

Дорогие читатели!

Третий номер, который вы держите в руках, обозначил новый этап в жизни нашего журнала: впервые он вышел отдельным изданием старейшего в стране издательства профессиональной медицинской литературы, широко известного не только в России, но в ближнем и дальнем зарубежье. Мы постарались сделать этот номер более академичным, включив в него только обзорные и лекционные материалы, а также оригинальные исследования. Редколлегия и редакция нашего журнала будут признательны вам за отзывы, мнения, замечания и предложения.

Летний марафон ежемесячного выпуска журнала завершен, далее он будет выходить в своем прежнем графике: четыре раза в год, в первый месяц сезона. На последней странице этого номера вы найдете новый подписной бланк, который может вам пригодиться для подписки на наш журнал. У нас много идей по развитию нашего журнала и мы рассчитываем на активную поддержку всех наших читателей и коллег.

Желаю вам полезного и интересного чтения!

*С уважением,
научный редактор Г. П. Тихова*

Клиническая фармакология местных анестетиков: классические представления и новые перспективы применения в интенсивной терапии

А. М. Овечкин

Первый московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова, Москва

Clinical pharmacology of local anesthetics: classical concepts and new perspectives of applying in intensive therapy

A. M. Ovechkin

I. M. Sechenov Moscow Medical Academy, Moscow

В обзоре изложены физико-химические и фармакокинетические свойства местных анестетиков, ответственных за эффективность методов регионарной анестезии, а также подробно рассмотрены все, известные на сегодняшний день, системные эффекты местных анестетиков, позволяющие более широко посмотреть на возможности их применения в интенсивной терапии. *Ключевые слова:* местные анестетики, свойства местных анестетиков, системные эффекты местных анестетиков.

The chemical characteristics and pharmacokinetics of different type of local anesthetics are considered in this overview. It also summarized up-to-date data concerning systemic effects of local anesthetics and potentiality for applying them widely in intensive therapy. *Key words:* local anesthetics, characteristics of local anesthetics, systemic effects of local anesthetics.

Начать данный обзор хочется цитатой из выступления известнейшего специалиста в области фармакологии местных анестетиков (МА) профессора P. Rosenberg на XXXI конгрессе Европейского общества регионарной анестезии в Бордо, Франция, 6 сентября 2012 г.: «...последним из местных анестетиков в клинике появился левобупивакаин (15 лет назад). В настоящее время даже на стадии клинических испытаний нет ни одной новой молекулы местного анестетика». Отсюда становится очевидным, что нам предстоит еще долгие годы работать с теми МА, которые есть в нашем арсенале сегодня. Возникает вопрос: а все ли мы знаем об этих, уже достаточно старых, препаратах? Ответ будет не столь очевидным.

МА и что мы знаем о них хорошо

Механизм действия, который кратко может быть представлен следующим образом:

- Диффузия неионизированной формы МА через оболочку нерва и мембраны нейронов.
- Проникновение катионов МА внутрь клетки и связывание их с рецепторами внутренней поверхности Na^+ -каналов.
- Блокада Na^+ -каналов.
- Подавление фазы деполяризации.
- Невозможность достижения порогового потенциала.

- Блокада проведения импульса по нервному волокну.

Ключевые свойства МА:

- Мощность – определяется способностью растворяться в жирах (чем выше жирорастворимость, тем мощнее препарат) и константой диссоциации (pK).
- Длительность латентного периода (скорость развития эффекта) – определяется константой диссоциации (чем ближе pK к pH внутренней среды организма, тем быстрее эффект), концентрацией раствора МА (чем она выше, тем быстрее эффект) и диффузионной способностью конкретного МА.
- Длительность эффекта МА – зависит от жирорастворимости, способности связываться с рецепторными протеинами Na^+ -каналов, константы диссоциации, характера локального кровотока.
- Токсичность локальная и системная – определяется жирорастворимостью (системная токсичность находится от нее в прямой зависимости) и способностью связываться с протеинами плазмы (особенно с кислым α -гликопротеином), поскольку связанные с протеинами МА не оказывают системного токсического эффекта. Связь основных характеристик МА с их клиническими свойствами представлена в табл. 1.

Таблица 1. Свойства МА и их клинические корреляты

Свойство	Коррелирует	Комментарий
Растворимость в жирах	С мощностью	МА с большей жирорастворимостью быстрее диффундируют через нейрональные оболочки и клеточные мембраны, что позволяет использовать их в меньших дозах
Константа диссоциации	С длительностью латентного периода	Определяет пропорцию молекул МА, которые находятся в базисной, жирорастворимой форме при данной рН. МА с низкой рК характеризуются более быстрым началом действия
Химическая связь	С метаболизмом	Эфирные МА гидролизуются в плазме холинэстеразами, амидные МА подвергаются биотрансформации в печени
Способность связываться с протеинами	С длительностью действия и потенциалом системной токсичности	Высокая способность связываться с протеинами плазмы коррелирует с аналогичной способностью связываться с протеинами рецепторов Na ⁺ -каналов, определяя продолжительность блокады этих каналов

Фармакокинетика МА. Основные показатели представлены в табл. 2.

Амидные МА метаболизируются в печени с участием системы цитохромов P450. Клиренс зависит от печеночного кровотока и активности энзимов. От 1 до 5% МА выводится в неизменном виде с мочой. Оценивая фармакокинетику МА в той или иной клинической ситуации необходимо принимать во внимание следующие факторы:

- **Возраст пациента.** Клиренс МА с возрастом снижается, прежде всего за счет снижения органного кровотока. Изменения морфологии нервной ткани – истончение миелиновых оболочек, аксональная дегенерация повышают чувствительность аксонов к действию МА. Существует опасность кумуляции при повторных болюсных введениях МА или их длительной инфузии. Средние рекомендуемые дозы МА у пациентов старше 65–70 лет рекомендуется снизить на 10–20%.
- **Печеночная недостаточность.** В терминальной фазе печеночной недостаточности клиренс МА, в частности, ропивакаина, снижается на 50–60%. В то же время (!) плазменная концентрация препарата при этом практически не повышается, что объясняется увеличением концентрации в плазме кислого α-гликопротеина, связывающего избыток МА. Не смотря на это, повторные введения МА или длительная инфузия требуют снижения средних рекомендуемых доз на 20–50%.
- **Беременность.** При беременности, на фоне повышенного синтеза прогестерона, повышается

проницаемость нейрональных мембран для МА. Параллельно снижается связывание МА протеинами плазмы. Все это в совокупности создает повышенный риск системной токсичности, особенно при использовании бупивакаина.

