

Фармакологические особенности применения местных анестетиков у пожилых пациентов

Б. Вееринг

Отделение анестезиологии Медицинского центра Лейденского университета,
Лейден, Нидерланды

Pharmacological Aspects of Local Anaesthetics in the Elderly

B. Veering

Anesthesiology, Leiden University Medical Center, Leiden, The Netherlands

Размер популяции пожилых пациентов продолжает расти, особенно группа старческого возраста. Количество людей старше 85 лет увеличивается еще быстрее, чем группа пожилых (до 85 лет) пациентов. Данная ситуация привела к прогрессивному повышению количества хирургических вмешательств у пожилых людей. Регионарная анестезия часто применяется у пожилых пациентов, особенно во время урологических, гинекологических, ортопедических операций, при оперативном лечении катаракты, паховых грыж. Эпидуральная и спинномозговая анестезия вновь стали популярными для операции на областях, поддающихся регионарной анестезии [1]. Поэтому знание возрастных особенностей у таких пациентов очень важно для выработки плана анестезиологического пособия.

Введение

Регионарная блокада выполняется посредством введения растворов местных анестетиков в область рядом с нервными волокнами (путями). После инъекции возникают два параллельных процесса. Одновременно с проникновением препарата в системный кровоток и его элиминацией из места введения, препарат напрямую диффундирует в нервные структуры, где и возникает терапевтическое действие. Это фармакодинамическая часть. Попадание препарата в системный кровоток может привести к побочным эффектам. Концентрация местного анестетика в крови является отражением фармакокинетического процесса.

Фармакокинетика местных анестетиков во время регионарной анестезии состоит из местного распределения, процесса, при котором препарат распространяется снаружи и внутри ткани рядом с местом инъекции; системной абсорбции и системного распределения. Местное распределение тяжело оценить, так как это требует определения концентраций в тканях и жидкостях. Соответственно, исследования фармакокинетики местных анестетиков сфокусированы на системном распределении.

Факторы, которые могут влиять на фармакодинамику и фармакокинетику эпидуральной и спинномозговой анестезии у пожилых пациентов

Возрастные изменения анатомии, физиологии и фармакокинетики могут прямо или косвенно влиять на некоторые аспекты нейроаксиальной блокады у пожилых пациентов. Уменьшение популяции нейронов в спинном мозге, ухудшение состояния миелиновых оболочек и соединительнотканых барьеров, изменение анатомической конфигурации поясничного и грудного отделов позвоночника, склеротическая деформация межпозвоночных отверстий и замедление проведения импульсов по периферическим нервам вносят значимые поправки в характеристику блокады после эпидурального и субарахноидального введения местного анестетика [1, 2].

Изменения печеночного кровотока и массы печени, которые происходят у человека в течение жизни, влияют на уровень и выраженность системной абсорбции, распределения, метаболизм и выведение местных анестетиков [3].

Повышение доли жировой ткани с возрастом приводит к большему объему распределения липофильных местных анестетиков [4]. Например, лигнокаин обладает сильными липофильными свойствами. Поскольку печеночный кровоток снижается с возрастом [5, 6], клиренс местных анестетиков, обладающих высоким коэффициентом очищения, может снизиться. Лигнокаин и мепивакаин относятся к таким препаратам.

Из-за возрастного уменьшения массы печени [7] клиренс местных анестетиков с относительно низким коэффициентом очищения, зависящий в основном уже не от печеночного кровотока как в первом случае, а от метаболизма энзимов печени, также может снижаться с возрастом. Все эти изменения анатомии, физиологии и фармакологии, связанные с возрастом пациентов, могут напрямую или косвенно влиять на картину регионарной анестезии.

Регионарная анестезия и возраст

Фармакодинамика: клинические аспекты

А. Эпидуральная анестезия

Степень распространения блокады после эпидурального введения фиксированной дозы раствора местного анестетика повышается с возрастом [8–10]. Повышение пластичности (податливости) эпидурального пространства и снижение сопротивления, повышение остаточного эпидурального давления, прогрессирующий склероз межпозвоночных отверстий могут существенно ускорить распространение анестетика в эпидуральном пространстве у пожилых пациентов. Имеются данные, что время до максимального каудального распространения снижается с возрастом [8]. У пожилых пациентов наблюдается более быстрое начало действия местного анестетика и большая выраженность моторного блока.

