

De farmacologie van lokale anaesthetica

A.L. Frankhuijzen, farmacoloog

Uit de Onderzoekschool
Neurowetenschappen Amsterdam/
Onderzoeksinstituut Neurowetenschappen
van de Vrije Universiteit te Amsterdam.

Trefwoorden: Lokale anesthesie –
Farmacologie

Datum van acceptatie: 4 maart 1996.

Adres: Dr. A.L. Frankhuijzen,
Faculteit der Geneeskunde,
Van der Boechorststraat 7,
1081 BT Amsterdam.

Samenvatting. De laatste vijftig jaar zijn er veel lokale anaesthetica ontwikkeld die een specifiekere werking, minder bijwerkingen en een grotere veiligheidsindex hebben dan cocaïne, het eerste klinisch gebruikte lokale anaestheticum. Hoewel de toedieningswijze de farmacokinetiek en farmacodynamiek sterk kan beïnvloeden, gaat deze bijdrage voornamelijk over de algemene farmacologie van deze stoffen.

FRANKHUIJZEN AL. De farmacologie van lokale anaesthetica. Ned Tijdschr Tandheelkd 1996; 103: 170-3.

1 Inleiding

Lokale anaesthetica zijn slecht in water oplosbare, zwakke basen met een karakteristieke molecuulstructuur. Hierin kan men drie delen onderscheiden: 1. een aromatisch deel, dat de vetoplosbaarheid bepaalt, 2. een intermediair deel, bestaande uit een alifatische keten en 3. een aminedeel, dat de wateroplosbaarheid bepaalt.

Het aromatische deel bevat doorgaans een benzeenring, terwijl het intermediair deel doorgaans bestaat uit vier tot vijf koolstofatomen, ongeveer negen Å lang is en een ester- of een amidebinding bevat. Het aminedeel van het molecuul dat doorgaans een secundair of een tertiair amine bevat, is meestal gecombineerd met een sterk zuur teneinde een stabiel hydrofiel molecuul te vormen.

In het algemeen geldt dat koolstofatomen kunnen worden toegevoegd (tot een zeker maximum) aan ieder van de drie delen van het molecuul. Door deze toevoeging kan men de mate van eiwitbinding, de vetoplosbaarheid en de wijze van eliminatie van het lokale anaestheticum veranderen.¹⁻⁵

2 Groepsindeling

Lokale anaesthetica kunnen op basis van hun molecuulstructuur onderverdeeld worden in (amino-)esters en (amino-)amiden. Beide groepen verschillen sterk in metabolisme en in de mate waarin zij een allergische reactie kunnen veroorzaken.^{1,2} De esters veroorzaken frequent allergische reacties en worden vooral om die reden zelden meer in de tandheelkunde gebruikt.

De amiden kunnen in drie subgroepen worden onderverdeeld: 1. xylidinen (o.a. lidocaïne en bupivacaïne), 2. toluïdinen (o.a. prilocaïne) en 3. thiophenen (o.a. articaïne).

Tussen de 70% tot 90% van de amiden wordt in de lever gemetaboliseerd, terwijl 10% tot 30% onveranderd door de nier wordt uitgescheiden.

Tabel I geeft een overzicht van de gemiddelde waarden van de intreetijd en de werkingsduur van enkele veel gebruikte lokale anaesthetica.

3 Fysisch-chemische eigenschappen

Lokale anaesthetica zijn zwakke basen, instabiel en slecht in water oplosbaar. Een enkele uitzondering daargelaten, zijn het tertiaire aminen. De basische vorm van het lokale anaestheticum is de vorm die nodig is voor de diffusie naar de plaats van werking en voor de penetratie in het lipidedeel van het membraan en stelt dus de vetoplosbare vorm van het molecuul voor. Eenmaal in het membraan, in een intracellulaire omgeving met een lagere pH, vindt een nieuwe instelling van het evenwicht plaats.

Behalve zoutzuur (HCl), dat het basische lokale anaestheticum wateroplosbaar maakt, kunnen er conserveringsmiddelen en vasoconstrictiva zijn toegevoegd aan de oplossingen van de diverse lokale anaesthetica.⁶

3.1 Conserveringsmiddelen

Methyl- en propylparabeen (1 mg/ml) zijn antibacteriële middelen. Door hun chemische structuurgelijkenis met para-amino-benzoëzuur (PABA) kunnen ze allergische reacties veroorzaken.

