

## Загальні анестетики

### СТИСЛИЙ ВИКЛАД РОЗДІЛУ

Основна мета загальної анестезії (наркозу) – забезпечити збалансовану втрату чутливості з урахуванням потреб у втраті свідомості, знеболенні та розслабленні скелетних м'язів, адаптованих до призначеної медичної процедури. Різні загальні анестетики для забезпечення збалансованої анестезії використовуються переважно у комбінації, ізольовано їх сьогодні використовують вкрай рідко. Часто одночасно вводять міорелаксанти (розд. 14), седативні та анкіолітичні засоби (розд. 15), анальгетики (розд. 43). На відміну від засобів місцевої анестезії (розд. 44), загальні анестетики призначаються системно, а основний вплив здійснюють на центральну нервову систему. Попри те, що нині загальні анестетики сприймають як належне, саме вони проклали шлях сучасній хірургії. Без них розвиток сучасної медицини значною мірою був би просто неможливим.

У цьому розділі розглянуто спочатку фармакологію основних лікарських засобів, котрі застосовуються в теперішній час і поділяються на дві групи: засоби для внутрішньовенного застосування та інгаляційні загальні анестетики (гази і леткі рідини). Застосування анестетиків у поєднанні з препаратами інших груп для забезпечення збалансованої анестезії викладено в кінці розділу. Детальну інформацію з питань клінічної фармакології та застосування загальних анестетиків можна знайти у спеціалізованих підручниках (наприклад: Aitkenhead et al., 2013).

### ВСТУП

Проведення оперативних втручань стало реальною лише з 1846 р., коли вперше було відкрито інгаляційні анестетики. До того часу, оперуючи пацієнтів, хірурги могли покладатися лише на блискавичну швидкість, а переважну частину операцій становили ампутації.

▼ Використання закису азоту для знеболення у хірургії було запропоноване в 1800 р. Хамфрі Деві (Humphrey Davy). Він був першим, хто застосовував його та тестував на людях, зокрема на собі й тодішньому прем'єр-міністрові Великої Британії, і зауважив, що засіб спричиняє ейфорію, анальгезію та втрату свідомості. Застосування закису азоту, який назвали «звеселяючим газом», стало популярною розвагою на ярмарках і привернуло увагу американського стоматолога Гораса Велса (Horace Wells), йому вирвали зуб під дією препарату, яким наповнили інгаляційний мішок. Ефір також став уперше відомим завдяки поширенню «ефірних розваг», під час яких

застосовувався газ, щоб викликати ейфорію у гостей. Вільям Мортон (William Morton), також стоматолог та студент Гарвардської медичної школи, успішно застосував його для екстракції зуба у 1846 р. і запропонував Джону Воррену (John Warren), відомому й талановитому головному хірургу Массачусетської лікарні, використати препарат для однієї зі своїх операцій. Дж. Воррен неохоче погодився, і 16 жовтня 1846 р. у головній операційній залі було зібрано велику аудиторію; попри деякі незграбні помилки на початку, презентація В. Мортон мала приголомшливий успіх. «Панове, це не шахрайство», – таким був найпереконливіший коментар, котрий зміг дати Дж. Воррен аудиторії, що зібралася.

Того ж року Джеймс Сімпсон (James Simpson), професор акушерства в Единбурзькому університеті, для знеболення під час пологів застосував хлороформ, що спровокувало запеклий осуд з боку духовенства, один зі священників написав: «Хлороформ – то приманка сатани, яка, очевидно, пропонується для благословення жінок, але зрештою зробить суспільство лише жорстокішим та вкраде у Бога щирі благання про допомогу в разі біди чи нещастя». 1853 р., після того як королева Вікторія народила свою сьому дитину із застосуванням знеболення хлороформом, а сама процедура стала відома як *anaesthésie à l'areine* (королівська анестезія), опір стих.

У другій половині ХХ ст. у клінічну практику було впроваджено низку нових засобів для загальної анестезії, передусім **ізофлуран** та **пропофол**, які помітно перевершували такі більш ранні препарати, як **закис азоту** та **тіопентал**. Однак у ХХІ ст., незважаючи на явну потребу в подальшому вдосконаленні препаратів для загальної анестезії, було впроваджено лише один засіб – **фоспропофол**.

