

Клиническая фармакология современных местных анестетиков

Овечкин А.М.

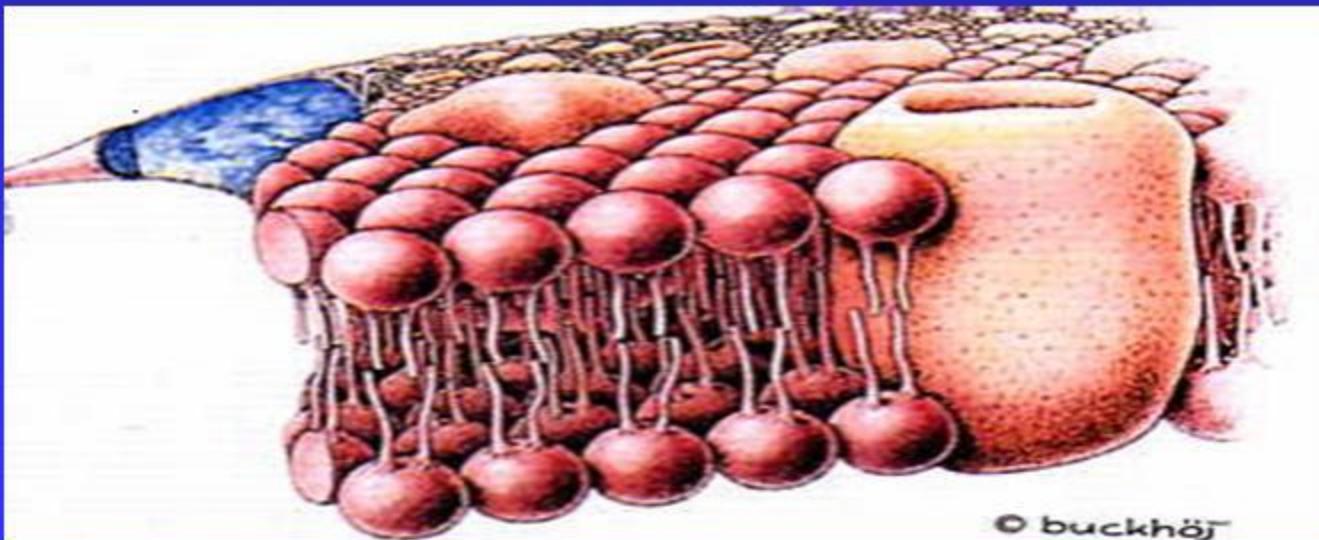
Московская Медицинская Академия им.И.М.Сеченова

Местные анестетики

препарат	Год внедрения в клинику
Новокаин	1905
Лидокаин	1947
Бупивакайн (маркаин)	1963
Ропивакайн (наропин)	1997

Механизм действия местных анестетиков.

- Обратимая блокада проведения нервных импульсов по нервному волокну за счет блокирования натриевых каналов клеточной мембраны нервного волокна.



свойства
местного
анестетика

мощность

длительность
латентного
периода

длительность
эффекта

токсичность
системная и
локальная

жирорастворимость

pK

жирорастворимость

жирорастворимость

pK

диффузионная
способность

способность
связываться
белками

способность
связываться
белками

концентрация
анестетика

pK

характер
локального
кровотока

Основные свойства современных амидных местных анестетиков

Препарат	Мощность	Начало действия	pK	% связывания белками	Жирорастворимость
Лидокаин 2%	1	Быстрое	7,7	64,3	2,9
Бупивакаин (маркаин) 0,25-0,5%	4	Медленное	8,1	95,6	27,5
Ропивакаин (наропин) 0,2-0,75-1%	4	Медленное	8,1	94	9,0

Жирорастворимость – основное свойство, определяющее мощность МА

- Мембранные нейроны представляют собой липопротеиновый матрикс, на 90% состоящий из липидов
- МА с большей способностью растворяться в жирах являются более мощными
- Липофильность МА облегчает их проникновение через мембранные нейроны и ускоряет их связывание с протеинами внутриклеточной части Na-канала

Ионизация и константа диссоциации MA

- MA являются слабыми основаниями ($\text{pH}=7,6-9,0$)
- pK определяется pH , при котором половина молекул MA находится в ионизированной, а половина в неионизированной (базисной) форме. Показатель pK – константа для каждого анестетика
- Чем выше pK , тем меньше молекул анестетика находится в базисной форме
- MA с высоким pK отличаются замедленным развитием действия

