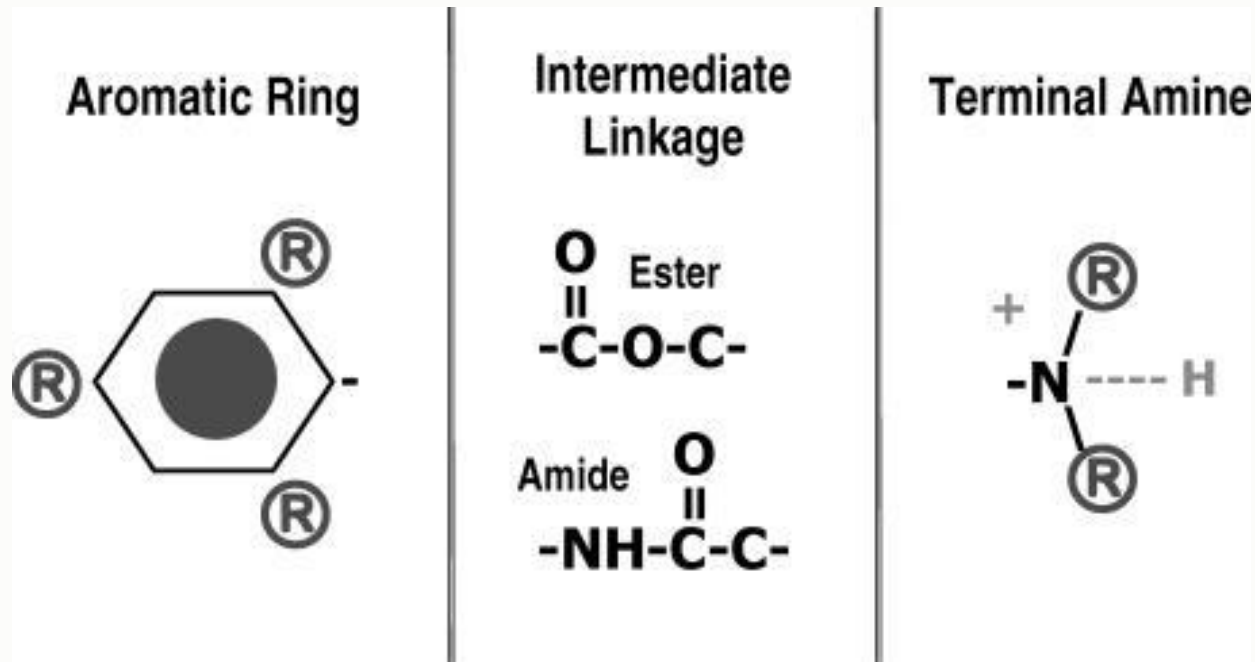
Puudutteen kulku solun natriumkanavaan. Varaukseton rasvaliukoisempi (emäs) muoto menee helposti solukalvon läpi ja vaikuttaa natriumkanavaan jo solukalvon sisällä. Puudutemolekyyli saa positiivisen varauksen solun sisällä happamammassa ympäristössä ja pystyy kiinnittymään natriumkanavaan

Puudutteet

- ohuet hermosyyt puutuvat herkemmin
 - tuntohermosyyt ennen motorisia
- myeliinitupelliset hermosyyt puutuvat nopeammin kuin myeliinittömät
 - impulssi etenee hyppäyksittäin → puudutteen ei tarvitse levitä niin laajalle



Puudutteen rakenne



- kaikissa rasvaliukoinen osa on aromaattinen rengas (paitsi kokaiinissa)
- ester- tai amidi-sidos aromaattisen renkaan ja vesiliukoisen aminoryhmän välissä
- jaetaan ester- ja amidipuudutteisiin
- Suomessa käyttö keskittynyt lähes pelkästään amidipuudutteisiin

Imeytyminen

- puudutteen imeytyminen verenkiertoon on suoraan verrannollinen kudoksen verenkiertoon ja kääntäen verrannollinen kudoksen kykyyn sitoa puudutetta
 - annos vaikuttaa
 - puudutuspaikka – ja tyyppi
 - verisuonia supistavat lääkkeet
 - vain n. 5 % annoksesta saavuttaa aksoneit
- jakautuu/varastoituu rasvakudokseen ja lihaksiin