Een ander conserveringsmiddel is bisulfiet (0,3-2,0 mg/ml). Dit is een anti-oxidans. Het is noodzakelijk om de oxidatie van de eventueel aanwezige vasoconstrictor (doorgaans adrenaline) te voorkomen. Allergieën voor het bisulfiet zijn veelvuldig gerapporteerd. In dit verband dient te worden vermeld dat er tot voor kort een controversie heeft bestaan omtrent het neurotoxische effect van de esterverbinding 2-chloorprocaïne. Dit effect blijkt bij nader inzien niet te zijn veroorzaakt door het lokale anaestheticum, maar door de toevoeging van bisulfiet.

3.2 Vasoconstrictiva

Vasoconstrictiva worden toegevoegd om de doorbloeding van het gebied op de plaats van de inspuiting te verminderen.⁷ Dit heeft tot gevolg dat het lokale anaestheticum langer ter plaatse blijft. Hierdoor neemt zowel de intensiteit van de werking als de werkingsduur van het lokale anaestheticum toe. Bovendien wordt door de vasoconstrictie de absorptie vertraagd, waardoor de systemische toxiciteit afneemt.

De toediening van vasoconstrictiva kan lokaal en systemisch nadelig werken.⁷ Lokaal neemt door de verminderde doorbloeding de weefsel-pH af en vermindert het anesthesisch effect doordat het evenwicht verschuift naar de geïoniseerde vorm. Daardoor neemt de penetratie van het lokale anaestheticum in de zenuw af. Bovendien kan door de verminderde doorbloeding wondgenezing minder goed plaatsvinden. Een derde nadeel is dat door de ophoping van afvalstoffen een 'rebound' effect optreedt zodra de vasoconstrictor is uitgewerkt; door versterking van de doorbloeding is er een verhoogde kans op nabloedingen. Een systemisch nadelig effect dat een direct gevolg is van de constrictie van de arteriolen, is een verhoging van de bloeddruk. Na absorptie zal de vasoconstrictor in de circulatie terechtkomen, hetgeen resulteert in een verhoging van de cardiale output. Indirecte stimulatie kan optreden door stimulatie van het vasomotorcentrum.

Bij patiënten die lijden aan hypertensie of hartritme stoornissen, is het gebruik van de sympathicomimetische vasoconstrictiva dan ook minder gewenst. Hetzelfde geldt voor patiënten die geneesmiddelen gebruiken die van invloed zijn

Tabel I. Overzicht van enkele veelgebruikte lokale anaesthetica met de gemiddelde waarde van hun intreetijd en werkingsduur (Uit: Lokale anaesthetica, Farmacotherapeutisch Kompas 1995: 109).

	Intrede van de werking na	Werkingsduur
Articaïne	5 min.	1 - 3 uur
Bupivacaïne	8 min.	3 - 7 uur
Lidocaïne	5 min.	0,5 - 2 uur
Mepivacaïne	3 min.	2 - 2,5 uur

Tabel II. Enkele factoren die van invloed zijn op de intrinsieke lokale anesthesische eigenschappen.¹

Factor	Mechanisme
Zwangerschap	Progesteron kan de zenuwblokkerende eigenschappen van het lokale anaestheticum versterken.
pH-verandering	Ontsteking, maar ook uremie verlagen de weefsel pH. Het percentage van de ongeladen basische vorm neemt hierdoor af. pH-verandering kan ook de binding aan plasma- en weefseiwitten beïnvloeden en lijkt van belang bij het snel optreden van tolerantie bij een volgende injectie.
Vaatverwijzende eigenschappen	Intrinsieke vasodilatatie geeft aanleiding tot een snelle eliminatie van de plaats van toediening. Bupivacaïne is hiervoor het prototype.
Vasoconstrictor	Een vasoconstrictor maskeert de inherent vasodilatatoire eigenschappen van het lokale anaestheticum en veroorzaakt een toename van het effect, dat bovendien langer duurt.

op de kinetiek of dynamiek van deze sympathicomimetica. Voorbeelden hiervan zijn tricyclische antidepressiva, MAO-remmers of bèta-blokkers. Absolute contra-indicaties voor het gebruik van deze vasoconstrictiva zijn dus myocardi-sche mie, ernstige athero- of arteriosclerose en hyperthyroïdie.

In de tandheelkunde worden vooral het (sympathicomimetische) adrenaline en in minder mate het noradrenaline en het peptide felypressine gebruikt.