Все вышесказанное – из раздела «азбука регионарной анестезии», этому мы учим наших интернов и ординаторов, если не ошибаюсь, это тема третьего, с начала учебного года еженедельного семинара. Достаточно ли этого? Или пришло время более широко посмотреть на возможности применения в интенсивной терапии этих, казалось бы, давно известных препаратов?

Здесь уместно привести цитату из обзорной статьи наших зарубежных коллег, озаглавленной: «*A brief review of innovative uses for local anesthetics*» [1]: «*Прошли те времена, когда МА использовались только для регионарной анестезии и лечения нарушений сердечного ритма. За последние два десятилетия накоплены интересные данные об эффективном использовании этих не новых и достаточно дешевых препаратов в различных областях медицины. Будущее МА выглядит весьма многообещающим*».

Об этом, собственно говоря, и пойдет речь в данном обзоре.

Свойства МА, о которых мы знаем мало

Практически все системные эффекты МА суммированы в табл. 3.

Противовоспалительный эффект. Впервые подробный анализ системного противовоспалительного

Таблица 2. Фармакокинетика МА

Местный анестетик	Клиренс, л/кг/ч	Период полувыведения (t _{1/2}), ч
Лидокаин	0,85	1,6
Бупивакаин	0,41	3,5
Ропивакаин	0,63	1,9

Таблица 3. Системные эффекты МА

Антиноцицептивный	Блокада нейрональных Na ⁺ -каналов Блокада K ⁺ -каналов Блокада пресинаптических мускариновых рецепторов Блокада допаминовых рецепторов
Антиаритмический	Блокада Na ⁺ -каналов проводящей системы сердца
Антитромботический	Торможение агрегации тромбоцитов за счет ограничения входа Ca ²⁺ в клетку или мобилизации Ca ²⁺ из клеточных депо
Противовоспалительный	Уменьшение аккумуляции нейтрофилов в тканях-мишенях, снижение концентрации ФНО и интерлейкинов, снижение концентрации свободных радикалов, увеличение локального синтеза простаглицина
Антибактериальный	В клинических концентрациях оказывают бактериостатическое (при увеличении концентрации – бактерицидное) действие за счет повреждения мембран бактериальных клеток
Нейропротекция	Замедление гипоксической деполяризации и снижение ее амплитуды (за счет подавления высвобождения глутамата) Устранение гипоперфузии коры и посттравматического моторного дефицита (за счет удаления свободных кислородных радикалов) Снижение потребности мозга в кислороде и глюкозе

тельного действия МА был представлен в ставшей ныне классической работе Hollmann M. и Durieux M., опубликованной в 2000 г. в журнале *Anesthesiology* [2]. Основные положения данной статьи обсуждались нами ранее (см. *Регионарная анестезия и лечение острой боли, 2008; 2: 49–62*), поэтому остановимся сейчас на данных других исследований последних лет.

В настоящее время выявлена способность МА воздействовать практически на все ступени воспалительного каскада, включая адгезию клеток воспаления (нейтрофилов и моноцитов) к эндотелию, трансэндотелиальную миграцию, фагоцитоз и высвобождение медиаторов воспаления [3]. Можно сказать, что противовоспалительное действие, отчасти, обуславливает и антиноцицептивный эффект (большинство медиаторов воспаления принимает участие в механизмах формирования острого послеоперационного болевого синдрома), а также анти тромботические и нейропротективные свойства МА.

МА в значительной степени снижают высвобождение медиаторов воспаления моноцитами (интерлейкинов-1 и -8, фактора некроза опухоли), нейтрофилами (простагландинов ПГЕ₁ и ПГЕ₂, тромбоксана, лейкотриенов, лизосомальных энзимов), тучными клетками (гистамина). Подавление высвобождения тромбоксанов (ТХВ2 и ТХА2) является одним из механизмов снижения агрегации тромбоцитов. Ограничение синтеза лейкотриенов препятствует формированию отека тканей, поскольку лейкотриены играют важную роль в экстравазации плазмы при воспалении. Снижение высвобождения цитокинов (ИЛ-1 и –8, ФНО) уменьшает индуцированное ими повреждение клеток.

В экспериментальном исследовании показано, что МА, в частности ропивакаин, подавляют воспаление при эндотоксин-индуцированном остром повреждении легких [4]. Внутривенная инфузия низких доз ропивакаина ограничивает образование молекул адгезии в клетках эндотелия альвеол и, таким образом, препятствуют адгезии к ним нейтрофилов. Уменьшение проницаемости легочного эндотелия ассоциируется с уменьшением содержания протеинов в альвеолярной жидкости.

Логично было бы предположить, что угнетение МА функций лейкоцитов может увеличить частоту инфекционных осложнений послеоперационного периода. Однако это предположение было опровергнуто в ряде проведенных исследований [5, 6], показавших, что МА не оказывают влияния на активацию нейтрофилов, но селективно подавляют так называемый «прайминг» нейтрофилов. Понятие «прайминг» (предварительная подготовка) подразумевает процесс, посредством которого усиливается реакция нейтрофилов на последующую активирующую стимуляцию. Показано, что «прайминг» нейтрофилов ассоциируется со значительным усилением образования кислородных радикалов. Полагают, что «прайминг» является критическим компонентом тканевого повреждения, опосредованного активацией нейтрофилов [7]. Таким образом, МА подавляют воспалительный гиперответ, не повреждая нормальные механизмы противоинфекционной защиты организма.