Puudutteen metabolia

- **Amidit**

- metaboloituvat pääasiassa maksan CYP450-entsyymien kautta (hydrolyysi, alkylaatio)
- CYP-entsyymien inhibiittorit ja maksan vaikea vajaatoiminta saattavat nostaa pitoisuuksia
- sitoutuvat 55-96 %:sti plasman proteiineihin, pääasiassa α_1 -happamaan glykoproteiiniin (AAG)

- **Esterit**

- hydrolysoituvat plasmassa, koliiniesteraasin välityksellä
- selkäydinnesteessä hyvin vähän koliiniesteraasia → esteripuudutteen hajoavat vasta päästyään verenkiertoon
- koliiniesteraasin estäjät, geneettiset syyt voivat estää hydrolyysiä

Puudutteen ominaisuuksia

Rasvaliukoisuus	Teho	Mitä rasvaliukoisempi puudute, sen parempi diffuusio neuronisiin ja sitä pienempi tarvittava puuduteannos
Dissosiaatiovakio (pKa)	Vaikutuksen alku	Matalampi pKa-arvo, enemmän puudutetta ionisoitumattomassa, rasvaliukoisessa muodossa, nopeampi puudutuksen alku
Proteiniin sitoutuminen	Vaikutuksen kesto	Proteiniin sitoutuminen korreloi puudutteen sitoutumiseen Na-kanavaan ja siinä ”kiinni” pysymiseen

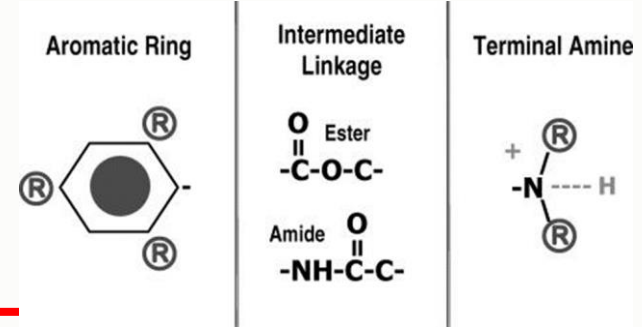
Puudutteen ominaisuuksia

Nopea,
lyhytvaikutteinen

Puudute	pKa	Jakautumisvakio (oktanololi/vesi)	Proteiinin sitoutumisaste (%)
<i>Prilokaiini</i>	7,9	25	55
<i>Lidokaiini</i>	7,9	24	64
<i>Mepivakaiini</i>	7,8	21	77
<i>Ropivakaiini</i>	8,2	115	95
<i>Bupivakaiini</i>	8,2	346	96

Hidas puutumisen alku, tehokkaita, pitkävaikutteisia

Puudutteen jako



- Esteripuudutteet

- kokaiini
- tetrakaiini
- prokaiini
- kloroprokaiini

korvalääkärit

- Amidipuudutteet

- lidokaiini
- mepivakaiini
- bupivakaiini
- levobupivakaiini
- ropivakaiini
- artikaiini
- prilokaiini
- etidokaiini