### МЕХАНІЗМ ДІЇ ЗАГАЛЬНИХ АНЕСТЕТИКІВ

На відміну від інших лікарських засобів, загальні анестетики, що включають такі різні сполуки, як прості гази (наприклад, **закис азоту** та **ксенон**), галогенізовані вуглеводні (наприклад **ізофлуран**), барбітурати (наприклад **тіопентал**) та стероїди (наприклад **альфаксалон**), не належать до жодного відомого класу хімічних сполук. Якийсь час здавалося, що форма та конфігурація електронів є відносно неважливими, а визначальними для прояву фармакологічних ефектів є лише певні фізико-хімічні властивості молекули. Нині ми знаємо набагато більше про те, як саме ане-

<sup>1</sup> Нині Ефірний купол (Ether Dome) Массачусетської лікарні є відомою архітектурною пам'яткою.



стетики взаємодіють з білками мембран нейронів і усвідомлюємо, що є багато механізмів дії, за допомогою яких різні анестетики спричиняють загальну анестезію.

У міру зростання концентрації анестетика, перехід зі свідомого до безсвідомого стану відбувається у дуже вузькому діапазоні концентрацій (приблизно 0,2 логарифмічні одиниці). Це більш крута крива «концентрація-відповідь», ніж та, що спостерігається при застосуванні лікарських засобів, які взаємодіють як агоністи або антагоністи класичних рецепторів (див. розд. 2).

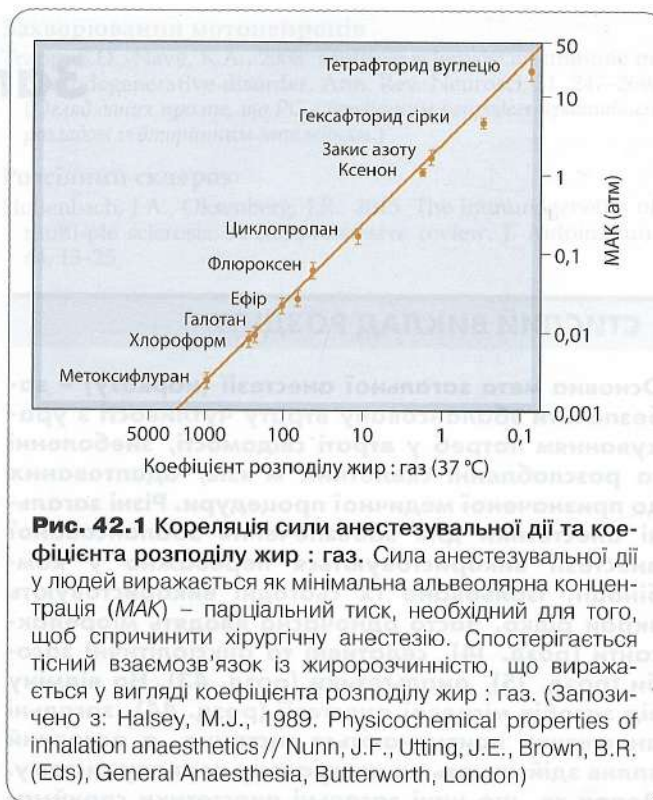
## ЖИРОРОЗЧИННІСТЬ

▼ Овертон (Overton) та Меєр (Meyer) на межі ХХ ст. продемонстрували тісну кореляцію між силою анестетика та його жиророзчинністю (розчинністю у ліпідах) в групі різноманітних простих та інертних органічних сполук. 1937 р. це дало змогу Меєру сформулювати сміливу теорію: «Наркоз починає діяти, коли молярна концентрація будь-якої інертної хімічної сполуки досягає певного рівня у ліпідах клітини». Взаємозв'язок між анестезувальною активністю та жиророзчинністю був доведений неодноразово для багатьох препаратів. Сила їх анестезувальної дії у людей виражається як мінімальна альвеолярна концентрація (МАК), необхідна для усунення реакцій на хірургічний розріз у 50 % пацієнтів. На рис. 42.1 показано взаємозв'язок між МАК (обернено пропорційною до сили анестезувальної дії) та жиророзчинністю, який виражається як коефіцієнт розподілу жир : газ для значної кількості інгаляційних анестетиків. У своїх дослідженнях Овертон та Меєр не запропонували жодного конкретного механізму, але виявили вражаючий взаємозв'язок, котрий потрібно враховувати у будь-якій теорії анестезії. Передбачалося, що розподіл жир : газ впливає на розподіл у ліпідах мембран, і це узгоджується з припущенням, що анестезія є результатом зміни функції мембрани.

