

- Противопоказан пациентам, принимающим ингибиторы моноаминоксидазы, и при эпилепсии.

Метадон

Мощный опиоид, хорошо абсорбирующийся из ЖКТ. Биодоступность — 75%. Основное показание — заместительная терапия при злоупотреблении опиоидами (героин) у зависимых пациентов. Возможность такого применения обусловлено медленным началом и длительным эффектом, снижающим тяжесть абстиненции. Вместе с тем метадон сам вызывает зависимость.

ЧАСТИЧНЫЕ АГОНИСТЫ ОПИОИДНЫХ РЕЦЕПТОРОВ

Данные препараты обладают аффинитетом к опиоидным рецепторам, но низкой внутренней активностью по сравнению с «чистыми» агонистами. Вследствие низкой активности частичные агонисты способны выступать как антагонисты «чистых» агонистов (морфин) или снижать ответ на введение последних при воздействии на одни и те же рецепторы. Другими словами, в присутствии частичных агонистов для полной реализации эффекта чистых агонистов требуется более высокая их доза. Частичные агонисты могут быть разделены на следующие две группы:

1. **Смешанные агонисты-антагонисты.** Они вызывают агонистический эффект при взаимодействии с одними опиоидными рецепторами и антагонистический эффект — при взаимодействии с другими. Примеры: пентазоцин, налбуфин и мептазинол.
2. **Препараты без антагонистического эффекта,** но снижающие выраженность эффекта агонистов при взаимодействии с опиоидными рецепторами.

Мептазинол

Мептазинол — синтетический анальгетик со смешанной агонистической-антагонистической активностью к опиоидным рецепторам. Действует через центральные холинергические механизмы, участвующие в анальгезии. В меньшей степени вызывает респираторную депрессию вследствие селективной активности в отношении MOR-1 рецепторов. Основной недостаток — высокая частота тошноты и рвоты — можно устранить назначением антимукардиновых препаратов. Анальгетическая мощность в 10 раз ниже, чем у морфина. Эффект развивается быстро, продолжаясь 2–4 часа.

Бупренорфин

Бупренорфин в 30 раз сильнее морфина. Обладает высокой растворимостью в липидах, хорошо абсорбируется при сублингвальном приеме. При пероральном применении биодоступность низкая. Хотя период полувыведения составляет 3–4 часа, препарат обладает более продолжительным эффектом (до 8 часов). В целом бупренорфин и морфин вызывают похожие основные и побочные эффекты. Так как бупренорфин имеет очень высокий аффинитет к MOR-рецепторам, его эффекты не полностью устраняются налоксоном (см. опиоидные антагонисты).

Респираторная депрессия может потребовать лечения доксапрамом. Иногда возникающая тошнота и рвота бывает тяжелой и продолжительной.

Пентазоцин

Анальгетическая мощность пентазоцина в четыре раза ниже, чем у морфина. Пентазоцин малоэффективен в устранении тяжелой боли, что, возможно, частично объясняется отсутствием эйфории при его использовании. Вызывает тахикардию и повышение АД. Тошнота, рвота, причудливые сновидения и галлюцинации встречаются даже чаще, чем при применении морфина.

АНТАГОНИСТЫ ОПИОИДНЫХ РЕЦЕПТОРОВ

Налоксон и его более длительно действующее производное налтрексон занимают опиоидные рецепторы, но не обладают внутренней активностью — не вызывают реакцию данных рецепторов. Умеренные дозы, назначаемые в отсутствие опиоидов, не вызывают никакого эффекта; большие дозы, однако, могут сопровождаться эффектами антагонизма к эндорфинам.

Налоксон

Налоксон — опиоидный антагонист. Препарат устраняет опиоидные эффекты, связанные со стимуляцией μ -, κ - и δ -рецепторов. Вместе с тем налоксон демонстрирует максимальный аффинитет к MOR-рецепторам (μ).