kaikki lääkärit

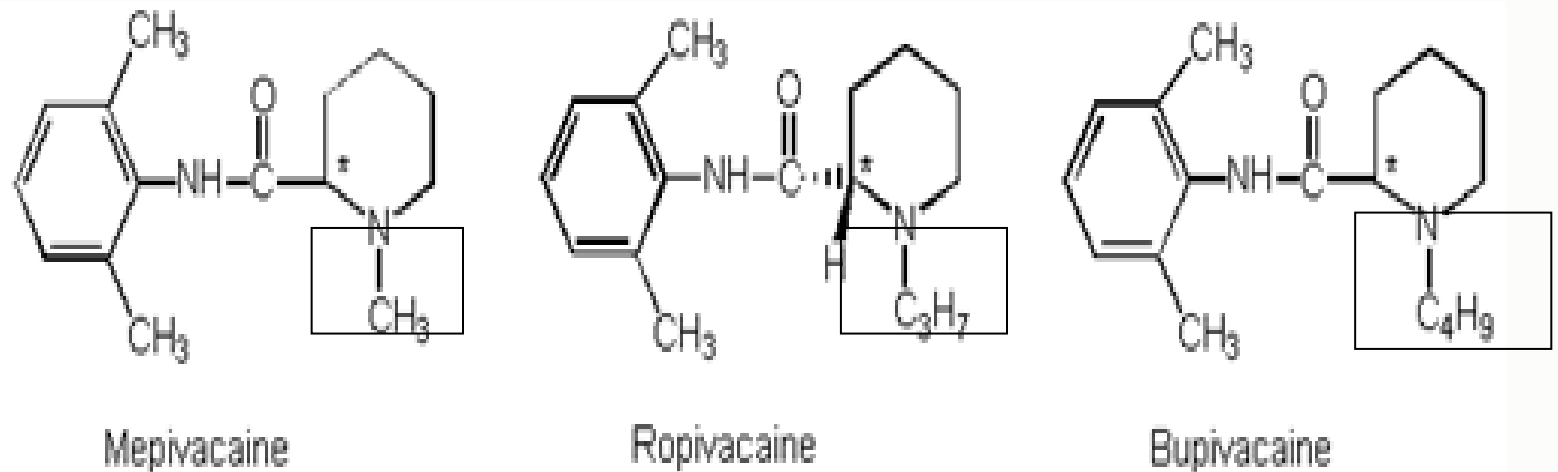
anestesiaalääkärit,
leikkaavat lääkärit

hammaslääkärit

Amidipuudutteet

- lidokaiini
 - ensimmäinen amidipuudute, 1948
 - maailman eniten käytetty puudute
 - vasodilataatio
 - usein adrenaliinilisä
 - käytetään myös kammioperäisten rytmihäiriöiden hoidossa
 - yleisin pinta- ja infiltraatiopuudutuksissa
- prilokaiini
 - lidokaiinin johdos ja ominaisuuksiltaan lidokaiinin kaltainen
 - laskimopuudutukset
 - metaboliatuote ortotoluidiini hapettaa hemoglobiinin methemoglobiiniksi (hypoksemia, merkitystä ainoastaan suurilla annoksilla ja kestopuudutuksissa)

Amidipuudutteet (pipekolihapo-ksylidi-perhe)



*Fig. 2 The pipecol-xylylidide family of local anaesthetics: mepivacaine (Carbocaine®), ropivacaine (Naropin®) and bupivacaine (Marcain®). * = chiral carbon*

Amidipuudutteet

- mepivakaiini, erityisluvalla Suomessa
 - rakenteeltaan lähellä ropivakaiinia ja bupivakaiinia
 - käyttö lähinnä johtopuudutuksissa
- bupivakaiini
 - eniten käytetty spinaalipuudute
 - johtopuudutukset, epiduraalipuudutukset
 - ”varsin” toksinen
 - mahdollistaa ns. differentiaaliblokin (sensorinen puudutus ilman motorista blokkia)
 - pitkä vaikutusaika
 - raseeminen seos S- ja D-enantiomeeri
- levobupivakaiini
 - bupivakaiinin S-enantiomeeri
 - bupivakaiinin teho
 - pienempi sydäntoksisuus

Amidipuudutteet

- ropivakaiini
 - rakenteellisesti lähellä bupivakaiinia
 - käytössä S-enantiomeeri
 - vähemmän toksinen kuin bupivakaiini
 - teholtaan hieman huonompi kuin bupivakaiini
 - parempi differentiaaliblokki kuin bupivakaiinilla
 - epiduraali- ja johtopuudutukset
 - yleensä puudutukset joissa tarvitaan isoja annoksia tai kestopuudutusta
 - pitkävaikutteinen