3.2.1 Adrenaline (5 tot 12,5 µg/ml)

Adrenaline (in Amerika epinefrine genoemd) is een door het bijniermerg geproduceerde lichaamseigen stof die aan de bloedbaan wordt afgegeven. Nerveuze of angstige mensen kunnen verhoogde adrenalinespiegels hebben uit angst voor de ingreep.⁸ Als adrenaline in de bloedbaan komt, zal het de bloeddruk verhogen en de hartfrequentie doen toenemen. De halfwaardentijd van eliminatie van adrenaline uit de algemene circulatie is slechts enkele minuten. De maximale dosering van adrenaline is voor volwassenen 200 µg.

3.2.2 Noradrenaline (20 µg/ml)

Noradrenaline (norepinefrine) is eveneens een lichaamseigen stof. Het systemische effect bestaat, evenals dat van adrenaline, uit een verhoging van de bloeddruk. In tegenstelling tot adrenaline geeft noradrenaline een verlaging van de hartfrequentie (baroreflex). De maximale dosering van noradrenaline voor volwassenen is 300 µg.

3.2.3 Felypressine (0,54 µg/ml)

Felypressine (octapressine) is een synthetische vasoconstrictor afgeleid van vasopressine (antidiuretisch hormoon). Felypressine zou een geringere kans geven op ritmestoornissen en een milder verloop van systemische reacties hebben dan adrenaline en noradrenaline. De vaatvernauwende werking komt voornamelijk door de constrictie in het veneuze deel van het vaatbed. De werking is langer dan die van adrenaline en lokale hypoxie komt minder voor. De maximale dosering van felypressine voor volwassenen is 5,4 µg.

4 Werkingsmechanisme van lokale anaesthetica

Algemeen wordt aangenomen dat de meest gebruikte lokale anaesthetica werken door membraanexpansie en blokkade van het natriumkanal aan de binnenzijde in de zenuwcel.⁹ Men denkt dat de vetoplosbare, ongeladen base het lipidedeel van het membraan binnendringt en aldus mechanische verstoring geeft van de lipidedubbel laag, waardoor de geleiding van de actiepotentiaal over het neuronale celmembraan wordt verstoord. Dit effect is vooral belangrijk voor de meer vetoplosbare lokale anaesthetica. Men neemt aan dat deze membraanexpansie voor ongeveer 10% verantwoordelijk is voor de totale werking van de meest gebruikte lokale anaesthetica. De resterende 90% van de werking berust, naar men aanneemt, op een interactie tussen de geladen kationvorm van het molecuul met het fosfolipide fosfatidyl-L-serine in de zenuwmembraan. Deze interactie veroorzaakt een verstoring van de Ca²⁺-binding, waardoor het natriumkanal zich zal sluiten.

Het totale proces wordt geleidingsblokkade of membraan-stabilisering genoemd en bestaat uit een afname in de natriumgeleiding en een afname in de snelheid van depolarisatie. Bovendien wordt de drempelpotentiaal niet meer bereikt, waardoor er geen actiepotentiaal meer kan optreden. De rustpotentiaal van het celmembraan wordt echter niet of nauwelijks beïnvloed.

4.1 Intrinsieke eigenschappen van geleidingsblokkade

Covino heeft de drie intrinsieke eigenschappen van geleidingsblokkade beschreven: sterkte van het analgetisch effect, intreetijd en werkingsduur.¹⁰

De sterkte van het lokaal-anesthesische effect is direct gekoppeld aan de vetoplosbaarheid. De sterkte wordt uitgedrukt in de parameter Cm, de minimale concentratie van het lokale anaestheticum die nodig is om binnen vijf minuten een vermindering van 50% te geven van de amplitude van de actiepotentiaal in een oplossing met een pH van 7,2-7,4 en een stimulusfrequentie van 30 Hz. Deze parameter is uiteraard alleen met behulp van een *in vitro* experiment te bepalen.

Terwijl *in vitro* de sterkte van het anesthesisch effect eenvoudig kan worden bepaald en alleen door de vetoplosbaarheid lijkt te worden bepaald, kan de werkzaamheid *in vivo* in hoge mate beïnvloed worden door andere factoren (tab. II).⁶⁻¹¹

In het algemeen geldt dat hoe lager de pKa – de ionisatieconstante van het molecuul – is van een lokaal anaestheticum (of hoe hoger de pH op de plaats van injectie), hoe korter de intreetijd is. Bij gelijke pKa is de intreetijd van het lokale anaestheticum met de grotere vetoplosbaarheid het kortst. In de klinisch gebruikelijke doseringen is de totale dosis (mg) direct bepalend voor de intreetijd. Het volume waarin deze dosering is opgelost, bepaalt de verspreiding. De concentratie bepaalt uiteindelijk zowel de intreetijd als de intensiteit van het lokale anesthesische effect.