Налоксон — препарат выбора для лечения респираторной депрессии, вызванной опиоидами. Обычная доза 200–400 мкг внутривенно, титруется до получения нужного эффекта. Препарат должен вводиться медленно во избежание реактивной легочной гипертензии с развитием острого отека легких, возможно, данный эффект связан с антагонизмом к эндогенным опиоидам. Меньшие дозы (0,5–1,0 мкг/кг; титрование по эффекту) могут использоваться для устранения нежелательных эффектов опиоидов, таких как зуд при интратекальном или эпидуральном введении опиоидов, при этом незначительно влияя на уровень анальгезии. Продолжительность эффективного антагонизма ограничена 30 минутами, поэтому более длительно действующие агонисты потребуют повторного введения налоксона или его длительной инфузии (5–10 мкг/кг/час). У зависимых пациентов следует применять препарат с осторожностью, так как введение налоксона может вызвать острый абстинентный синдром, сопровождающийся гипертензией, отеком легких и аритмиями. У пациентов без опиоидной зависимости введение налоксона может сопровождаться антианальгетическим эффектом.

Налтрексон

Налтрексон обладает схожим механизмом действия, но имеет фармакокинетические преимущества по сравнению с налоксоном. Этот антагонист характеризуется более длительным периодом полувыведения и при пероральном приеме сохраняет активность до 24 часов. Используется для лечения опиоидной зависимости и навязчивого переживания при морбидном ожирении.

ЛИТЕРАТУРА

1. Analgesic Drugs. In: Calvey TN, Williams NE eds. Principles and Practice of Pharmacology for Anaesthetists, 4th Ed. Blackwell Science, 2001; 196–228.
2. Opioid Analgesics. Hutton P, Cooper GM, eds. Fundamental Principles and Practice of Anaesthesia. Martin Dunitz Ltd, 2002; 621–626.

Фармакология местных анестетиков

Хилэри Эджкомб, Грэхам Хокинг*

* E-mail: ghocking@btinternet.com

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Местный анестетик — это препарат, который, не влияя на сознание, временно подавляет возбудимость нервных окончаний и обратимо блокирует проведение импульсов по нервным волокнам в области введения. Существует немало лекарственных средств, которые помимо своего основного действия также способны создавать местную анестезию. Ниже мы остановимся только на тех препаратах, которые широко используются в качестве местных анестезирующих веществ в анестезиологической практике.

СТРУКТУРНАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ МЕСТНЫХ АНЕСТЕТИКОВ

Молекула местного анестетика включает липофильную гидрофобную ароматическую группу и заряженную гидрофильную аминогруппу. Связующая их углеводородная цепочка определяет класс препарата и имеет эфирную или амидную структуру. Примерами амидных анестетиков являются лидокаин, бупивакаин и прилокаин. К эфирным анестетикам относятся кокаин и аметокаин.

ЗНАЧИМЫЕ ОТЛИЧИЯ МЕЖДУ ЭФИРНЫМИ И АМИДНЫМИ МЕСТНЫМИ АНЕСТЕТИКАМИ

Эфирная связь менее прочна, чем амидная, а потому эфирные анестетики менее стабильны в растворе и имеют небольшой срок хранения. Амидные анестетики сохраняют свою стабильность при нагревании и в отличие от эфирных могут быть автоклавированы. Метаболизм большинства эфирных местных анестетиков ведет к образованию парааминобензойной кислоты (ПАБК), которая является основной причиной аллергических реакций на препараты данной группы. Напротив, амидные анестетики крайне редко вызывают аллергические реакции, что также объясняет их более широкое применение в клинике.

МЕСТНЫЕ АНЕСТЕТИКИ КАК ИЗОМЕРЫ

Местные анестетики также необходимо рассматривать с точки зрения их изомерии. Этот термин описывает существование химических соединений с одинаковым атомарным

составом и характером соединений, но с различной пространственной ориентацией относительно центрального (хирального) атома. Простой и понятный каждому пример — правая и левая рука, представляющие собой зеркальное отражение друг друга. Изомерия характерна для бупивакаина, у которого есть два стереоизомера (правовращающая (R+)- и левовращающая (S-)-формы), а также для прилокаина. Раствор препарата, который содержит оба изомера в равных количествах, называется рацемической смесью.

Почему важен изомеризм местных анестетиков?