Ионизация и константа диссоциации МА

- Лидокаин имеет рК 7,7 (близкий к нормальному pH внутренней среды)
- При этом 35% препарата находится в базисной форме, 65% - в ионизированной
- При рК бупивакаина (8,1) в базисной форме находится 20% препарата

Способность начала действия МА зависит от:

- Способности к диффузии в ткани – лидокаин и прилокайн (не зарегистрирован в РФ) имеют одинаковую рК, но эффект лидокаина зависит от его повышенной диффузионной способности
- Концентрации препарата – эффект 0,75% ропивакaina развивается гораздо быстрее, чем 0,2%

Способность МА связываться с белками.

- Во многом определяет длительность действия МА
- МА с низкой способностью к связыванию с белками опасны развитием системного токсического эффекта
- Риск системной токсичности выше у пациентов с низким уровнем белков плазмы

Способность МА связываться с белками.

- Максимальной способностью связываться с белками обладает бупивакайн
- Наименьшей способностью связываться с белками обладает лидокаин

Системная абсорбция МА при блокадах убывает в следующем порядке:

внутриплевральная

межреберная

блок плеч. сплетения

эпидуральная блокада

Факторы, влияющие на скорость абсорбции

- Степень ионизации препарата (pK)
- Жирорастворимость
- Способность связываться с белками
- Характер васкуляризации и перфузии окружающих тканей
- Степень вазодилатирующего действия

При беременности, на фоне повышенного синтеза прогестерона



- Повышается проницаемость нейрональных мембран для МА
- снижается связывание МА белками плазмы
- повышается кардиотоксичность МА, особенно бупивакaina

Метаболизм МА

- МА разрушаются в печени с участием системы цитохромов P450
- От 1 до 5% препаратов выделяется в неизменном виде с мочой
- Клиренс зависит от печеночного кровотока и активности энзимов
- Почекная недостаточность не оказывает особого влияния на метаболизм МА

Дифференцированная блокада

- Идеальный анестетик, используемый для ПО обезболивания, должен избирательно блокировать ноцицептивные С и А δ -волокна, не оказывая влияния на моторные А α и А β -волокна
- Ропивакайн в концентрациях 0,2% вызывает преимущественную блокаду ноцицептивных волокон, при этом С-волокна он блокирует быстрее, чем А-волокна
- Снижение концентрации анестетика (0,125%) увеличивает селективность блокады

Дозирование МА. Приемлемо ли понятие максимально рекомендуемой дозы (МРД)?

- СА – единственный МА маркаин 0,5%. Минимальная эффективная доза 10 мг, максимально возможная – 20 мг
- БПС – эффективность определяется введенным объемом МА (35-40 мл). Лидокаин 1-1,5%, бупивакаин 0,25-0,5%, ропивакаин 0,75%
- ЭА – ни одна из рекомендуемых доз (мг/кг, мл/сегмент и т.д. не обоснована с научной точки зрения)

Клиническая характеристика спинального маркаина

Препарат	%	Раство- ритель	Реком. объем (мл)	Общая доза (мг)	Барич- ность	Длит. дейст- вия (мин)
Бупивакайн (маркаин)	0,5%	8,25% декстроза	2-4	10-20	гипер- бар	90-180
	0,5%	физ.р-р	2-4	10-20	изobar	90-240

Максимальные дозы МА у взрослых (Cousins M., 1998, Miller R. Anesthesia 5th, 2000)

МА	Простой, разовая доза	С адреналином, разовая доза
Лидокаин	300 мг	500 мг
Бупивакайн	175 мг	225 мг

Максимальные дозы МА у взрослых (Pharmacis Fennica, Finland, Rosenberg P, 2000)

МА	Однократная доза	Суточная доза
Лидокаин	200 мг	800 мг
Бупивакаин	150 мг	400 мг
Ропивакаин	225 мг	800 мг

Правильнее говорить о диапазоне доз, приемлемых для среднего взрослого человека

Концепция МРД является клинически не обоснованной:

- Существуют выраженные индивидуальные различия переносимости препаратов
- При случайном в/в введении дозы < МРД возможна тяжелая токсическая реакция
- Концепция МРД может создавать иллюзию безопасности