De totale dosis, speciaal de logdosis, de vetoplosbaarheid

Tabel III. Halfwaardentijden van de 3 fasen van de plasma-eliminatie van enkele lokale anaesthetica.⁵

	α -fase (sec.)	β -fase (min.)	γ -fase (uur)
Articaïne	30	102	1,3
Lidocaïne	60	96	1,5
Mepivacaïne	40	114	2,0
Prilocaïne	29	93	1,2
Bupivacaïne	160	200	3,5

en de aanwezigheid van een vasoconstrictor beïnvloeden direct de *werkingsduur*. De aanwezigheid van een vasoconstrictor is de belangrijkste factor wat betreft de verlenging van de werkingsduur van kort- en middellangwerkende lokale anaesthetica. Een verdubbeling van de dosering verhoogt de werkingsduur slechts met één halfwaardentijd.

Lokale anaesthetica binden zowel aan plasma- als aan weefsel-eiwitten. Zij binden primair aan globulinen (zoals α 1-acid glycoproteïne), erythrocyten en in veel mindere mate aan plasma-albumine. Bupivacaïne en tetracaïne worden sterk aan plasma-eiwitten gebonden (>90%); mepivacaïne, lidocaïne en prilocaïne minder (respectievelijk 80, 60 en 55%). In het algemeen geldt dat hoe sterker de binding is aan plasma-eiwitten, hoe langer het lokale anaestheticum werkzaam is. De aan plasma-eiwitten gebonden fractie van het lokale anaestheticum fungeert dan als een depot, van waaruit het vrije lokale anaestheticum wordt afgegeven. Lokale anaesthetica, zoals prilocaïne, die relatief weinig aan plasma-eiwitten worden gebonden, kunnen echter in sterke mate aan weefsel-eiwitten worden gebonden waardoor potentieel toxische concentraties van het vrije, ongebonden lokale anaestheticum in het bloed minder snel bereikt worden (groter verdelingsvolume).

5 Farmacokinetiek

Nadat het lokale anaestheticum is geïnjecteerd, wordt het van de plaats van toediening door het bloed afgevoerd. De hoeveelheid van het lokale anaestheticum dat uiteindelijk in het bloed terechtkomt, is direct afhankelijk van de plaats van injectie (vascularisatie), de snelheid van injectie (vooral in vasculair gebied), de inherente eigenschappen van het lokale anaestheticum (zoals vaatverwijding) en de totale geïnjecteerde dosis.

Als hetzelfde lokale anaestheticum in dezelfde dosering wordt geïnjecteerd in verschillende concentraties en in verschillende volumina, dan wordt de grootste hoeveelheid ter plaatse bereikt door de toediening met de hoogste concentratie en het kleinste volume. Het gebruik van vasoconstrictiva verlaagt de piek in de hoeveelheid die na injectie in het bloed terechtkomt, hetgeen dus resulteert in een verlengde werkingsduur en een afgenomen toxiciteit.

Een lokaal anaestheticum dat zonder vasoconstrictivum wordt toegediend, verdwijnt van de plaats van toediening volgens een eliminatiecurve waarin drie fasen zijn te onderscheiden.⁵ De initiële *snelle α -fase* representeert de redistributie vanuit de plaats van toediening via de algemene circulatie naar vaatrijke gebieden, de *langzamere β -fase* representeert redistributie naar minder goed doorbloede weefsels, terwijl de *langzaamste γ -fase* het metabolisme en de excretie aangeeft van het lokale anaestheticum. In het algemeen geldt dat deze drie onderscheiden fasen korter zijn bij vetoplosbare, weinig eiwitgebonden lokale anaesthetica. Deze eigenschappen kunnen ook veranderen door patiëntgebonden factoren. Een patiënt met bijvoorbeeld een decompensatio cordis heeft een langza-

Tabel IV. Maximale doseringen in mg van enkele veelgebruikte lokale anaesthetica voor een gezonde patiënt van 70 kg.

	zonder adrenaline	met adrenaline
Lidocaïne	300	500
Prilocaïne	400	600
Bupivacaïne	75	150
Articaïne	400	600

mere α - en β -fase en mede daardoor een langzamere hepatische klaring, metabolisme en excretie (γ -fase).