Amidipuudutteet

Puudute	Käyttö	Valmistajan suosittelema enimmäisannos
Lidokaiini	Infiltraatio-, johto-, laskimo-, epiduraali- ja pintapuudutus	200 mg (adrenaliinin kanssa 500 mg)
Mepivakaiini	Infiltraatio-, johto- ja epiduraalipuudutus	350 mg (adrenaliinin kanssa sama)
Prilokaiini	Infiltraatio-, johto-, laskimo- ja epiduraalipuudutus	400 mg (adrenaliinin kanssa 600 mg)
Bupivakaiini	Infiltraatio-, johto-, epiduraali- ja spinaalipuudutus	175 mg, 400 mg/24h
Levobupivakaiini	Infiltraatio-, johto-, epiduraali- ja spinaalipuudutus	150 mg, 400 mg/24h
Ropivakaiini	Infiltraatio-, johto-, epiduraali- ja spinaalipuudutus	300 mg

Enimmäisannoksille ei ole tieteellistä pohjaa. Enimmäisannos riippuu puudutuskohdasta, potilaan iästä, painosta jne.

Puudutteen apuaineet

- adrenaliini
 - supistaa verisuonia/hidastaa puudutteen absorbaatiota verenkiertoon
 - puudutteen vaikutusaika pitenee
 - toksisuusriski pienenee
- alfa-2-agonistit
 - klonidiini, deksmedetomidiini
 - pidentävät puudutuksen kestoja
- kortikosteroidit etenkin deksametasoni
 - pidentää puudutuksen kestoja johtopuudutuksissa

Haittavaikutukset

- systeemiset haittavaikutukset ovat puudutteiden normaaleja farmakologisia vaikutuksia, jotka ilmenevät muualla kuin tarkoitetussa kohde-elimessä
- paikallisia haittavaikutuksia ovat hermo- ja lihastoksisuus
- saattavat aiheuttaa allergisen reaktion

Systemiset haittavaikutukset

- puuduteannos vahingossa verenkiertoon
- puuduteannos imeytyy verenkiertoon teknisesti oikein suoritettuna puudutuksen jälkeen
- sydän
 - depolarisaation eteneminen hidastuu, johtumisajat pitenevät (Na-kanavan salpaus)
 - pumppausvoima heikkenee, rytmihäiriöt
- keskushermosto
 - inhibitoristen ratojen salpaus → eksitatoriset oireet → kouristukset
 - myöhemmin CNS lama
- antonopeus vaikuttaa
- ehkäisy: oikea tekniikka, koeannokset, adrenaliini, puudutteen valinta

Puudutteen haittavaikutukset



Lidokaiinin aiheuttamien toksisten oireiden esiintyminen suhteessa lidokaiinin plasmapitoisuuteen.

Puudutemyrkytyksen hoito

Puudutemyrkytyksen tunnistaminen	<u>Vakavan puudutemyrkytyksen oireita:</u> <ul style="list-style-type: none">• äkillinen tajunnan muutos, kouristelu (agitaatio tai tajuttomuus)• hengityksen ja verenkierron lama: bradykardia, johtumishäiriöt, kammiotakykardia, asystole• myrkytysoireet voivat ilmaantua pienellä viiveellä ruiskutuksen jälkeen	
Välittömät toimenpiteet	<ul style="list-style-type: none">• lopeta puudutteen ruiskuttaminen• varmista ilmatie, intuboi tarvittaessa• ventiloï 100 % hapella ja varmista ventilaation onnistuminen• varmista toimiva iv-yhteys• hoida kouristukset antamalla pieninä annoksina bentsodiatsepiinia, propofolia tai tiopentaalia• tarkista verenkierron tila	
Hoito	<u>Sydänpysähdys</u> <ul style="list-style-type: none">• aloita elvytys tavalliseen tapaan• harkitse sydänkeuhkokoneen käyttöä, mikäli se on mahdollista kohtuullisella viiveellä• harkitse lipidi-infuusio	<u>Ei sydänpysähdystä</u> <ul style="list-style-type: none">• hoida rytmihäiriöt tavallisen tapaan• hypotensio• bradykardia• takyarytmia• harkitse lipidi-infuusiota