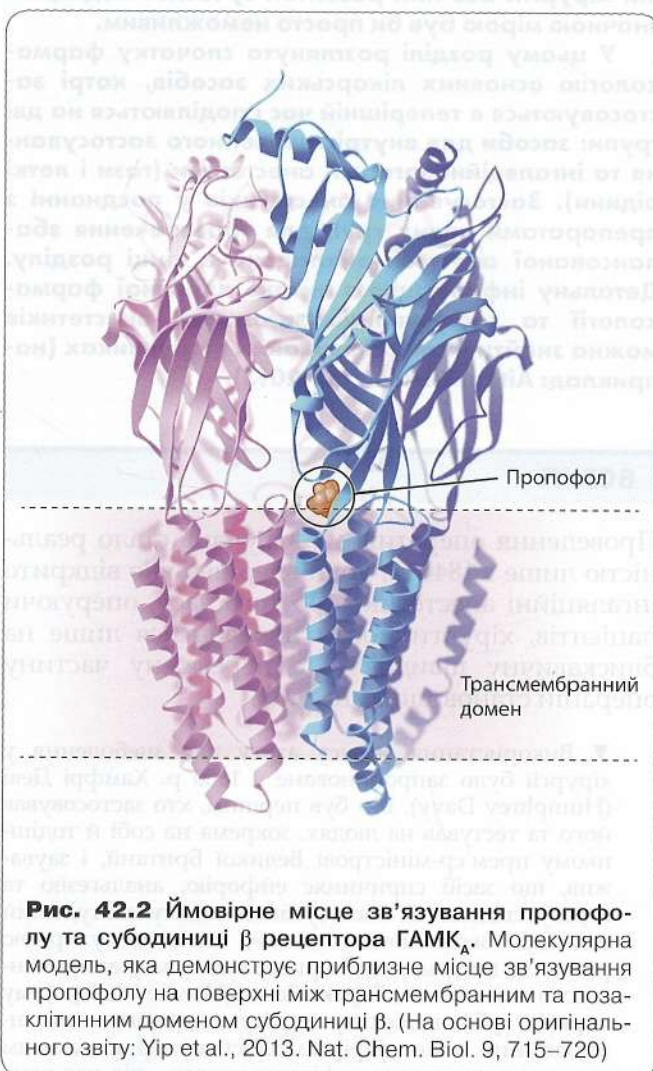
Як саме просте введення інертної чужорідної молекули у ліпідний бішар може спричинити функціональні розлади – не пояснювалося. Було запропоновано та експериментально випробувано два можливих механізми, а саме розширення об'єму та зміну плинності мембрани, однак обидва сьогодні здебільшого дискредитовані, й увага змістилася з ліпідів на білки. Кореляцію між силою анестетика та його жиророзчинністю була пояснено тим, що молекули препарату зв'язуються з гідрофобними кишнями у певних мембранних білках-мішенях.

## ВПЛИВ НА ІОННІ КАНАЛИ

Після того як у ранніх дослідженнях було доведено, що загальні анестетики можуть зв'язуватися не лише з ліпідами, а й з різними білками, виявлено, що анестетики впливають на кілька різних типів іонних каналів (див.: Franks, 2008). Конкурентні антагоністи більшості засобів для загальної анестезії не відомі, тому цей підхід для ідентифікації ділянок впливу препаратів було відкинуто. Основний її критерій щодо ймовірних механізмів дії загальних анестетиків полягає в тому, що для створення анестезувального чи анальгезувального ефекту на рівні клітини сполука має досягнути певної терапевтичної концентрації.



**Рис. 42.1** Кореляція сили анестезувальної дії та коефіцієнта розподілу жир : газ. Сила анестезувальної дії у людей виражається як мінімальна альвеолярна концентрація (МАК) – парціальний тиск, необхідний для того, щоб спричинити хірургічну анестезію. Спостерігається тісний взаємозв'язок із жиророзчинністю, що виражається у вигляді коефіцієнта розподілу жир : газ. (Запозичено з: Halsey, M.J., 1989. *Physicochemical properties of inhalation anaesthetics* // Nunn, J.F., Utting, J.E., Brown, B.R. (Eds), *General Anaesthesia*, Butterworth, London)



**Рис. 42.2** Ймовірне місце зв'язування пропофолу та субодиниці  $\beta$  рецептора ГАМК<sub>A</sub>. Молекулярна модель, яка демонструє приблизне місце зв'язування пропофолу на поверхні між трансмембранним та позаклітинним доменом субодиниці  $\beta$ . (На основі оригінального звіту: Yip et al., 2013. *Nat. Chem. Biol.* 9, 715–720)



### Цис-петльові лігандкеровані іонні канали.

Майже всі загальні анестетики (за винятком **циклопропану, кетаміну та ксенону**<sup>2</sup>) посилюють вплив ГАМК на рецептори ГАМК<sub>A</sub> (Antkowiak & Rudolph, 2016). Як детально описано у розд. 39, рецептори ГАМК<sub>A</sub> – це лігандкеровані Cl<sup>-</sup>-канали, які складаються з п'яти субодиниць (звичай дві  $\alpha$ , дві  $\beta$  та одна  $\gamma$  або  $\delta$ ). Загальні анестетики можуть зв'язуватися з гідрофобною кишеною субодиниць рецептора ГАМК<sub>A</sub> та діяти як позитивний алостеричний модулятор.

