

Naziv projekta ARRS: **Vloga difuzije lokalnih anestetikov skozi tkivne pregrade v mehanizmu delovanja interfascialnih in neinvazivnih transmukoznih blokov**

Šifra projekta: **J3-50106**

Odgovorni vodja projekta: **doc. dr. Nejc Umek**

Trajanje projekta: **1. 10. 2023 – 30. 9. 2026**

Lokalni anestetiki se v medicini pogosto uporabljajo za lajšanje bolečine med kirurškimi posegi. Uporabljajo se lahko za infiltracijsko anestezijo, kjer se injicirajo neposredno v tkivo ob mestu posega, ali za področno anestezijo, kjer se injicirajo v bližino določenega živca ali snopa živcev. Trenutni napredek tehnik področne anestezije je še posebej pomemben glede na vse večjo potrebo po ponovni presoji uporabe opioidov kot temelja anestezije in obvladovanja akutne bolečine.

V področni anesteziji se postopoma vse bolj širijo nove klinične tehnike in aplikacije. Posebno se je povečala priljubljenost tehnik injiciranja lokalnih anestetikov v interfascialni prostor in ne v bližino živcev ter transmukozna aplikacija. Analgetična učinkovitost interfascialnih blokov je na splošno nepredvidljiva, kar omejuje njihovo zanesljivost analgezije in kirurške anestezije. Trenutno preučujejo širjenje lokalnih anestetikov v tkivih z uporabo različnih vodotopnih barvil in kontrastnih sredstev, ki ne morejo zlahka prehajati bioloških membran. Nasprotno pa so lokalni anestetiki visoko lipidotopni in lahko hitro difundirajo skozi membrane in tkivne pregrade, kar bi lahko pojasnilo značilna razhajanja med obsegom klinično ugotovljene senzorične blokade in širjenjem injektata. Poleg tega ni standardnega kadavrskega modela za preučevanje širjenja injektata, saj se uporabljajo tako sveža, sveže zamrznjena in odmrznjena ter v formaldehidu fiksirana trupa.

Čeprav so lokalni anestetiki kemijsko podobne spojine, se njihove farmakokinetične lastnosti, kot sta začetek in trajanje delovanja, zelo razlikujejo. Glede na mesto injiciranja in način merjenja lahko učinek lokalnih anestetikov traja od 50 minut pri kratko- do 14 ur pri dolgodelujočih lokalnih anestetikov. Mehanistične razlage nakazujejo, da bolj lipofilni lokalni anestetiki lažje prečkajo hidrofobno membrano, se v njej kopičijo in se zato tudi počasneje odstranjujejo; vendar to v eksperimentalnih študijah še ni bilo dokazano. Mehanističnih študij, ki bi analizirale in primerjale čas do začetka delovanja različnih lokalnih anestetikov, je malo. Kljub temu se v literaturi pojavlja mnenje, da je hitrejši začetek delovanja lokalnih anestetikov povezan z nižjo  $pK_a$  vrednostjo, saj bi bil pri fiziološki pH vrednosti višji delež molekul lokalnega anestetika v nevtralni obliki in tako na voljo za prehod skozi membrano. Vendar obstajajo številna neskladja med časom do začetka delovanja lokalnega anestetika in vrednostmi  $pK_a$ . Da bi izboljšali klinično uporabo lokalne anestezije, še posebej v povezavi s interfascialnimi bloki, so potrebne dodatne raziskave, ki bodo podrobneje pojasnile farmakokinetične lastnosti lokalnih anestetikov in s tem mehanizme njihovega delovanja.

Cilj predlaganega projekta je s kombinacijo računskih in eksperimentalnih metod doseči štiri širše cilje: 1) Z uporabo simulacije molekularne dinamike in numeričnega reševanja difuzijske enačbe določiti termodinamiko in kinetiko lokalnih anestetikov ob prehajanju skozi biološke membrane. 2) Razviti makroskopski računski model nevrona z okolico za ugotavljanje sposobnosti različnih celičnih in tkivnih predelkov za kopičenje lokalnih anestetikov ter določiti kinetiko prehoda lokalnega anestetika med različnimi tkivnimi predelki z uporabo eksperimentalnih farmakokinetičnih podatkov. 3) Ugotoviti, ali so barvila in kontrastna sredstva primerna za proučevanje širjenja lokalnih anestetikov v človeških tkivih in kako pogoji hrambe kadavra vplivajo na širjenje barvil in kontrastnih sredstev. 4) Ugotoviti, ali lahko lokalni anestetiki difundirajo skozi tkivne pregrade, kot so fascija, skeletna mišica in sluznica, in ali je lahko difuzija skozi tkiva in tkivne pregrade poleg širjenja injektata s konvekcijo odgovorna za širok in nepredvidljiv klinični učinek interfascialnih in transmukoznih blokov, kot sta kvadratus lumborum blok tipa 2 in neinvazivni transnazalni blok pterigopalatinega ganglija.