В обзорной работе Cassuto J. et al. (2006) подчеркивается, что выраженный противовоспалительный эффект МА, в некоторых аспектах превосходящий аналогичное действие НПВС и стероидных препаратов, к тому же лишенный присущих им

побочных эффектов, является серьезной предпосылкой для включения МА в схемы терапии целого ряда заболеваний, связанных с воспалением [3].

Влияние МА на скорость разрешения пареза ЖКТ как проявление системного противовоспалительного действия. Патофизиология послеоперационного пареза кишечника имеет комплексный характер. Такие факторы, как хирургический стресс-ответ, симпатическая гиперактивность, манипуляции на кишечнике, висцеральная боль стимулируют ноцицептивные афферентные и симпатические эфферентные нервные волокна. Стресс-ответ сопровождается усиленным выделением эндогенных опиоидов, которые угнетают пропульсивную активность ЖКТ. Назначение опиоидных анальгетиков в послеоперационном периоде также препятствует восстановлению нормальной функции ЖКТ за счет воздействия на опиатные рецепторы тонкого кишечника.

Усиленное образование медиаторов воспаления при тканевом повреждении сенситизирует периферические ноцицепторы. Стойкая активация С-волокон способствует центральной сенситизации с расширением рецепторных полей.

Морфин и другие опиоидные анальгетики подавляют высвобождение ацетилхолина из мезентериального сплетения, что способствует повышению тонуса гладкой мускулатуры кишечника и снижению пропульсивной активности кишечного тракта.

Внутривенная инфузия МА, в частности лидокаина, представляется весьма перспективной в свете наметившихся в последние годы тенденций сокращения сроков пребывания пациентов в клинике, а также повышения степени их удовлетворенности качеством лечения в целом.

Выраженность послеоперационного пареза зависит: а) от интенсивности воспалительного процесса, б) повышенного симпатического тонуса, в) суммарной дозы назначенных опиоидов. Полагают, что позитивное влияние МА на этот процесс, в основном, зависит от их системного противовоспалительного эффекта [8], хотя нельзя не учитывать и отмеченное в ряде исследований снижение доз опиоидных анальгетиков [9, 10]. Внутривенное введение лидокаина способно оказывать определенное влияние и на симпатический тонус, хотя и ограниченное низкой концентрацией его в плазме.

Harvey K. et al. (2009) полагают, что системное назначение МА имеет как периферический, так и центральный механизмы действия [11]. На периферическом уровне МА ограничивают синтез медиаторов воспаления, на центральном – модулируют нейрональные ответы на уровне задних рогов спинного мозга. МА оказывают прямой

стимулирующий эффект на гладкую мускулатуру кишечника, что, возможно, является результатом блокады тормозных рефлексов, исходящих из мезентериального сплетения. Кроме того, тормозное действие на моторику ЖКТ оказывают спинальные рефлексы, а также периферические рефлексы, проводимые через превертебральные ганглии.

Внутривенная инфузия лидокаина может ограничивать длительность послеоперационного пареза кишечника за счет уменьшения послеоперационного раздражения брюшины, а также угнетения тормозных гастроинтестинальных рефлексов.

Некоторые авторы считают, что амидные МА, помимо мощного противовоспалительного эффекта, в значительной степени способны снижать и симпатическую активность, что, в частности, проявляется уменьшением концентрации катехоламинов в моче на протяжении 48 ч послеоперационного периода [12, 13].

В некоторых работах показано, что внутривенная пролонгированное введение лидокаина позволяет не только сократить период стационарного лечения, но и снижает интенсивность послеоперационного болевого синдрома [9, 14]. Сокращение сроков пребывания в клинике обусловлено преимущественно более быстрым восстановлением функций ЖКТ. В трех независимых исследованиях [8, 9, 14] было показано, что пациенты (открытая и эндоскопическая колоректальная хирургия, а также радикальная простатэктомия), которым проводилась внутривенная инфузия лидокаина, выписывались из клиники на 24 ч раньше контрольной группы, что связывают с более быстрым восстановлением отхождения газов и самостоятельного стула. Сроки окончания инфузии варьировали от 1 до 24 ч после окончания операции. Во всех случаях концентрация лидокаина в плазме не достигала токсического уровня.

В уже упоминавшемся исследовании Harvey K. et al. (2009) пациентам, перенесшим плановые операции на толстом кишечнике, в послеоперационном периоде проводилась контролируемая пациентом внутривенная анальгезия (КПА) морфином [11]. Кроме того, пациенты исследуемой группы получали внутривенную инфузию лидокаина 1 мг/мин в течение 24 ч после операции. На фоне инфузии лидокаина отмечалось снижение средней интенсивности послеоперационной боли, в частности, через 24 ч после операции она составляла $26,1 \pm 8,2$ по 100-балльной ВАШ, а в группе сравнения – $45,4 \pm 6,4$. Появление первых перистальтических шумов в группе лидокаина было отмечено через $88,3 \pm 6,8$ ч, у пациентов, получавших плацебо – через $116 \pm 10,1$ ч (на 28 ч позже). Интересно отметить, что на фоне введения лидокаина не было отмечено снижения средних доз морфина, в сравнении

с группой плацебо, т. е. более раннее восстановление моторики ЖКТ в данном исследовании нельзя объяснить опиоидсберегающим эффектом. Инфузия лидокаина позволяла выписывать пациентов из клиники в среднем на сут раньше.

Парез кишечника является достаточно серьезной проблемой в острой фазе травмы спинного мозга. В исследовании Baumann A. et al. (2009) было показано, что внутривенная инфузия лидокаина со скоростью 2–3 мг/мин позволяла устранить парез кишечника в течение 10–20 ч у пациентов, резистентных к терапии неостигмином [15].

Признаков системной токсичности лидокаина ни в одной из работ не было отмечено. Она, как известно, имеет дозозависимый характер и проявляется обычно при скорости инфузии >3 мг/мин и достижении концентрации препарата в плазме >5 мкг/мл [16].