▼ Специфічні мутації амінокислотної послідовності в субодиниці  $\alpha$  пригнічують ефекти легких сполук, але не внутрішньовенних загальних анестетиків. Тоді як мутації в субодиниці  $\beta$  пригнічують дію і легких сполук, і внутрішньовенних анестетиків (див.: Franks, 2008). Це дає змогу припустити, що загальні анестетики – легкі сполуки, що можуть зв'язуватися у ділянці між субодиницями  $\alpha$  та  $\beta$  (аналогічно до бензодіазепінів, які зв'язуються з поверхнею рецептора між субодиницями  $\alpha$  та  $\gamma/\delta$ , див. розд. 39), тоді як внутрішньовенні анестетики, такі як пропфол, можуть зв'язуватися лише із субодиницею  $\beta$  (рис. 42.2). Однак експерименти з фоточутливими мітками дають змогу припустити, що **етомідат** може зв'язуватися з амінокислотними залишками на обох субодиницях  $\alpha$  та  $\beta$ . Ще більшої складності додає і те, що є різні підтипи кожної субодиниці (див. розд. 39). Різна комбінація субодиниць формує підтипи рецепторів ГАМК<sub>A</sub> з незначними відмінностями, і вони можуть бути залучені до різних аспектів анестезувальної дії. Рецептори ГАМК<sub>A</sub>, зібрані в синапс, мають фармакологічні та кінетичні властивості, що відрізняють їх від рецепторів, розміщених в інших ділянках клітини (позасинаптичні рецептори; див. розд. 39). Позасинаптичні рецептори ГАМК<sub>A</sub> містять субодиниці  $\alpha 4$  та  $\alpha 6$ , а також субодиницю  $\delta$ , і здається, що анестетики мають більш виражений підсилювальний вплив саме на ці позасинаптичні рецептори ГАМК<sub>A</sub>.

Загальні анестетики також впливають на інші нейрональні цис-петльові лігандкеровані канали, які активуються гліцином (розд. 39), ацетилхоліном та 5-гідрокситриптаміном (розд. 40). Їх вплив на ці канали подібний до впливу на рецептори ГАМК<sub>A</sub>, однак їх важливість для загальної анестезії ще має бути встановлена.

**Двопористі K<sup>+</sup>-канали.** Вони належать до родини «фонових» K<sup>+</sup>-каналів, які модулюють збудливість нейронів. Це мономерні або гетеромерні сукупності в межах родини структурно подібних субодиниць (Bayliss & Barrett, 2008). Канали, що складаються з субодиниць TREK1, TREK2, TASK1, TASK3 або TRESK (див. розд. 4, табл. 4.2), можуть безпосередньо активуватися анестетиками – леткими рідинами або газами, таким чином знижуючи збудливість мембрани (див.: Franks, 2008). Це може сприяти знеболювальній, снодійній та іммобілізувальній дії цих засобів. Схоже, що внутрішньовенні анестетики не впливають на двопористі K<sup>+</sup>-канали.

**Рецептори NMDA.** Глутамат, основний збудливий нейротрансмітер у ЦНС, активує три основних класи іонотропних рецепторів – AMPA, кайнатні та NMDA (див. розд. 39). Рецептори NMDA – важливе місце для впливу таких анестетиків, як **закис азоту, ксенон та кетамін**, які в різний спосіб зменшують реакції, опосередковані цими рецепторами. Схоже, що ксенон пригнічує рецептори NMDA, конкуруючи з гліцином за його регуляторну ділянку на цьому рецепторі, в той час як кетамін блокує пори каналу (див. розд. 39). Інші інгаляційні анестетики також можуть діяти на рецептори NMDA, додатково до їх впливу на інші білкові структури, такі як рецептори ГАМК<sub>A</sub>.

**Інші іонні канали.** Анестетики можуть також мати вплив на керовані циклічними нуклеотидами K<sup>+</sup>-канали та канали K<sub>ATP</sub>. Деякі загальні анестетики пригнічують певні підтипи потенціал-залежних Na<sup>+</sup>-каналів. Пригнічення пресинаптичних Na<sup>+</sup>-каналів може призвести до пригнічення вивільнення трансмітера у збудливих синапсах.