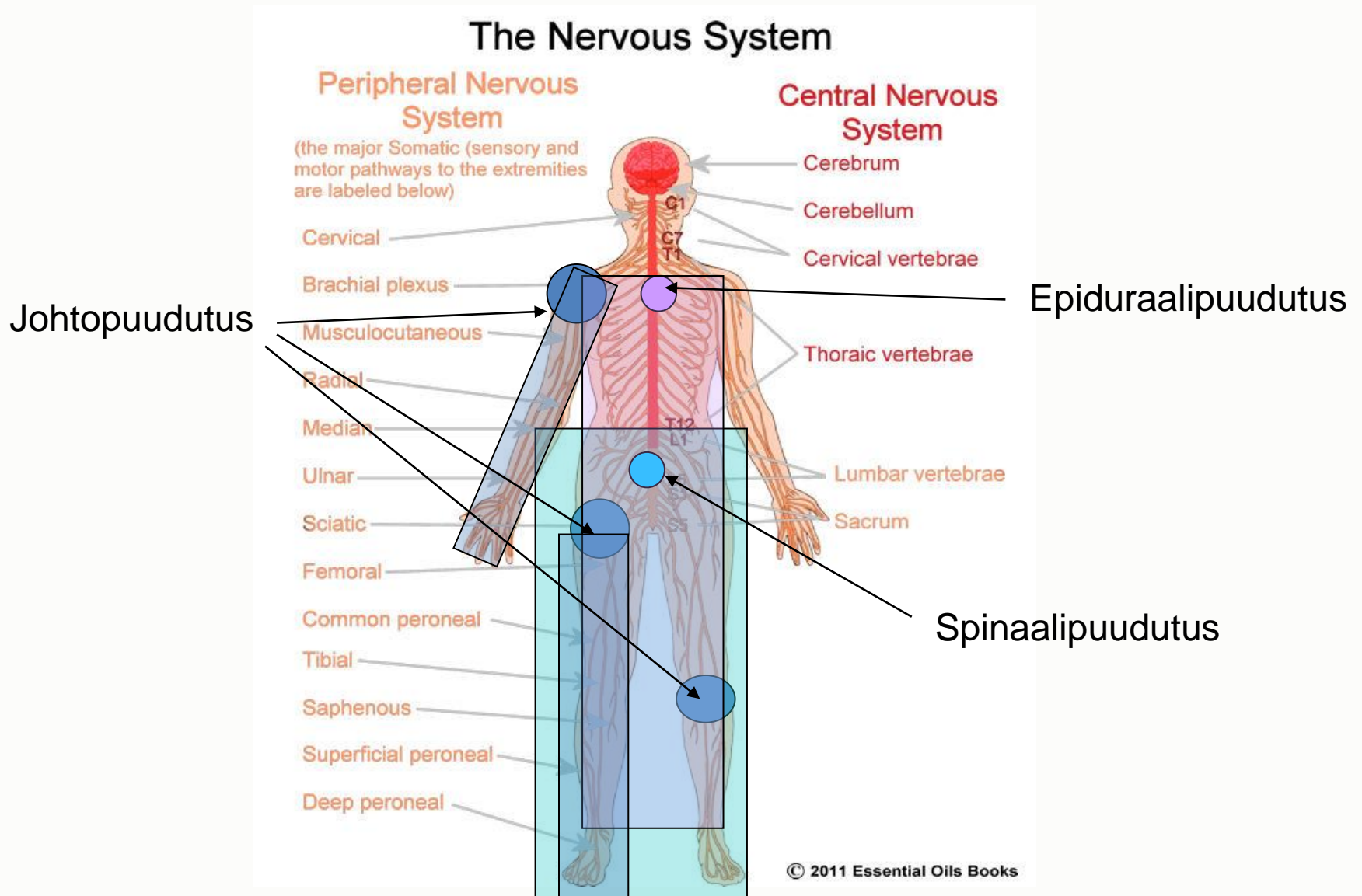
Paikalliset haittavaikutukset

- neurotoksisuus
 - puudutteet voivat suurina pitoisuuksina pysäyttää hermon toiminnan palautumattomasti
 - neula liian lähellä hermoa
- lihastoksisuus
 - lihaskato, yleensä palautuva
 - mekanismina pidetään Ca^{2+} -homeostaasin häiriintymistä (intraseellulaarinen $\text{Ca}^{2+}\uparrow$)