Эпидуральная анестезия

- Компонент СЭА

- анестезия во время операции достигается за счет СА, иногда требуется введение болясов 0,5% бупивакaina или 0,75% ропивакaina (6-7 мл)

- Компонент

комбинированной
анестезии (с общей) –
болюсное введение
0,5% бупивакaina или
0,75%-1%
ропивакaina (8-10 мл)

Аллергический потенциал МА

- В большинстве случаев сообщения об аллергических реакциях на МА представляют собой ложную интерпретацию различных клинических ситуаций (в основном, в стоматологической практике) – чаще всего в/в введение адреналин-содержащих анестетиков

Системная токсичность

- Системная токсичность лидокаина прогрессирует по мере увеличения дозы – от признаков токсического воздействия на ЦНС (шум в ушах, мелькание «мушек» перед глазами, судороги) до кардиотоксичности
- Токсический эффект бупивакaina может сразу проявиться острой сердечно-сосудистой недостаточностью

Является ли лидокаин наиболее безопасным МА с точки зрения кардиотоксичности?

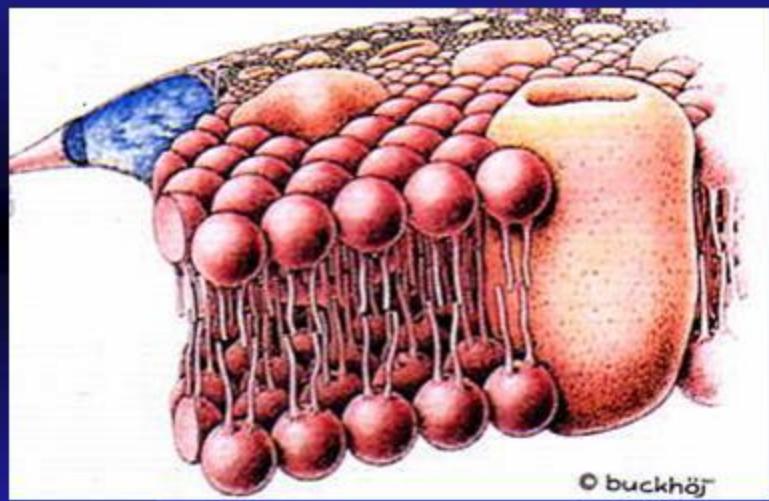
- При операциях липосакции используется раствор, содержащий на 1.000 физ. р-ра 500-1000 мг лидокаина и 0,25-1 мг адреналина
- Летальность 1:5.224 липосакции (Graser.,2000)
- Большинство погибает в 1-ю ночь после операции
- Плазменная концентрация лидокаина продолжает повышаться в течение 16-20 часов после п/к введения
- У 2/3 погибших обнаружены токсические концентрации лидокаина

Системная токсичность. Воздействие на миокард

- Блокада Na-каналов нарушает А-В-проводимость
- Токсические концентрации МА угнетают синтез АТФ в митохондриях

БУПИВАКАИН

- Бупивакаин обладает наибольшей способностью связываться с белками плазмы и рецепторными протеинами



- Кардиотоксичность бупивакаина обусловлена его медленной диссоциацией из Na^+ каналов (период связывания в 1000 раз длительнее, чем у лидокаина)
- Токсический эффект имеет стереоспецифичность (R -изомер более токсичен, имеет склонность к кумуляции эффекта при длительном введении)

**Все современные достижения
фармакологии местных анестетиков
являются следствием выявленного
в конце 70-х годов выраженного
кардиотоксического действия
бупивакaina**

Ропивакаин (наропин)

- Является чистым S-изомером
- Быстро связывается с Na^+ каналом и быстро диссоциирует
- Период полувыведения в 2 раза меньше, чем у бупивакаина
- 10-кратное повышение концентрации не усиливает токсический эффект
- В низких концентрациях (0,1-0,2% в большей степени блокирует С-, а не А-волокна (селективная блокада)

Ропивакаин 0,2% для послеоперационной ЭА



2 mg/ml – 100 ml

Динамика плазменной концентрации свободной фракции МА при эпидуральной инфузии



**В настоящее время наропин считают
местным анестетиком выбора**

Послеоперационного
обезболивания

Регионарной анестезии
в акушерстве

для:

Блокад периферических
нервов и сплетений

Регионарной анестезии
в детской хирургии