Б. Спинальная анестезия

При спинномозговой анестезии влияние возраста на клинический профиль варьирует в зависимости от баричности вводимого анестетика. При применении гипербарического бупивакаина и гипербарического мепивакаина уровень развития блока повышается с возрастом [11, 12]. При использовании изобарического раствора бупивакаина влияние возраста на распространение блока является маргинальным [13, 14].

В. Периферическая нервная блокада

Бедренная блокада «3 в 1» может успешно применяться для продленного обезболивания без проявления местного токсичного действия у пожилых

пациентов [15]. Блокада плечевого сплетения у пожилых пациентов сопровождается развитием более длительного сенсорного и двигательного блока по сравнению с молодыми пациентами (приблизительно в 2,5 раза дольше). При этом также была отмечена положительная зависимость между возрастом и продолжительностью блокады [16]. Это можно объяснить снижением скорости проведения импульсов по периферическим нервам, особенно по двигательным нервам, и дегенерацией периферической нервной системы [17]. Действительно, к 90-летнему возрасту периферические нервы теряют треть миелиновых оболочек.

Фармакокинетические аспекты

Концентрация местных анестетиков влияет на системную токсичность. Концентрация местных анестетиков зависит от сосудистого поглощения (абсорбции) этих препаратов из места введения в системный кровоток и системного распределения (распределение по кровотоку и элиминация из организма).

А. Распределение

Большинство информации о влиянии возраста на фармакокинетику лигнокаина доступно относительно внутривенных форм введения этого препарата [18, 19]. Уже доказано специфическое для мужчин снижение клиренса этого анестетика с возрастом [18]. Сниженный клиренс лигнокаина может привести к повышению аккумуляции препарата на фоне продолжительной эпидуральной инфузии или введения однократной большой дозы пациенту пожилого возраста [20].

Клиренс бупивакаина и ропивакаина при эпидуральном введении также снижается с возрастом [8, 21]. Бупивакаин обладает низким коэффициентом выведения печенью, поэтому наблюдаемое возрастное снижение общего клиренса в плазме является следствием изменения метаболической активности энзимов печени и/или процесса связывания с белками сыворотки, нежели нарушением печеночного кровотока. Таким образом, была оценена роль процесса связи анестетика с белком в возрастном снижении общего клиренса бупивакаина [22].

Бупивакаин более чем на 90% связывается с белками сыворотки крови. При низкой концентрации до 5 мкг/мл он, в основном, связывается с альфа-1-кислотным гликопротеином. Данный гликопротеин – белок с высоким сродством и низкой емкостью, и обладает меньшим размером по сравнению с альбумином. После превышения

концентрации бупивакаина до 10 мкг/мл важную роль начинает играть альбумин [23].

Возрастные изменения фармакокинетики могут вносить вклад в изменение клинической картины блокады нервов. Знание уровня абсорбции важно в отношении клинического профиля, особенно в отношении продолжительности нервной блокады. Например, если сосудистая абсорбция из внесосудистого пространства в кровоток замедляется, то растет количество препарата для блока нервов, что увеличивает продолжительность действия анестезии.

В. Системная абсорбция

Для оценки роли фармакокинетики, например уровня системной абсорбции при эпидуральной анестезии бупивакаином, ропивакаином и левобупивакаином на фоне возрастных изменений, используется метод стабильного изотопа [10, 24–26]. Метод стабильного изотопа позволяет провести одновременное исследование процессов абсорбции и распределения [25]. После эпидурального введения бупивакаина, левобупивакаина, ропивакаина и субарахноидального введения бупивакаина появляется двухфазный профиль абсорбции: быстрая исходная фаза и следующая за ней более медленная фаза [10, 24–26].

Изначальная высокая скорость абсорбции является отражением высокого первоначального градиента концентрации и обильного кровоснабжения эпидурального пространства. Медленная вторая фаза абсорбции возникает вследствие медленного захвата местных анестетиков, попавших в жировую ткань эпидурального пространства. При спинномозговой анестезии начальная абсорбция гораздо медленнее, чем после эпидурального введения, так как субарахноидальное пространство меньше кровоснабжается.

Системная абсорбция бупивакаина не меняется с возрастом, также как и общая продолжительность действия эпидуральной анестезии [24]. С другой стороны эпидуральная анестезия ропивакаином и левобупивакаином приводит к снижению фракции во время начальной абсорбции [10, 21]. Было показано, что при спинномозговой анестезии средняя абсорбция бупивакаина короче у пожилых пациентов вследствие более быстрого позднего уровня абсорбции [26].