Считается, что различия в строении R- и S-форм бупивакаина обуславливают определенные различия в их силе действия и профиле безопасности. Если вы наденете на правую ногу левый ботинок, то сразу поймете что это, во-первых, неудобно, а во-вторых, вызывает побочный эффект — боль! Именно по этой причине все большее число препаратов сегодня выпускается не в виде рацемических смесей, а как раствор одного из стереоизомеров. Примером тому может служить левобупивакаин. Другим известным примером стереоизомерии является кетамин. Вместе с тем в молекулах аметокаина (эфирный анестетик) и лидокаина нет хирального ядра (ахиральные молекулы), и как следствие эти анестетики не обладают стереоизомеризмом.

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ МЕСТНЫХ АНЕСТЕТИКОВ

Местные анестетики блокируют ионные каналы нейрональных мембран и препятствуют передаче потенциала действия. Считается, что блокада развивается за счет связывания молекул местного анестетика (его ионизированной формы) с натриевыми каналами. Как результат происходит их инактивация, что влечет за собой нарушение деполяризации. Этот процесс протекает внутри клетки, поэтому для того чтобы проявить свой эффект, местный анестетик должен проникнуть через мембрану.

Второй возможный механизм действия местных анестетиков — нарушение функции ионных каналов в результате «встраивания»

Содержание

Местные анестетики широко используются как при проведении анестезии во время операции, так и для обезболивания в послеоперационном периоде. Знание общих аспектов фармакологии препаратов этой группы, а также определенных различий, существующих между ними, позволяет анестезиологу использовать их максимально безопасно и эффективно. В этой статье обсуждаются ключевые вопросы фармакологии местных анестетиков, а система «вопрос-ответ» облегчает усвоение материала. Для получения дополнительной информации обратитесь к разделу «Для дальнейшего чтения».

Hilary Edcombe

Specialist Registrar,
Department of
Anaesthesia
John Radcliffe Hospital
Oxford OX3 9DU, UK

Graham Hocking

Consultant Anaesthetist,
Sir Charles Gairdner
Hospital
Perth, Western Australia

молекул препарата в мембрану клетки («теория мембранного распространения»). Считается, что этот процесс главным образом обеспечивается действием неионизированной формы препарата с внешней стороны нейрона. Нервные волокна отличаются по своей чувствительности к местным анестетикам. В целом волокна меньшего диаметра более чувствительны, чем большего, но миелинизированные волокна блокируются быстрее, чем немиелинизированные того же диаметра. Блокада развивается следующим образом: сначала идет потеря сенсорной, затем — температурной, далее — тактильной и проприоцептивной чувствительности. В последнюю очередь развивается моторная блокада. Поэтому при использовании местной анестезии уже не ощущающий боли пациент может чувствовать прикосновение.

ЗНАЧЕНИЕ pKa МЕСТНОГО АНЕСТЕТИКА

Все местные анестетики являются слабыми основаниями, поэтому в растворе они существуют в двух формах: неионизированной (B) и ионизированной (BH⁺). Под pKa слабого основания понимают тот уровень pH, при котором обе формы присутствуют в растворе в равных количествах. Поскольку pH тканей отличается от pKa препаратов, большая часть молекул соединения будет либо заряжена, либо останется в неионизированной форме. Эти процессы отражает уравнение Хендерсона—Хассельбаха:

$$pKa - pH = \log ([BH^+] / [B]),$$

где [B] — концентрация неионизированной формы; [BH⁺] — концентрация ионизированной формы препарата.

Как может pKa местного анестетика влиять на скорость начала его действия?

