

# Клиническая фармакология современных местных анестетиков

*Овечкин А.М.*

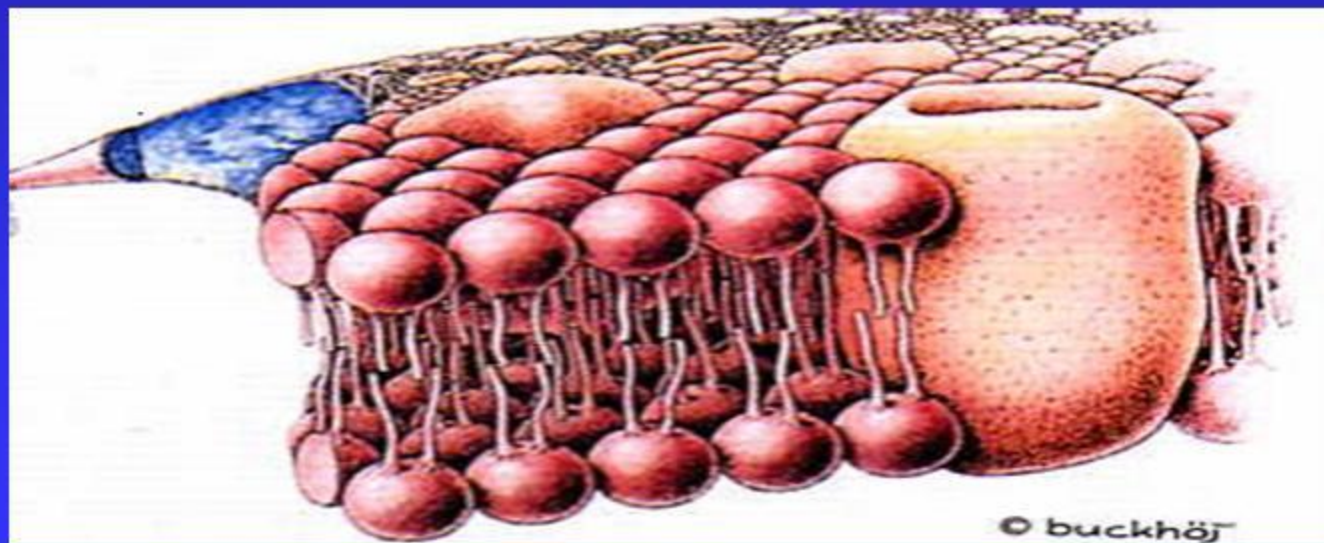
Московская Медицинская Академия им.И.М.Сеченова

## Местные анестетики

препарат	Год внедрения в клинику
Новокаин	1905
Лидокаин	1947
Бупивакаин (маркаин)	1963
Ропивакаин (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**

**жирорастворимость**

**pK**

**длительность  
латентного  
периода**

**pK**

**диффузионная  
способность**

**концентрация  
анестетика**

**длительность  
эффекта**

**жирорастворимость**

**способность  
связываться  
белками**

**pK**

**характер  
локального  
кровотока**

**токсичность  
системная и  
локальная**

**жирорастворимость**

**способность  
связываться  
белками**

## Основные свойства современных амидных местных анестетиков

Препарат	Мощность	Начало действия	pK	% связывания белками	Жиро-растворимость
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

- Мембраны нейронов 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 мембраны нейронов и ускоряет их связывание с протеинами внутриклеточной части Na-канала

## Ионизация и константа диссоциации МА

- МА являются слабыми основаниями ( $pH=7,6-9,0$ )
- $pK$  определяется  $pH$ , при котором половина молекул МА 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
- МА с высоким  $pK$  отличаются замедленным развитием действия

# Ионизация и константа диссоциации МА

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



## Способность начала действия МА зависит от:

- Способности к диффузии в ткани – лидокаин и прилокаин (не зарегистрирован в РФ) имеют одинаковую рК, но эффект лидокаина зависит от его повышенной диффузионной способности
- Концентрации препарата – эффект 0,75% ропивакаина 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 бупивакаин
- 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 (рК)
- 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 бупивакаина

## Метаболизм МА

- МА разрушаются в печени с участием системы цитохромов Р450
- От 1 до 5% препаратов выделяется в неизменном виде с мочой
- Клиренс зависит от печеночного кровотока и активности энзимов
- Почечная недостаточность не оказывает особого влияния на метаболизм МА

# Дифференцированная блокада

- Идеальный анестетик, используемый для ПО обезболивания, должен избирательно блокировать ноцицептивные С и А $\delta$ -волокна, не оказывая влияния на моторные А $\alpha$  и А $\beta$  -волокна
- Ропивакаин 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	%	Растворитель	Реком. объем (мл)	Общая доза (мг)	Баричность	Длит. действия (мин)
Бупивакаин (маркаин)	0,5%	8,25% декстроза	2-4	10-20	гипербар	90-180
	0,5%	физ.р-р	2-4	10-20	изобар	90-240

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

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

## Максимальные дозы МА у взрослых (Pharmaca 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 болюсов 0,5% бупивакаина или 0,75% ропивакаина (6-7 мл)

## ■ Компонент

комбинированной анестезии (с общей) – болюсное введение 0,5% бупивакаина или 0,75%-1% ропивакаина (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 бупивакаина может сразу проявиться острой сердечно-сосудистой недостаточностью