Основываясь на более быстрой абсорбции, мы можем ожидать укорочения продолжительности спинномозговой анестезии у пожилых пациентов, однако этого не наблюдается. Результаты

исследования абсорбции при спинномозговой и эпидуральной анестезии подтвердили, что пожилые пациенты более чувствительны к субарахноидальному введению бупивакаина и эпидуральному введению левобупивакаина, ропивакаина и бупивакаина. Эти изменения в клиническом эффекте не связаны с нарушением сосудистой абсорбции, а возникают, скорее всего, из-за изменений фармакодинамики. Повышенная чувствительность к бупивакаину при субарахноидальном и эпидуральном введении у пожилых людей связана с изменениями нервной чувствительности.

Используя информацию о местных анестетиках, полученную за последние 20 лет, авторы определили фармакокинетику популяции с использованием *pop-мет*. Следующим шагом являлась разработка PK/PD модели, которая смогла бы оценивать продолжительность анестезии в каждом дерматоме по кинетике абсорбции. К ковариациям, которые вошли в эту модель, относятся: анестетик, возраст, рост и вес. Модель может быть полезной для определения индивидуальных потребностей человека и определения времени продолжительности чувствительного блока.

Заключение

С точки зрения фармакокинетики последствия сниженного клиренса бупивакаина, ропивакаина и лигнокаина будут наиболее выражены во время продленной блокады. После введения одной дозы бупивакаина, ропивакаина и лигнокаина последующие дозы препаратов необходимо корректировать в зависимости от концентраций в плазме. Учитывая тот факт, что токсичное действие данных препаратов не зависит от возраста, то и ограничения по дозе будут одинаковыми. Однако, если бупивакаин, ропивакаин или лигнокаин вводить посредством продленной эпидуральной инфузии или периодических эпидуральных введений, концентрации в плазме будут выше у пожилых пациентов. Это не обязательно будет влиять на качество блокады, вследствие повышенной чувствительности к бупивакаину у таких пациентов. Комбинированные интегрированные исследования фармакодинамики-фармакокинетики помогут определить наиболее адекватный режим дозирования местных анестетиков у пожилых пациентов. Остается необходимой оценка клинических и фармакологических аспектов регионарной анестезии у пожилых пациентов.