Антимикробные свойства МА

Вероятность развития инфекции операционной раны имеет многофакторный характер. Известно, в частности, что послеоперационная боль усиливает вазоконстрикцию в периферических тканях, что снижает их перфузию и, соответственно, доставку кислорода. В условиях гипоксии замедляется течение репаративных процессов, а именно скорость пролиферации фибробластов, образования коллагена и капиллярного ангиогенеза. Гипоксия способствует росту анаэробных микроорганизмов в травмированных тканях. В условиях гипоксии ограничивается миграция клеток воспаления – нейтрофилов, лимфоцитов, макрофагов, в зону повреждения. Известно, что образование коллагена пропорционально парциальному напряжению кислорода в периоперационной зоне, в равной степени, как и риск послеоперационной инфекции. В экспериментальных исследованиях было показано, что в условиях гипоксии угнетается естественный «киллинг» *Staph.aureus* лейкоцитами [17].

Позитивная роль МА в снижении риска хирургической инфекции заключается уже в самой возможности улучшения перфузии тканей за счет симпатической блокады, достигаемой при использовании любого варианта регионарной анестезии/анальгезии. Восстановление микроциркуляции в области операционной раны ускоряет течение репаративных процессов, а также способствует реализации нормальных механизмов собственной антибактериальной защиты организма. Кстати говоря, МА, за исключением кокаина и ропивакаина (в низких концентрациях), оказывают системный вазодилатирующий эффект за счет непосредственной релаксации гладкой мускулатуры сосудов [17].

В настоящее время доказано, что МА обладают антимикробными свойствами, которые включают антибактериальный [18], противовирусный [19] и антигрибковый [20] эффекты. Известно, что антимикробные свойства усиливаются с повышением концентрации растворов МА, достигая при высоких концентрациях бактерицидного/фунгицидного эффекта. Так, в исследовании Batai I. et al. (2002) было показано, что 0,2% ропивакаин не ограничивает роста *E.coli*, а 1% оказывает бактерицидное действие на *E.coli* и *S.aureus* [21]. Однако и при минимальном уровне МА в плазме наблюдается клинически значимый бактериостатический эффект.

Первое сообщение об антибактериальном действии МА относится к 1976 г. когда James F. и соавт., исследуя кончики эпидуральных катетеров, выявили бактерицидный эффект бупивакаина (0,25%) в отношении *S.epidermidis* и *Corinebacterium spp.*, причем данный эффект наблюдался при t 37 ° C, но отсутствовал при комнатной температуре [22].

Последующие исследования антимикробного эффекта МА были выполнены Rosenberg P. и соавт. (1985), показавшими, что бупивакаин в концентрациях ≥25% подавляет рост целого ряда бактерий и грибов, в т. ч. *Escherichia coli*, *S.aureus*, *S.epidermidis*, *Streptococcus pneumoniae*, *S.pyogenes*, *Enterococcus faecalis*, *Bacillus cereus* и *Candida albicans* [23].

Позже Hodson M. и соавт. (1999) впервые сделали вывод, что рацемический МА бупивакаин (0,25%) по антибактериальному действию мощнее левовращающего изомера 0,5% левобупивакаина [24]. Отмечено также, что ропивакаин обладает меньшим антибактериальным действием, в сравнении с другими МА [18, 25]. В связи с этим предположили, что причиной являются слабые антимикробные свойства именно левовращающего изомера. В то же время не следует забывать, что ропивакаин обладает отчетливым противовоспалительным действием, ограничивая мобилизацию лейкоцитов, их адгезию, а также интенсивность воспаления в целом.

Оценка минимальной подавляющей концентрации (МПК) и постантибиотического эффекта в отношении *S.aureus*, *S.epidermidis* и *Pseud.aeruginosa* выявила преимущество бупивакаина в сравнении с лидокаином [26].

Следует отметить, что есть и прямо противоположные данные. В частности, сравнительное исследование антимикробной активности ропивакаина, бупивакаина, лидокаина и прилокаина в отношении *E.coli*, *S.aureus*, *P.aeruginosa* и *C.albicans* показало наиболее выраженную антибактериальную активность лидокаина и прилокаина в концентрации 2% [18].

Исследования, выполненные *in vitro*, показали, что антибактериальный эффект МА зависит не только от концентрации препарата, но и от времени его экспозиции [27]. В частности, в отношении метициллин-резистентного золотистого стафилококка (MRSA) 0,5% бупивакаин проявлял максимальную бактериостатическую активность при экспозиции 24 ч (подавление роста 99% микроорганизмов), меньшую при 6 ч (70%) и минимальную при 3 ч (60%). Кроме того, повышение t p-ра бупивакаина до 37 °C увеличивало эффективность подавления роста *S.aureus* с 81 до 96% при экспозиции 24 ч и с 22 до 34% при экспозиции 1 ч. *E.coli* и *S.epidermidis* проявляли большую чувствительность к бупивакаину, в сравнении с *S.aureus*, их рост полностью подавлялся при экспозиции 24 ч (для *E.coli* 12 ч) и t 37 °C.

Известно, что длительная инфузия пропофола (например, с целью седации в ОРИТ) опасна бактериальной контаминацией его раствора и последующим развитием инфекционных осложнений, поскольку жировая эмульсия поддерживает бактериальный рост. В ряде исследований было показано, что добавление МА (в частности, лидокаина от 0,25 до 4%) к пропофолу существенно ограничивает бактериальный рост (*E.coli*) при внешней контаминации [28, 29].

Интересны данные исследований, изучавших влияние комбинации МА + опиоидный анальгетик на антибактериальный эффект. Известно, что опиоиды в чистом виде никакого действия на бактериальный рост не оказывают. В то же время, согласно данным Kampe S. et al. (2003), комбинация 0,1% ропивакаина и 1 мкг/мл суфентанила в значительной степени подавляла рост *Pseud. aeruginosa* и в 2 раза ограничивала рост *S.aureus* [30]. Т.е. добавление опиоидного анальгетика значительно усиливало антибактериальный эффект слабого в этом отношении анестетика ропивакаина.