Allergia

- esteripuudutteet allergeenisen *p*-aminobentsoehapon johdoksia
- amidipuudutteet aiheuttavat allergiaa äärimmäisen harvoin
 - säilöntäaineena käytetty metyyliparabeeni voi toimia allergeeninä

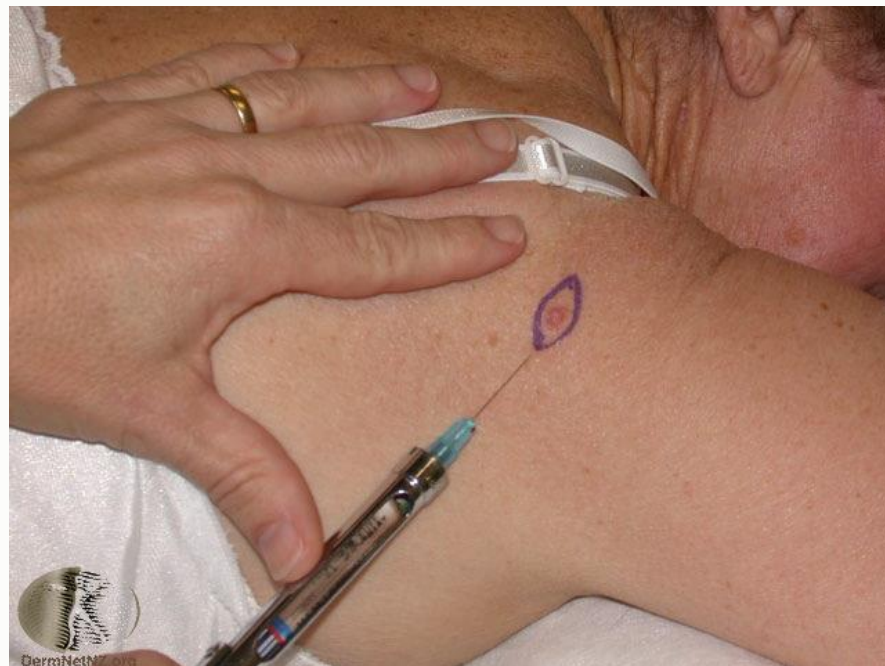