Значение pKa местного анестетика определяет степень ионизации раствора при определенном значении pH. Поскольку значения pKa всех местных анестетиков более 7,4, то при физиологических условиях (pH = 7,4) доля ионизированной фракции будет выше, чем неионизированной. Вместе с тем у различных препаратов соотношение ионизированной и неионизированных форм варьирует. Например, pKa лидокаина составляет 7,9, и при pH 7,4 в неионизированном виде находится около 25% препарата. Значение pKa бупивакаина равно

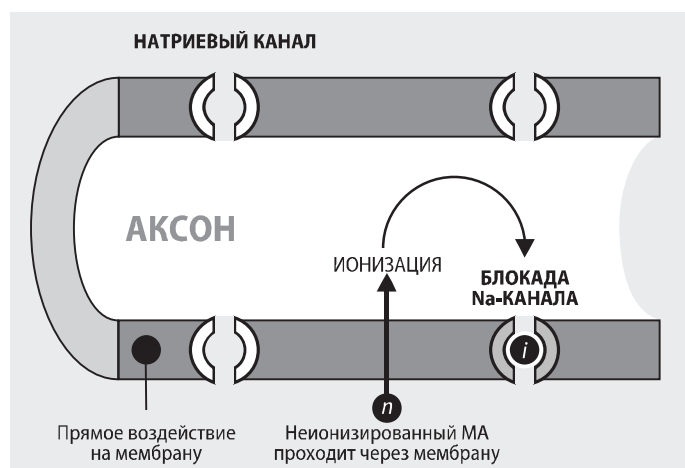


Рисунок 1. Механизмы действия местных анестетиков

8,1, таким образом, при pH 7,4 останется неионизированной еще меньшая часть препарата (≈15% молекул).

Для того, чтобы подействовать, местный анестетик должен проникнуть через липидную мембрану внутрь клетки. Неионизированная форма диффундирует в клетку легче, чем ионизированная. Препарат, доля неионизированной фракции которого при физиологическом pH будет пропорционально больше, чем ионизированной, достигнет точки приложения своего действия быстрее. Именно поэтому лидокаин начинает действовать быстрее, чем бупивакаин.

Может ли эта теория объяснить, почему местные анестетики неэффективны в инфицированных тканях?

Характерной особенностью инфицированной ткани является повышение ее кислотности. Поскольку показатель pH ткани снижен, доля неионизированной фракции анестетика уменьшается. Следовательно, начало действия препарата замедляется, а эффективность его падает. Кроме того, обильное кровоснабжение ткани при воспалении может сопровождаться ускоренной элиминацией местного анестетика — он может быть удален еще до того, как подействует на локальные нервные окончания.

Какие дополнительные физико-химические характеристики местного анестетика могут влиять на его действие?

Структура ароматического кольца и длина углеводородной цепи молекулы местного анестетика определяют его способность растворяться в липидах и, как следствие, влияют на силу его действия. Чем выше липофильность местного анестетика, тем легче он проникает через мембрану клетки. Чем меньше требуется препарата для развития необходимого эффекта, тем мощнее его действие. Например, липофильный бупивакаин в четыре раза сильнее лидокаина. Это находит отражение в концентрациях стандартных растворов этих двух препаратов. Бупивакаин, как более мощный местный анестетик, выпускается в концентрациях от 0,1% до 0,5%. Относительно слабый лидокаин применяется в клинике в виде 1% или 2% растворов.

Длительность действия местных анестетиков также зависит от их структуры, прежде всего от длины промежуточной цепи, соединяющей ароматическое кольцо и аминокгруппу. Важно отметить, что связывание с белками также оказывает существенное влияние на длительность действия местного анестетика. Каждый анестетик характеризуется своей степенью связывания с белками, что зависит от строения его молекулы. Например, для лидокаина она составляет 65%, в то время как для бупивакаина — 95%. Следовательно, можно предположить, что бупивакаин будет иметь большую длительность действия, чем лидокаин, что и подтверждается на практике. Напротив, новокаин (эфирный анестетик) только на 6% связывается с белком и характеризуется очень небольшой продолжительностью действия.

Различия в степени связывания с белками плазмы объясняют разную продолжительность побочных эффектов при их возникновении. Именно по этой причине бупивакаин более токсичен, чем лидокаин.