Чуть позже Tamanai-Schakoogi Z. и соавт. (2004) показали, что добавление к р-ру бупивакаина (0,77 мг/мл) суфентанила (0,38 или 0,5 мкг/мл) значительно усиливало антибактериальное действие МА [31]. Более того, бупивакаин сам по себе не оказывал влияния на рост *E.faecalis*, а в комбинации с опиоидным анальгетиком был эффективен, что говорит о синергистическом действии двух указанных препаратов.

Есть мнение, что добавление МА (в частности, лигнокаина) к жидкости, используемой для бронхо-альвеолярного лаважа (БАЛ), проводимого с целью получения бактериальной культуры, может приводить к ложно-негативным результатам [32], поскольку лигнокаин (1–2%) существенно

подавляет рост флоры, характерной для инфекции дыхательных путей (*S.pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*, *H.influenzae*). В связи с этим, рекомендуется использовать при БАЛ более низкие концентрации МА.

Возникает вопрос: а каков, собственно, механизм антибактериального действия МА? Здесь придется употребить расхожий штамп – этот механизм мало изучен. Зарубежные коллеги обычно ссылаются на старую работу Leung Y. и Rawal V. (1977), в которой исследовался механизм антибактериального действия тетракаина [33]. Авторы, в частности, показали, что тетракаин разрушает клеточную мембрану *Pseud.aeruginosa*, что приводит к утечке внутриклеточных компонентов и усилению дегидрогеназной активности.

Еще один интересный аспект антибактериального действия МА – снижение риска инфицирования операционной раны. В экспериментальной работе Stratford A. et al. (2002) инфильтрация краев операционной раны (предварительно инфицированной *S.aureus*) 2% р-ром лидокаина приводила к снижению количества колоний-образующих единиц (КОЕ) в ране более, чем на 70% [34]. Примечательно, что добавление адреналина к р-ру лидокаина приводило к 20-кратному увеличению КОЕ, в сравнении с контрольной группой. Авторы объясняют этот эффект тем, что гипоксия в результате вазоконстрикции создает благоприятные условия для бактериального роста, а позитивное действие МА отчасти объясняется вазодилатацией, обеспечивающее адекватную перфузию и оксигенацию тканей.

Как известно, эпидуральный абсцесс является редким, но крайне серьезным осложнением эпидуральной анестезии и, особенно, продленной эпидуральной анальгезии. Coghlan M. et al. (2009) исследовали антибактериальную активность различных МА (бупивакаин, ропивакаин, левобупивакаин) и адьювантов (преимущественно, адреналина и фентанила) в отношении ряда микроорганизмов, ответственных за формирование эпидурального абсцесса [35]. Была выявлена максимальная активность бупивакаина (причем в небольших концентрациях – 0,125 и 0,25%) в отношении патогенов, чаще всего являющихся причиной возникновения данного осложнения – *S.aureus*, *E.faecalis*, *E.coli*. В то же время бупивакаин не подавлял рост *Pseud.aeruginosa*. Левобупивакаин и ропивакаин в данном исследовании практически не оказывали влияния на тестируемые микроорганизмы. Добавление адреналина и фентанила тоже не усиливало антибактериальную активность МА.

Интересны данные исследования [36], оценивавшего антибактериальную активность крема EMLA

(комбинация 2,5% лидокаина и 2,5% прилокаина на жировой основе). Как известно, EMLA часто используется для анестезии кожи в месте установки катетера для внутривенной инфузии. Известно также, что внутривенные катетеры часто инфицируются патогенной флорой кожных покровов. В упомянутом исследовании оценивался антибактериальный эффект крема EMLA в сравнении с дезинфекцией кожи спиртосодержащими растворами антисептиков. Посевы с кожных покровов были взяты в интервале от 0 до 12 ч после аппликации соответствующих препаратов. Оказалось, что крем EMLA оказывает бактерицидный эффект, сходный с таковым антисептиков на спиртовой основе, и более долгий бактериостатический эффект (различие >4 ч).

Влияние МА на опухолевый рост. МА (в частности, ропивакаин и лидокаин) подавляют пролиферацию раковых клеток. Этот вопрос подробно освещен нами в обзоре, опубликованном в № 2 журнала «Регионарная анестезия и лечение острой боли» за 2012 г.

Нейропротекция. В ряде экспериментальных исследований был продемонстрирован нейропротективный эффект лидокаина, вводимого внутривенно в антиаритмических дозах. В работе Lei B. и соавт. (2001) было показано, что инфузия низких доз лидокаина в течение 30 мин перед экспериментальной локальной церебральной ишемией значительно уменьшает площадь зоны инфаркта мозга и в целом улучшает неврологический прогноз [37]. Позднее те же авторы установили, что аналогичное назначение лидокаина уменьшает апоптоз нейронов в зоне пенумбры [38]. Нейропротективный эффект лидокаина проявлялся не только при превентивной инфузии, но и при введении препарата через 45 мин после развития экспериментальной ишемии [39]. В этом исследовании было выявлено увеличение количества выживших нейронов как в зоне пенумбры, так и в очаге ишемии, улучшение неврологического исхода в целом, а также уменьшение постишемического снижения массы тела.

Экспериментальные данные о нейропротективном действии МА имеют и клиническое подтверждение, в частности, есть свидетельства о снижении частоты когнитивной дисфункции у пациентов, перенесших кардиохирургические вмешательства.

Известно, что послеоперационная когнитивная дисфункция имеет место более чем у 50% пациентов, перенесших кардиохирургические операции в условиях ИК, причем у 30% она сохраняется и через 6 мес [40].

В исследованиях Mitchell S. et al. (1999) и Wang D. et al. (2002) продемонстрировано улучшение результатов послеоперационного нейропсихологического

тестирования пациентов, которым периоперационно вводился лидокаин [41, 42]. При этом в работе Mitchell инфузия лидокаина осуществлялась в течение 48 ч послеоперационного периода, а в исследовании Wang назначение препарата было ограничено интраоперационным этапом.