Kliininen käyttö



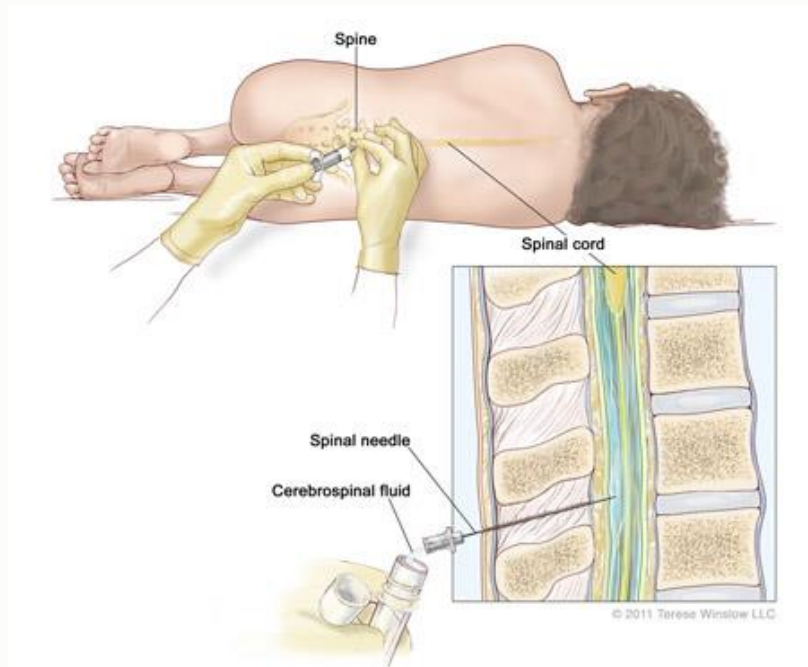
Pintapuudutus



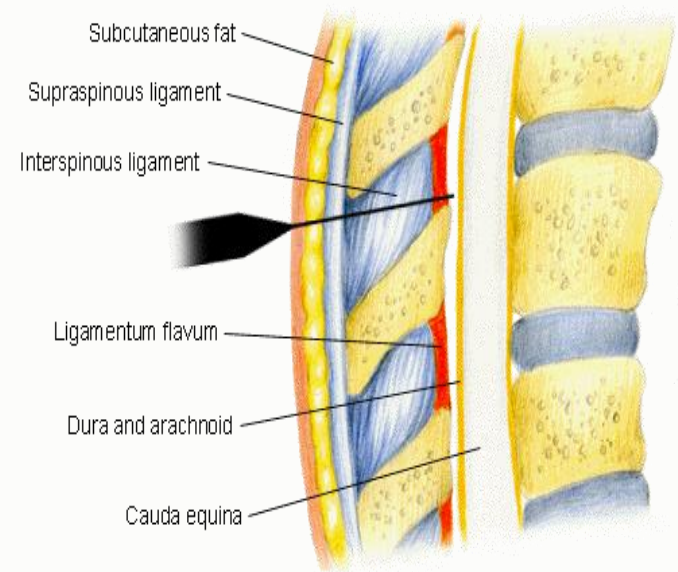
Infiltraatiopuudutus



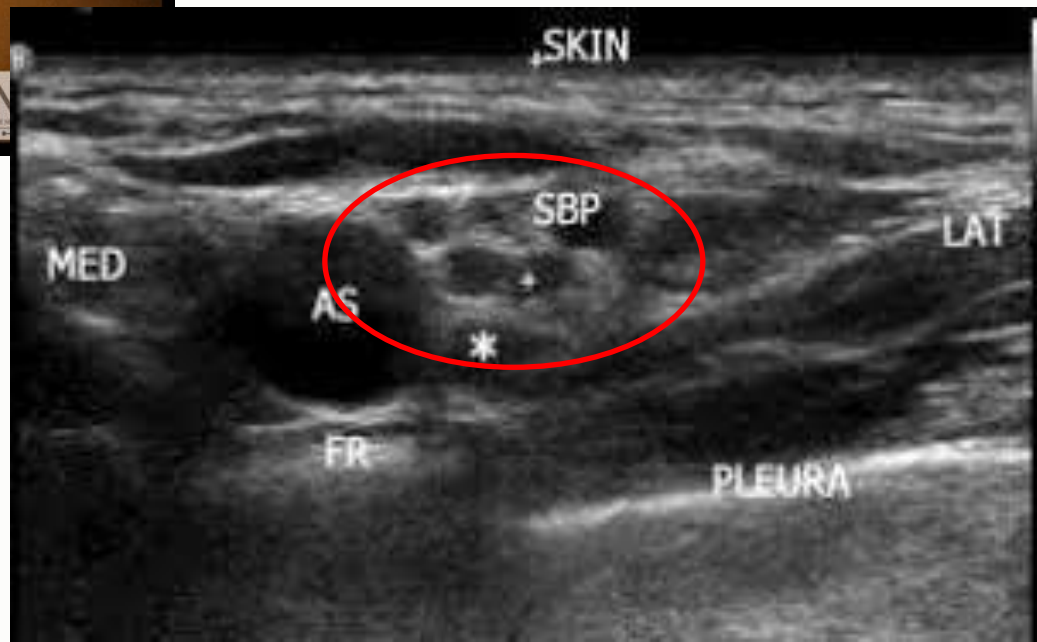
Spinaalipuudutus



Epiduraalipuudutus



Johtopuudutus



Kiitos