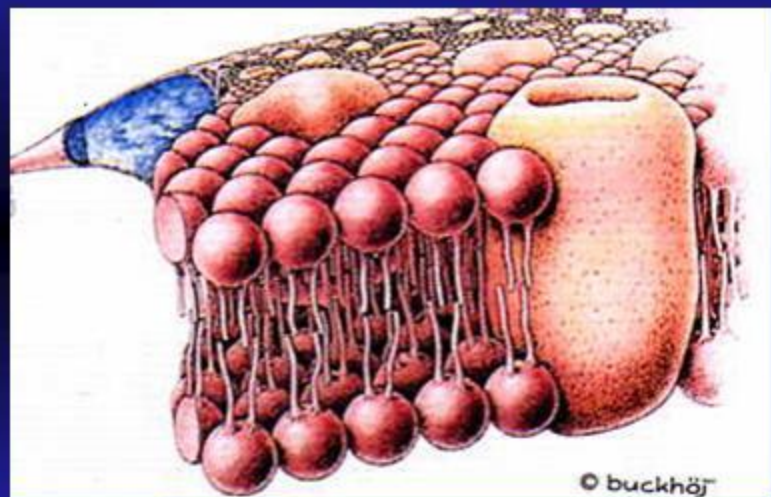
## Является ли лидокаин наиболее безопасным МА с точки зрения кардиотоксичности?

- 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 A-V-проводимость
- Токсические концентрации MA угнетают синтез АТФ в митохондриях

## БУПИВАКАИН



- Бупивакаин обладает наибольшей способностью связываться с белками плазмы и рецепторными протеинами
- Кардиотоксичность бупивакаина обусловлена его медленной диссоциацией из  $\text{Na}^+$  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 бупивакаина**

# Ропивакаин (нарופן)

- Является чистым S-изомером
- Быстро связывается с Na<sup>+</sup> 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 C-, а не A-волокна (селективная блокада)

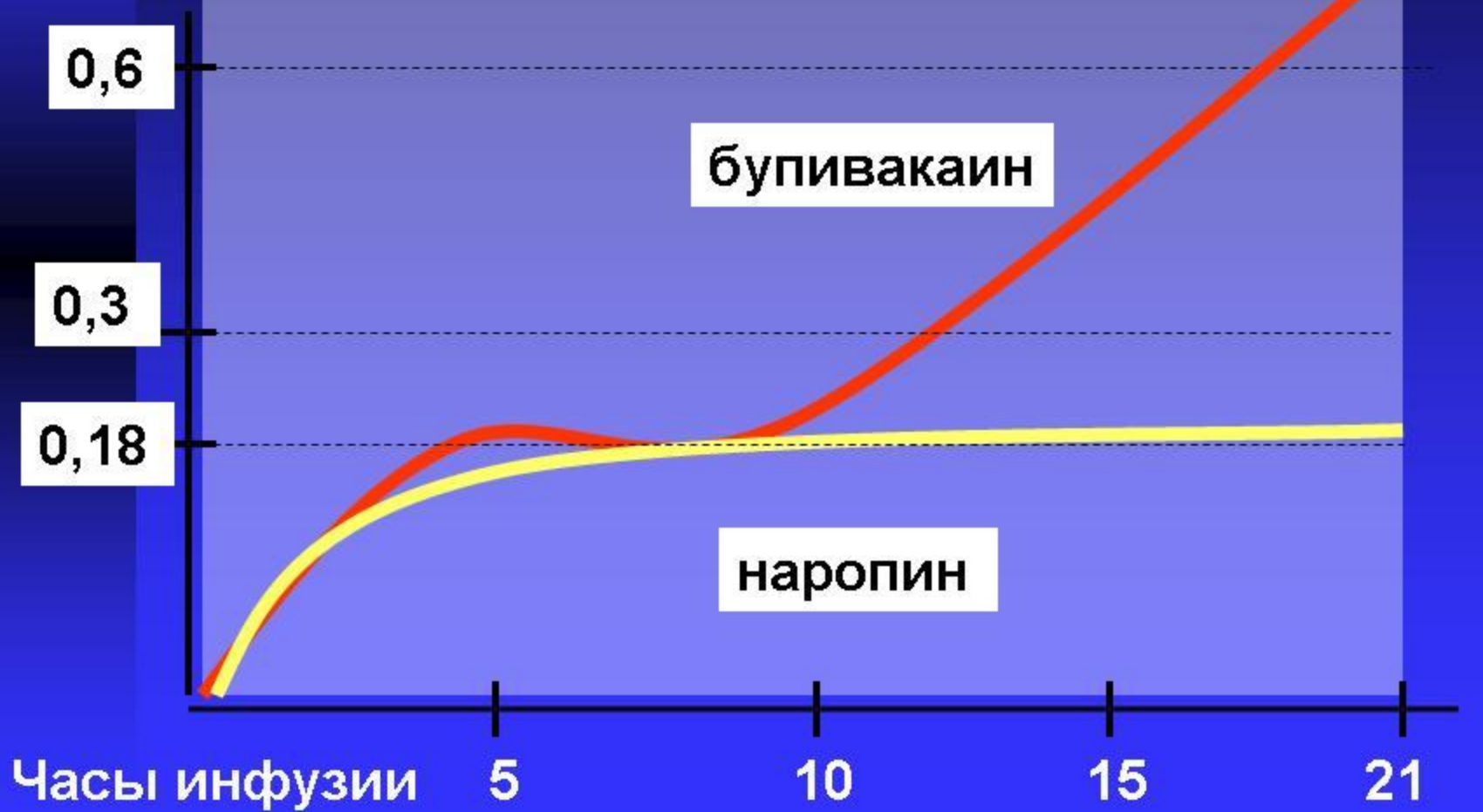
# Ропивакаин 0,2% для послеоперационной ЭА



2 mg/ml – 100 ml

Динамика плазменной концентрации  
свободной фракции МА  
при эпидуральной инфузии

МГ/МЛ



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

Послеоперационного  
обезболивания

Регионарной анестезии  
в акушерстве

**для:**

Блокад периферических  
нервов и сплетений

Регионарной анестезии  
В детской хирургии