В рандомизированном двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании было показано, что внутривенная инфузия лидокаина (болюс 1 мг/кг + инфузия 1 мг/мин в течение последующих 48 ч) в целом не снижала частоту когнитивной дисфункции, но оказывала определенный нейропротективный эффект у пациентов, не страдающих сахарным диабетом [43]. Причем этот эффект сохранялся в течение года после операции.

Механизмы нейропротективного действия МА до конца не изучены. Есть основания полагать, что на раннем этапе развития гипоксии резко увеличивается входение Na^+ в клетку, что приводит к быстрой деполяризации и повреждению нейронов. Натриевый дисбаланс оказывает влияние на внутриклеточный уровень кальция, АТФ и возбуждающих аминокислот (глутамата и аспартата). Лидокаин уменьшает ишемическое повреждение нейронов, предотвращая истощение внутриклеточных запасов АТФ, снижая частоту повторной деполяризации за счет блокады натриевых каналов, а также способствуя удалению свободных радикалов и подавляя активность глутамата [1].

Недавно был предложен еще один механизм нейропротективного действия лидокаина [38]. Полагают, что он препятствует высвобождению цитохрома С (предполагаемого триггера апоптоза нейронов), а также подавляет активацию каспазы-3 (активированная каспаза-3 вызывает фрагментацию ДНК и гибель клеток). В уже упомянутом экспериментальном исследовании авторы начинали инфузию лидокаина за 30 мин до ишемии, моделировали 90-минутную ишемию и заканчивали введение лидокаина через 60 мин после реперфузии. Они выявили снижение высвобождения цитохрома С в пенумбре через 4 и 24 ч после ишемии, а также угнетение активности каспазы-3 в пенумбре через 4 ч после ишемии.

Системная токсичность МА – что нового?

Ставшая ныне исторической редакционная статья Albright G. (1979) впервые вызвала озабоченность анестезиологического сообщества проблемой системной токсичности местных анестетиков (СТМА). Напомню, что автор сообщил о 6 летальных исходах, обусловленных кардиотоксичными эффектами бупивакаина и этидокаина при различных вариантах регионарной анестезии, в т. ч.

при операциях кесарева сечения, выполненных в условиях эпидуральной анестезии [44]. Тогда же он высказал мнение, что потенциал высокой кардиотоксичности связан с высокой способностью указанных МА растворяться в жирах.

Авторы обзорной работы, посвященной данной тематике [45] (Gregorio G. et al., 2010), предположили, что в целом низкая частота случаев СТМА обусловлена тем, что не все они укладываются в классическую картину, описанную в учебниках: шум в ушах, мелькание мушек перед глазами, возбуждение, затем судороги и, как крайние проявления токсичности, тяжелые нарушения ритма и асистолия. В связи с этим, в указанной работе был предпринят анализ всех публикаций, описывающих случаи СТМА с октября 1979 по октябрь 2009 г.

В итоге за 30-летний изучаемый период было выявлено 74 публикации, описывающих 93 случая СТМА. 65% всех публикаций относятся к 1999–2009 гг. Чаще всего СТМА развивалась при эпидуральной анестезии/анальгезии (33% всех случаев), затем при блокаде плечевого сплетения из подмышечного (17%) и межлестничного (13%) доступов. 77 случаев СТМА связаны с однократным введением МА, 14 – с длительной инфузией и 2 описывают ситуации, когда симптомы токсичности появились на фоне длительной инфузии, но после дополнительного болюсного введения МА.

В 55% случаев СТМА возникла после введения бупивакаина, в 30% случаев – после введения ропивакаина, в 4% – левобупивакаина, остальные 11% приходятся на прочие МА.

Особый интерес представляет временной интервал от введения МА до развития признаков СТМА. При однократном введении анестетиков в 49% случаев клинические признаки системной токсичности были зафиксированы в течение < 1 мин после инъекции, в 27% – в интервале от 1 до 5 мин. Важно отметить, что у 25% пациентов клиническая картина СТМА развилась спустя 5 и более мин после введения МА. Максимальный интервал от инъекции до развития СТМА составлял 60 мин. Как известно, причиной СТМА является непреднамеренная внутрисосудистая инъекция анестетика (чаще всего), абсорбция препарата из тканевых депо (чаще – из жировой клетчатки), кумуляция активных метаболитов или сочетание указанных факторов.

Симптомы токсического действия на ЦНС наблюдались в 83 из 93 случаев, причем у 42 пациентов (45%) они были изолированными, т.е. не сочетались с кардиотоксичностью. У 44% пациентов симптомы токсического действия на ЦНС сочетались с признаками токсического действия

на сердечно-сосудистую систему, в 11% случаев наблюдали изолированный кардиотоксический эффект.

Наиболее характерным клиническим признаком нейротоксичности являлись судороги (63 случая, 68%). Отмечают, что возможно рецидивирование судорог после их начального успешного медикаментозного купирования [46], в частности описано появление повторной судорожной активности через 40 мин после успешной липидной реанимации [47]. Кроме того, достаточно часто отмечали возбуждение (11%) и угнетение сознания, вплоть до его утраты (7%). К редко встречающейся симптоматике относились: онемение в области рта, дизартрия, головокружение, сонливость.

Кардиотоксический эффект МА в той или иной степени был зафиксирован у 51 пациента (55%). Первыми клинически значимыми признаками обычно являлись брадикардия и гипотензия. Важно, что эти симптомы имели стойкий характер и могли сохраняться в течение нескольких часов после инъекции даже небольших доз МА, например 1 мг/кг бупивакаина [48]. Дальнейшая прогрессия СТМА могла привести к тяжелой желудочковой аритмии и даже асистолии (11 случаев из 93, 12%). В общем спектре кардиотоксической симптоматики брадикардия/асистолия составляли 27%, гипотензия – 18%, тахикардия – 16%, расширение комплекса QRS – 12%, желудочковая экстрасистолия – 5%.

Анализ случаев развития тяжелых кардиальных проявлений СТМА позволил сделать вывод, что предрасполагающими факторами являются: ИБС, патология проводящей системы сердца, кардиомиопатия, исходные нарушения ритма, патология клапанов, дефицит карнитина.