In tabel III staan de halfwaardentijden van de bovengenoemde fasen voor enkele veelgebruikte lokale anaesthetica vermeld bij gezonde personen. Uit deze tabel blijkt dat prilocaïne de snelste redistributiefases (α - en β -fase), de hoogste hepatische klaring en metabolisme vertoont (γ -fase), ook extra-hepatisch in long en nier. Het is ook het lokale anaestheticum met de minste inherente vaatverwijdende eigenschappen en bovendien wordt het het minst aan plasma-eiwitten gebonden (heeft dus een groot verdelingsvolume). Dit zijn allemaal factoren die er voor zorgen dat prilocaïne 60% minder toxisch is dan alle andere lokale anaesthetica. Prilocaïne heeft echter een potentieel sterk nadeel. Een van zijn metabolieten, het ortho-toluïdine, kan het Fe^{2+} in hemoglobine oxideren, waardoor het zuurstoftransporterend vermogen van het hemoglobine afneemt. Men beschouwt een hoeveelheid van 600 mg prilocaïne als veilig in een normale gezonde persoon, maar bij zwangeren of bij personen met bijvoorbeeld anemie of een co-medicatie met oxiderende farmaca is een lagere dosis van prilocaïne voorgeschreven.

6 Toxiciteit

De toxiciteit van lokale anaesthetica blijkt direct gerelateerd te zijn aan de piekhoogten in het bloed en aan de intrinsieke werking van het lokale anaestheticum.^{10 11} De leeftijd, het gewicht, de pathologie, de zuur-basetoestand ter plaatse en de co-medicatie kunnen deze factoren wijzigen. In tabel IV staan de maximale doseringen voor enkele veelgebruikte lokale anaesthetica. Deze waarden dienen uiteraard geïndividualiseerd te worden op basis van de anamnese en de medische gezondheid van de patiënt. Bovendien moet rekening worden gehouden met een eventuele interactie met farmaca waarvan bekend is dat ze de drempel voor de centrale bijwerking van lokale anaesthetica verlagen, zoals antihistaminica.¹² Eerste tekenen van toxiciteit bestaan uit een licht gevoel in het hoofd, oorsuizen en gevoelloosheid van de tong en rondom de mond. Aangenomen wordt dat het lichte gevoel in het hoofd voor een groot gedeelte wordt veroorzaakt door een centraal cholinerge stimulatie. Het is belangrijk deze verschijnselen niet te verwarren met vasovagale prikkeling.

Naast het lichte gevoel in het hoofd manifesteren de eerste effecten op het centrale zenuwstelsel (CZS) zich als excitatoire fenomenen. Deze kunnen zijn: hypertensie en tachycardie door een directe stimulering van het vasomotorcentrum. Terwijl alle lokale anaesthetica inherente vaatverwijders zijn, kan initiële vasoconstrictie plaatsvinden door een verdringing van Ca^{2+} van de celmembraan. Dit is frequent gemeld voor prilocaïne en mepivacaïne. Andere excitatoire fenomenen zijn ontremde spraak, duizeligheid, visuele en auditieve verstoringen, bronchodilatatie (perifeer en centraal gemedieerd), slome spraak, trekkingen en tremoren eventueel uitmondend in echte tonisch-clonische aanvallen.

De excitatiefase wordt ten dele veroorzaakt door een blijkbaar selectieve remming van inhibitorische neuronen in het CZS. De latere depressiefase van de toxiciteit wordt veroorzaakt door een meer algemene depressie van het CZS en kan uiteindelijk resulteren in bewustzijnsverlies, afname van de ademhaling, zekere remming van de autonome ganglia en ten slotte een cardiovasculaire collaps.

6.1 Cardiotoxiciteit

De cardiotoxiciteit van lokale anaesthetica is direct gerelateerd aan de sterkte van het lokale anesthesische effect. Alle lokale anaesthetica geven een directe concentratie-afhankelijke remming van intra-atriële, atrioventriculaire en intraventriculaire geleiding en contractiliteit. Lidocaïne heeft het geringste negatieve inotrope (= invloed uitoefenend op de concentratiekracht van in dit geval de hartspier) effect van alle lokale anaesthetica.

Het toxiciteitsprofiel van de meer potente lokale anaesthetica als bupivacaïne, vertoont een geringer verschil tussen de dosis die resulteert in toxische effecten op het centrale zenuwstelsel, en de dosis die resulteert in cardiovasculaire toxiciteit. Bupivacaïne wordt een zogenaamd 'fast in, slow out' lokaal anaestheticum genoemd.