ФАРМАКОКИНЕТИКА МЕСТНЫХ АНЕСТЕТИКОВ

Абсорбция и перераспределение

Местные анестетики блокируют нервные структуры, расположенные в зоне их введения, например в коже, подкожных тканях, субарахноидальном и эпидуральном пространствах. Часть анестетика абсорбируется в системный кровоток, причем скорость абсорбции зависит от васкуляризации той области, куда введен анестетик, и вазоактивных свойств самого препарата или адъювантов. Ряд местных анестетиков при использовании их в низких концентрациях проявляет сосудорасширяющий эффект, что увеличивает их системную абсорбцию. Этого можно избежать при использовании специальных форм препаратов, содержащих вазоконстрикторы, такие, как адреналин или фелипрессин. Кокаин, напротив, обладает сосудосуживающим эффектом.

Распределение препаратов зависит от степени их связывания с тканевыми и плазменными белками. Как обсуждалось выше, чем больше степень связывания с белками, тем больше продолжительность действия и длительность побочных эффектов.

Метаболизм и выделение

Метаболизм эфирных и амидных анестетиков протекает по-разному. Все эфирные анестетики, кроме кокаина, быстро разрушаются плазменными эстеразами до неактивных соединений и, как следствие, имеют короткий период полувыведения. Кокаин подвергается гидролизу в печени. Метаболиты эфиров выводятся почками. Амидные анестетики расщепляются амидазами печени. Это более медленный процесс, а значит, и период полураспада амидных препаратов больше, в результате чего при их частом дробном введении или продленной инфузии может наступить кумуляция. Прилокаин метаболизируется не только в печени, но и других тканях.

Какие местные анестетики способны в большей степени повлиять на плод при использовании во время беременности и почему? Каковы возможные последствия применения местных анестетиков при дистрессе плода?

Поскольку эфирные анестетики метаболизируются достаточно быстро и проникают через гематоплацентарный барьер в незначительных количествах, поэтому их влияние на плод минимально. Амидные анестетики лучше проходят через плаценту, причем плацентарная проницаемость больше для тех препаратов, которые в меньшей степени связаны с белками (например, лидокаин).

При дистрессе плода может развиваться ацидоз. Большая часть анестетика, поступившего в систему фетальной циркуляции, будет ионизирована, и, следовательно, его молекулы будут неспособны вернуться в кровь матери. Это явление, известное под названием «ионная ловушка», может сопровождаться интоксикацией плода. Нежелательные эффекты местных анестетиков маловероятны при использовании низких доз препаратов во время спинальной анестезии, но могут иметь серьезное значение при проведении у беременной женщины эпидуральной или проводниковой блокады и введении большого количества анестетика.

КЛИНИЧЕСКОЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЕ МЕСТНЫХ АНЕСТЕТИКОВ

Приготовление местных анестетиков

Местные анестетики могут использоваться в виде растворов для инъекций, спреев, кремов и гелей. Они выпускаются в виде гидрохлоридов и имеют кислую реакцию, что облегчает их растворимость в воде. Заметим, что в соответствии с современными требованиями ряд новых анестетиков описывается с позиций числа свободных оснований, тогда как давно используемые препараты характеризуются по общему количеству гидрохлоридов. Вот почему, например, 10 мл 0,5% бупивакаина (рацемическая смесь) содержит меньше молекул местного анестетика, чем 10 мл 0,5% левобупивакаина. Сегодня большинство растворов местных анестетиков выпускается с 0,1% метабисульфитом натрия или другими консервантами, а иногда также включает противогрибковые адъюванты. Для емкостей с местным анестетиком большого объема в качестве консерванта применяется раствор метилпарагидроксибензоата (1 мг/мл). Для усиления эффекта местные анестетики официально или даже в ряде случаев самостоятельно комбинируют друг с другом (например, крем EMLA — эвтектическая, или «легкоплавкая» смесь местных анестетиков) или же используют с теми или иными адъювантами. С этой целью применяются адреналин в разведении 1 : 200 000, бикарбонат натрия (например, 0,15 мл 8,4% раствора на 10 мл 0,5% бупивакаина) и глюкоза (обычно 80 мг/мл).

Как адреналин, бикарбонат и глюкоза влияют на действие местных анестетиков?

Адреналин действует как вазоконстриктор. При его добавлении к анестетику, например к лидокаину, вазодилатирующий эффект последнего уменьшается, что ведет к снижению скорости его абсорбции из области введения в системный кровоток. За счет прямого сосудосуживающего эффекта адреналина также уменьшается объем кровопотери в зоне введения анестетика.