Литература

1. Ferrer-Brechner T. Spinal and epidural anesthesia in the elderly // *Sem. Anesth.* 1986; 54–61.
2. Bromage P. R. Epidural analgesia. Philadelphia // WB Saunders/ 1978; 40–42.
3. Yoshikawa T. T. Physiology of aging: impact on pharmacology // *Sem. Anesth.* 1986; 8–13.
4. Greenblatt D. J., Sellers E. M., Shader R. I. Drug disposition in old age // *New Eng. J. Med.* 1982; 306: 1081–1088.
5. Wynne H. A., Cope L. H., Mutch E., Rawlins M. D., Woodhouse K. W., James O. F. W. The effect of age upon liver volume and apparent liver blood flow in healthy man // *Hepatology.* 1989; 9: 297–301.
6. Wynne H. A., Goudevenos J., Rawlins M. D., James O. F. W., Adams P. C., Woudhouse K. W. Hepatic drug clearance: the effect of age using indocyanine green as a model compound // *Brit. J. Clin. Pharm.* 1990; 30: 634–637.
7. Sato T., Miwa T., Tauchi H. Age changes in human liver of different races // *Gerontologia.* 1970; 16: 368–380.
8. Veering B. T., Burm A. G. L., Van Kleef J. W., Hennis P. J., Spierdijk J. Epidural anesthesia with bupivacaine: effects of age on neural blockade and pharmacokinetics // *Anesth. Analg.* 1987; 66: 589–594.
9. Simon M. J., Veering B. T., Stienstra R., van Kleef J. W., Burm A. G. The effects of age on neural blockade and hemodynamic changes after epidural anesthesia with ropivacaine // *Anesth. Analg.* 2002; 94: 1325–1330.
10. Simon M. J., Veering B. T., Stienstra R., van Kleef J. W., Burm A. G. Effect of age on the clinical profile and systemic absorption and disposition of levobupivacaine after epidural administration // *Br. J. Anaesth.* 2004; 93: 512–520.
11. Racle J. P., Benkhadra A., Poy J. Y., Gteizal B. Spinal analgesia with hyperbaric bupivacaine: influence of age // *Br. J. Anaesth.* 1988; 60: 508–514.
12. Veering B. T., Burm A. G. L., Spierdijk J. Spinal anaesthesia with hyperbaric bupivacaine: effects of age on neural blockade and pharmacokinetics // *Br. J. Anaesth.* 1988; 60: 187–194.
13. Pitkanen M., Haapaniemi L., Tuominen M., Rosenberg P. H. Influence of age on spinal anaesthesia with isobaric 0.5% bupivacaine // *Br. J. Anaesth.* 1984; 56: 279–284.
14. Veering B. T., Burm A. G. L., Van Kleef J. W., Hennis P. J., Spierdijk J. Spinal anesthesia with glucose-free bupivacaine: effects of age on neural blockade and pharmacokinetics // *Analg. Anesth.* 1987; 66: 965–970.
15. Snoeck M. M., Vree T. B., Gielen M. J. et al. Steady state bupivacaine plasma concentrations and safety of a femoral '3-in-1' nerve block with bupivacaine in patients over 80 years of age // *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* 2003; 41: 107–131.
16. Paqueron X., Boccara G., Bendahou M. et al. Brachial plexus nerve block exhibits prolonged duration in the elderly // *Anesthesiology.* 2002; 92: 1330–1334.
17. Dorfman L. J., Bosley T. M. Age related changes in peripheral and central nerve conduction in man // *Neurology.* 1979; 29: 38–44.
18. Abemathy D. R., Greenblatt D. J. Impairment of lidocaine clearance in elderly male subjects // *J. Cardiovasc. Pharmac.* 1983; 5: 1093–1096.
19. Cusson J., Nattel S., Matthews C., Talajic M., Lawand S. Age-dependent lignocaine disposition in patients with acute myocardial infarction // *Clin. Pharmacol. Ther.* 1985; 37: 381–386.
20. Bowdle T. A., Freund P. R., Slattery J. T. Age dependent lidocaine pharmacokinetics during lumbar peridural anesthesia with lidocaine hydrocarbonate or lidocaine hydrochloride // *Reg. Anesth.* 1986; 11: 123–127.
21. Simon M. J. G., Veering B. T., Burm A. G. L., Stienstra R., Van Kleef J. W. The effect of age on the the systemic absorption and disposition of ropivacaine following epidural anesthesia // *Anesth. Analg.* 2006; 101: 276–282.
22. Veering B. T., Burm A. G. L., Gladines M. P. R. R., Spierdijk J. Age does not influence the serum protein binding of bupivacaine // *Br. J. Clin. Pharmac.* 1991; 32: 501–503.
23. Mather L. E., Thomas J. Bupivacaine binding to plasma protein fractions // *J. Pharm. Pharmacol.* 1978; 30: 653–654.
24. Veering B. T., Burm A. G. L., Vietter A. A., van den Heuvel R. P. M., Onkenhout W., Spierdijk J. The effect of age on the systemic absorption and systemic disposition of bupivacaine after epidural administration // *Clin. Pharmacokinet.* 1992; 22: 75–84.
25. Burm A. G. L., Van Kleef J. W., Vermeulen N. P. E., Olthof G., Breimer D. D., Spierdijk J. Pharmacokinetics of lidocaine and bupivacaine following subarachnoid administration in surgical patients: simultaneous investigation of absorption and disposition kinetics using stable isotopes // *Anesthesiology.* 1988; 69: 584–592.
26. Simon M. J. G., Veering B. T., Burm A. G. L., Stienstra R., Van Kleef J. W. The effect of age on the clinical profile and the systemic absorption and disposition of levobupivacaine following epidural anaesthesia // *Br. J. Anaesth.* 2004; 93: 512–520.
27. Veering B. T., Burm A. G. L., Vietter A. A., Van den Hoeven R. A. M., Spierdijk J. The effect of age on systemic absorption and systemic disposition of bupivacaine after subarachnoid administration // *Anesthesiology.* 1991; 74: 250–257.
28. Olofsen E., Burm A. G. L., Simon M., Veering B. T., van Kleef J. Dahan A. Population Pharmacokinetic-Pharmacodynamic Modeling of Epidural Anesthesia // *Anesthesiology.* 2008; 109: 664–674.