6.2 Neurotoxiciteit

Lokale anaesthetica, indien gebruikt in de aanbevolen doseringen, zijn veilige middelen. Alle lokale anaesthetica zijn echter potentieel neurotoxisch.¹³ In feite is de blokkade van de zenuwgeleiding een uitdrukking van een reversibel toxisch effect van het lokale anaestheticum.¹¹ Factoren die van belang zijn voor het optreden van neurotoxiciteit, zijn de concentratie van het lokale anaestheticum en de duur van het effect. Uit dierexperimenteel onderzoek is gebleken dat de neurotoxiciteit van een lokaal anaestheticum parallel loopt met de sterkte van het anesthesisch effect.¹⁴

Beschadiging van de zenuw kan een gevolg zijn van een directe beschadiging van de zenuw of een gevolg van een verstoring van de micro-omgeving van de zenuw. Alhoewel beide voorbeelden zijn beschreven in de literatuur, is een beschadiging van het axon de meest voor de hand liggende verklaring

voor een blijvend neurologisch defect.¹³ De mechanismen die hieraan ten grondslag liggen, zijn niet volledig bekend. Het meest waarschijnlijk is dat de remming van het snelle axonale transport, samen met een verstoring van de structuur van de zenuw, kan resulteren in een axonale degeneratie. Bijkomende factoren, die op zichzelf neurotoxiciteit kunnen veroorzaken, zijn beschadiging ten gevolge van neuronaal trauma en ischemie.

Literatuur

- 1 Arthur GR. Pharmacokinetics of local anaesthetics. In: Strichartz GR, red. Local anaesthetics. Berlin: Springer Verlag, 1987: 165-86.
- 2 Borchard U. Pharmakologische Aspekte der zahnärztlichen Lokalanästhesie. In: Aktuelle Aspekte der zahnärztlichen Lokalanästhesie. Aktuelles Wissen Hoechst - Reihe Anästhesiologie 1985: 19-48.
- 3 Courtney KR, Strichartz GR. Structural elements which determine local anaesthetic activity. In: Strichartz GR, red. Local anaesthetics. Berlin: Springer Verlag, 1987: 53-94.
- 4 MacKenzie TA, Young ER. Local anaesthetic update. Anaesth Prog 1993; 40: m29-34.
- 5 Young ER. The pharmacology of local anaesthetics - A review of the literature. J Can Dent Assoc 1992; 58 (1): 34-52.
- 6 Rowlingson JC. Toxicity of local anaesthetic additives. Region Anaesth 1993; 18: 453-60.
- 7 Sisk AL. Vasoconstrictors in local anaesthesia for dentistry. Anaesth Prog 1992; 39: 187-93.
- 8 Brand HS, Gortzak RA, Palmer-Bouva CC, Abraham RE, Abraham-Inpijn L. Cardiovascular and neuroendocrine responses during acute stress induced by different types of dental treatment. Int Dent J 1995; 45 (1): 45-8.
- 9 Strichartz GR, Ritchie JM. The action of local anaesthetics on ion channels of excitable tissues. In: Strichartz GR, red. Local anaesthetics. Berlin: Springer Verlag, 1987: 21-52.
- 10 Covino BG. Toxicity and systemic effects of local anaesthetic agents. In: Strichartz GR, red. Local anaesthetics. Berlin: Springer Verlag, 1987: 187-212.
- 11 Woerner H. Allgemeine Aspekte der zahnärztlichen Lokalanästhesie. In: Aktuelle Aspekte der zahnärztlichen Lokalanästhesie. Aktuelles Wissen Hoechst - Reihe Anästhesiologie 1985: 49-64.
- 12 Garfield JM, Gugion L. Central effects of local anaesthetic agents. In: Strichartz GR, red. Local anaesthetics, Berlin: Springer Verlag, 1987: 253-85.
- 13 Kalichman MW. Physiologic mechanism by which local anaesthetics may cause injury to nerve and spinal cord. Region Anaesth 1993; 18 (6 suppl): 448-52.
- 14 Selander D. Neurotoxicity of local anaesthetics: animal data. Region Anaesth 1993; 18: 461-8.

Summary

THE PHARMACOLOGY OF LOCAL ANAESTHETICS

Key words: Local anaesthesia in dentistry - Pharmacology

Over the past fifty years, many synthetic local anaesthetics have been developed with fewer side effects, increased specificity of action and a higher margin of safety than cocaine, the first local anaesthetic in clinical medicine. Although the route of administration may affect pharmacokinetics and pharmacodynamics, the present paper focusses on the general pharmacology of these useful compounds.