Бикарбонат добавляется к местному анестетику во время анестезии с целью увеличения pH окружающей тканей. Это приводит к меньшей ионизации препарата и увеличению скорости наступления блокады. Но, поскольку неионизированная форма местного анестетика менее растворима, чем гидрохлорид, добавление большого количества бикарбоната может привести к преципитации раствора.

Добавление глюкозы к бупивакаину увеличивает его баричность (плотность) по отношению к ликвору. При использовании данной смеси для спинальной анестезии обеспечивается управляемое распространение анестетика в спинальном пространстве.

Какие побочные эффекты местных анестетиков вы знаете?

Возможные проблемы

При попадании в системный кровоток большого объема местного анестетика может развиваться токсическая реакция. Наиболее опасным препаратом является бупивакаин, хотя потенциальной токсичностью обладают все без исключения местные анестетики. Токсичность местных анестетиков обусловлена их блокирующим влиянием на мембраны клеток ЦНС и сердечно-сосудистой

системы. Нейротоксичность проявляется пощипыванием губ, дизартрией, нарушением сознания и судорогами. Воздействие местных анестетиков на ионные каналы сердца ведет к появлению аритмий и снижению сократимости миокарда. Кардиотоксический эффект бупивакаина с трудом поддается терапии, поскольку прочные белковые связи препятствуют обратному выходу препарата из клеток миокарда (могут быть эффективны эмульсии липидов, используемые для парентерального питания. — *Прим. редактора*). Лидокаин, напротив, может применяться как антиаритмический препарат.

Непредвиденные токсические реакции могут возникать на фоне некоторых состояний, изменяющих фармакокинетику самого препарата, например, вследствие нарушения метаболизма при сопутствующей сердечной или печеночной недостаточности, нарушения связи с плазменными белками или взаимодействия с другими лекарственными препаратами.

Прочие клинические проблемы носят более специфичный характер для каждого анестетика. Аллергия на парааминобензойную кислоту, являющуюся метаболитом большинства эфирных анестетиков, уже рассматривалась выше. Прилокаин метаболизируется до

О-толуидина, который у некоторых пациентов может вызвать метгемоглобинемию. Являясь сильным вазоконстриктором, кокаин противопоказан пациентам, получающим сосудосуживающие препараты, например ингибиторы моноаминоксидазы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Знания фармакологии местных анестетиков позволяет анестезиологу предугадать время начала, а также силу и продолжительность действия того или иного препарата в конкретной ситуации и оценить потенциальный риск его использования. Научный подход максимально повышает эффективность и безопасность применения местной анестезии в широкой клинической практике.

ДЛЯ ДАЛЬНЕЙШЕГО ЧТЕНИЯ

1. Principles and Practice of Pharmacology for Anaesthetists: 4th Edition: Calvey TN and Williams NE. Blackwell Publishing 2001.
2. Pharmacology for Anaesthesia and Intensive Care, 3rd Ed: Peck, Hill and Williams. Cambridge Medical 2003.
3. Lagan G, McClure HA. Review of local anaesthetic agents. *Current Anaesthesia & Critical Care* 2004; **15**: 247–254.
4. Tuckey JM. Pharmacology of local anaesthetic agents. *Update in Anaesthesia* 1994; **4**: 19–24. Available at: www.worldanaesthesia.org.

РАЗДЕЛ 3

ФИЗИКА И ОБОРУДОВАНИЕ

Газы и пары	155
Испарители	161
Физика потока	167
Дыхательные контуры в анестезиологии	171
Единицы системы SI	177
Увлажнение дыхательной смеси	178
Улавливание и удаление газообразных и летучих анестетиков	181
Практическое применение пульсоксиметрии	184
Измерение артериального давления	189
Биологические сигналы и их измерение	193
Анализ респираторных газов	200
Электричество и магнетизм	204
Тепловой баланс	212
Деконтаминация медицинского оборудования	218
Пожары и взрывы в операционной	221