К атипичной картине СТМА авторы отнесли 2 клинические ситуации: 1) замедленное развитие токсических эффектов (более 5 мин после введения МА), 2) исходное развитие кардиотоксического эффекта без симптомов-предвестников со стороны ЦНС. И в целом такие ситуации были нередки: у 35 из 93 пациентов (38%) наблюдалось замедленное развитие эффекта СТМА, а у 10 (11%) сразу появились симптомы кардиотоксичности.

Более того, классическая «продрома» СТМА, по данным большинства руководств, включающая шум в ушах, онемение в области рта, металлический вкус во рту, имела место только у 16% пациентов с развившейся впоследствии клинической картиной СТМА.

В заключение авторы отметили, что среди всех проанализированных ими случаев был зарегистрирован только один летальный исход, обусловленный СТМА. Это позволило им сделать вывод, что истинная опасность СТМА

недооценивается и далеко не все случаи тяжелых исходов представлены в литературе. В качестве аргумента приводятся данные закрытой базы данных страховых исков ASA, согласно которым СТМА являлась основной причиной летальных исходов и тяжелого повреждения головного мозга в 7 из 19 случаев тяжелых осложнений блокад периферических нервов, а также регионарных блоков в офтальмохирургии [49].

Заключение

Накопленные на сегодняшний день научные данные позволяют более широко взглянуть на МА, не считая их более препаратами, используемыми лишь для регионарной анестезии/анальгезии и лечения нарушений сердечного ритма. Правильнее рассматривать МА в качестве средств интенсивной терапии, различные системные эффекты которых способны комплексно и позитивно влиять на течение периоперационного периода. Большинство экспериментальных и клинических исследований системного действия МА выполнено с внутривенным введением лидокаина, и это понятно, поскольку прочие амидные МА внутрисосудисто не вводятся. Но нельзя забывать о том факте, что при любом варианте регионарной анестезии/анальгезии (особенно продленных методик) за счет абсорбции в плазме создаются концентрации МА, способные оказывать и противовоспалительный, и антибактериальный (по крайней мере, в месте введения) и, возможно, противоопухолевый эффекты.

Литература

1. Wright J, Durieux M, Groves D. A brief review of innovative uses for local anesthetics // *Curr. Opin. Anesth.* 2008; 21: 651–656.
2. Hollmann M, Durieux M. Local anesthetics and the inflammatory response: a new therapeutic indication? // *Anesthesiology.* 2000; 93: 858–875.
3. Cassuto J, Sinclair R, Bonderovic M. Anti-inflammatory properties of local anesthetics and their present and potential clinical implications // *Acta Anaesth. Scand.* 2006; 50: 265–282.
4. Blumental S, Borgeat A, Pasch T. Ropivacaine decreases inflammation in experimental endotoxin-induced lung injury // *Anesthesiology.* 2006; 104: 961–969.
5. Fischer L, Bremer M, Coleman E. Local anesthetics attenuate lysophosphatidic acid-induced priming in human neutrophils // *Anesth. Analg.* 2001; 92: 1041–1047.
6. Hollmann M, Gross A, Jelacin N, Durieux M. Local anesthetic effects on priming and activation of human neutrophils // *Anesthesiology.* 2001; 95: 113–122.
7. Condiffle A, Kitchen E, Chilvers E. Neutrophil priming: pathophysiological consequences and underlying mechanisms // *Clin. Sci.* 1998; 94: 461–471.
8. Herroeder S, Pecher S, Schonherr M. Systemic lidocaine shortens length of hospital stay after colorectal surgery: a double-blinded randomized, placebo-controlled trial // *Ann. Surg.* 2007; 246: 192–200.
9. Groudine S, Fisher H, Kaufman R. Intravenous lidocaine speeds the return of bowel function, decreases postoperative pain and shorten hospital stay in patients undergoing radical retropubic prostatectomy // *Anesth. Analg.* 1998; 86: 235–239.
10. Kuo S, Jao S, Chen K. Comparison of the effect of thoracic epidural analgesia and i.v. infusion with lidocaine on cytokine response, postoperative pain and bowel function in patients undergoing colonic surgery // *Br. J. Anaesth.* 2006; 97: 640–646.
11. Harvey K, Adair J, Ischo M, Robinson R. Can intravenous lidocaine decrease postsurgical ileus and shorten hospital stay in elective bowel surgery: A pilot study and literature review // *Am. J. Surg.* 2009; 198: 231–236.
12. Wallin G, Cassuto J, Hogstrom S. Effects of lidocaine infusion on the sympathetic response to abdominal surgery // *Anesth. Analg.* 1987; 66: 1008–1013.
13. Kehlet H, Holte K. Review of postoperative ileus // *Am. J. Surg.* 2001; 182: 3–10.
14. Kaba A, Laurent S, Detroz B. Intravenous lidocaine infusion facilitates acute rehabilitation after laparoscopic colectomy // *Anesthesiology.* 2007; 106: 11–18.
15. Baumann A, Audibert G, Klein O, Mertes P. Continuous intravenous lidocaine in the treatment of paralytic ileus due to severe spinal cord injury // *Acta Anaesth. Scand.* 2009; 53: 128–130.
16. Williams D, Stark R. Intravenous lidocaine infusion for the treatment of chronic daily headache with substantial medication overuse // *Cefalalgia.* 2003; 18: 687–694.
17. Johnson S, Saint-John B, Dine A. Local anesthetics as antimicrobial agents: a review // *Surgical Infections.* 2008; 9: 205–214.
18. Audin O, Eyigor M, Aydin N. Antimicrobial activity of ropivacaine and other local anesthetics // *Eur. J. Anaesthesiol.* 2001; 18: 687–694.
19. Oda T, Akaike T, Hamamoto T. Oxygen radicals in influenza-induced pathogenesis and treatment with piran polymer-conjugated SOD // *Science.* 1989; 244: 974–976.
20. Rodrigues A, Araujo R, Pina-Vaz C. Antifungal activity of local anesthetics with other antifungal agents against pathogenic *Aspergillus* // *Int. J. Antimicrob. Agents.* 2006; 27: 339–343.
21. Batai I, Kerenyi M, Falvai J. Bacterial growth in ropivacaine hydrochloride // *Anesth. Analg.* 2002; 94: 729–731.
22. James F, George R, Naiem H. Bacteriologic aspects of epidural analgesia // *Anesth. Analg.* 1976; 55: 187–190.
23. Rosenberg P, Renkoven O. Antimicrobial activity of bupivacaine and morphine // *Anesthesiology.* 1985; 62: 178–179.
24. Hodson M, Cajraj R, Scott N. A comparison of antibacterial activity of levobupivacaine vs bupivacaine: an in vitro study with bacteria implicated in epidural infections // *Anaesthesia.* 1999; 54: 699–702.
25. Pere P, Lindgren L, Vaara M. Poor antibacterial effect of ropivacaine: comparison with bupivacaine // *Anesthesiology.* 1999; 91: 884–886.
26. Noda H, Saionji K, Miyazaki T. Antibacterial activity of local anesthetics. Masui, 1990; 39: 994–1001.
27. Sakuragi T, Ishino H, Dan K. Bactericidal activity of clinically used local anesthetics on *Staphylococcus aureus* // *Reg. Anesth.* 1996; 21: 239–242.
28. Gajraj R, Hodson M, Gillespie J. Antibacterial activity of lidocaine in mixtures of diprivan // *Br. J. Anaesth.* 1998; 81: 444–448.
29. Sakuragi T, Yanagisawa K, Shirai Y. Growth of *Escherichia coli* in propofol, lidocaine and mixture of propofol and lidocaine // *Acta Anaesth. Scand.* 1999; 43: 476–479.

30. *Kampe S., Poetter C., Buzello S.* Ropivacaine 0,1% with sufentanil 1 microg/L inhibits in vitro growth of *Pseudomonas aeruginosa* and does not promote multiplication of *Staphylococcus aureus* // *Anesth. Analg.* 2003; 97: 409–411.
31. *Tamanai-Schakoori Z., Schacorri V., Vo Van J.* Sufentanil modifies the antibacterial activity of bupivacaine and ropivacaine // *Can. J. Anaesth.* 2004; 51: 911–914.
32. *Chandan S., Faoagali J., Wainwright C.* Sensitivity of respiratory bacteria to lignocaine // *Pathology.* 2005; 37: 305–307.
33. *Leung Y., Rawal B.* Mechanism of action of tetracaine hydrochloride against *Pseudomonas aeruginosa* // *J. Infect. Dis.* 1977; 136: 679–683.
34. *Stratford A., Zoutman D., Davidson J.* Effect of lidocaine and epinephrine on *Staphylococcus aureus* in a guinea pig model of surgical wound infection // *Plast. Reconstr. Surg.* 2002; 110: 1275–1279.
35. *Coghlan M., Davies M., Hoyt S.* Antibacterial activity of epidural infusions // *Anaesth. Intens. Care.* 2009; 37: 66–69.
36. *Batai I., Bogar L., Juhasz V.* A comparison of antimicrobial property of lidocaine/prilocaine cream (EMLA) and an alcohol-based disinfectant on intact human skin flora // *Anesth. Analg.* 2009; 108: 666–668.
37. *Lei B., Cottrell J., Kass I.* Neuroprotective effect of low-dose lidocaine in rat model of transient local cerebral ischemia // *Anesthesiology.* 2001; 95: 445–451.
38. *Lei B., Popp S., Capuano-Waters C.* Lidocaine attenuates apoptosis in the ischemic penumbra and reduces infarct size after transient local cerebral ischemia in rats // *Neuroscience.* 2004; 125: 691–701.
39. *Lei B., Popp S., Capuano-Waters C.* Effect of delayed administration of low-dose lidocaine on local transient cerebral ischemia in rats // *Anesthesiology.* 2002; 97: 1534–1540.
40. *Borgeat A., Aguirre J.* Update on local anesthetics // *Curr. Opin. Anaesth.* 2010; 23: 466–471.
41. *Mitchell S., Pellett O., Gorman D.* Cerebral protection by lidocaine during cardiac operations // *Ann. Thorac. Surg.* 1999; 67: 1117–1124.
42. *Wang D., Wu X., Li J.* The effect of lidocaine on early post-operative cognitive dysfunction after coronary artery bypass surgery // *Anesth. Analg.* 2002; 95: 1134–1145.
43. *Mathew J., Mackensen G., Phillips-Bute B.* Randomized double-blinded placebo-controlled study of neuroprotection with lidocaine in cardiac surgery // *Stroke.* 2009; 40: 880–887.
44. *Albright G.* Cardiac arrest following regional anesthesia with etidocaine or bupivacaine // *Anesthesiology.* 1979; 51: 285–287.
45. *Gregorio G., Neal J., Rosengquist R., Weinberg G.* Clinical presentation of local anesthetic systemic toxicity. A review of published cases, 1979 to 2009 // *Reg. Anesth. Pain Med.* 2010; 35: 181–187.
46. *Maxwell L., Martin L., Yaster M.* Bupivacaine-induced cardiotoxicity in neonates: successful treatment with intravenous phenytoin // *Anesthesiology.* 1994; 80: 682–686.
47. *Marwick P., Levin A., Coetzee A.* Recurrence of cardiotoxicity after lipid rescue from bupivacaine-induced cardiac arrest // *Anesth. Analg.* 2009; 108: 1344–1346.
48. *Levsky M., Miller M.* Cardiovascular collapse from low dose bupivacaine // *Can. J. Clin. Pharmacol.* 2005; 12: 240–245.
49. *Lee L., Posner K., Cheney F.* Complications associated with eye blocks and peripheral nerve blocks: an American Society of Anesthesiologists closed claims analyses // *Reg. Anesth. Pain Med.* 2008; 33: 416–422.