Вважати, що кожен анестетик має лише один механізм дії, було б надто спрощено: кожен окремий анестетик відрізняється за своїми ефектами та впливає на клітинні функції кількома різними шляхами, так що єдиний механізм дії був би недостатнім.

Вичерпні огляди молекулярних та клітинних ефектів загальних анестетиків можна знайти у дослідженні: Schüttler and Schwilden (2008).

## ВПЛИВ НА НЕРВОВУ СИСТЕМУ

На клітинному рівні ефекти загальних анестетиків полягають у посиленні тонічного гальмування (за рахунок посилення дії ГАМК), зменшенні збудливості (шляхом відкриття K<sup>+</sup>-каналів) та гальмуванні передачі збудження у синапсі (пригнічуючи вивільнення трансмітера та інгібуючи лігандкеровані іонні канали). Вплив на аксональну провідність є відносно незначним.

Стан загальної анестезії включає кілька компонентів: *втрату свідомості*, пригнічення рефлексів (*м'язову релаксацію*, чи *міорелаксацію*) та *втрату больової чутливості*, чи *анальгезію*. Багато зусиль було докладено для ідентифікації ділянок мозку, на які впливають загальні анестетики, щоб спричинити описані вище ефекти. Схоже, що найбільш чутливими ділянками є ретикулярна формація середнього мозку, таламічні сенсорні релейні ядра та, меншою мірою, ділянки кори головного мозку. Пригнічення цих ділянок приводить до втрати свідомості та больової чутливості. Деякі анестетики – особливо легкі сполуки – зумовлюють гальмування на рівні спинного мозку, внаслідок чого втрачаються рефлекторні реакції на больові подразники, однак на практиці для розслаблення м'язів додатково застосовують міорелаксанти (нервово-м'язові блокатори) (розд. 14). Анестетики, навіть у низьких концентраціях, приводять до короткочасної втрати

<sup>2</sup> Досі точаться суперечки про те, чи підсилює ксенон реакції рецепторів ГАМК<sub>A</sub>, однак сьогодні з'являється все більше заперечних доказів цього.



## Теорії загальної анестезії

- Багато простих інертних сполук спричиняють загальну анестезію, останній приклад – інертний газ **ксенон**.
- Сила анестезувальної дії чітко корелює із жиророзчинністю (кореляція Овертона–Меєра), а не з хімічною структурою.
- Ранні теорії розвитку анестезії постулювали взаємодію з ліпідним бішаром мембрани. У найновіших працях дослідники схиляються до взаємодії з мембранними іонними каналами.
- Більшість загальних анестетиків посилюють активність гальмівних рецепторів ГАМК<sub>A</sub> та інших цис-петльових лігандкерованих іонних каналів. Інші важливі ефекти: активація іродідини калієвих каналів (двопористих K<sup>+</sup>-каналів) та пригнічення збудливих рецепторів NMDA.

пам'яті (амнезії). Цілком можливо, що саме втручання у функцію гіпокампа спричиняє такий ефект, оскільки він залучений до короткочасної пам'яті, а деякі гіпокампальні синапси високочутливі до пригнічення анестетиками.

З підвищенням концентрації анестетика всі функції головного мозку прогресивно порушуються, зокрема контроль рухової сфери та рефлекторна діяльність, дихання й автономна вегетативна регуляція. Тому не можливо ідентифікувати саме ту критичну «мішень» у головному мозку, яка б відповідала за виникнення усіх феноменів загальної анестезії.

Висока концентрація будь-якого загального анестетика впливає на всі ділянки ЦНС, спричиняючи значне гальмування, яке за відсутності штучної вентиляції легень призводить до смерті внаслідок розвитку дихальної недостатності. Межа між хірургічним наркозом та потенційно загрозливим для життя пригніченням дихання і кровообігу дуже тонка й потребує уважного моніторингу анестезіологом та регулювання рівня анестезії.

## ВПЛИВ НА СЕРЦЕВО-СУДИННУ ТА ДИХАЛЬНУ СИСТЕМИ

Більшість анестетиків пригнічують скоротливість міокарда, а їх вплив на серцевий викид та артеріальний тиск відрізняється, оскільки вони діють одночасно на симпатичну нервову систему й гладкі м'язи судин. **Ізофлуран** та інші галогенізовані загальні анестетики пригнічують симпатичну нервову систему, знижують тонус артерій та вен і таким чином знижують артеріальний та венозний тиск. **Закис азоту** та **кетамін**, навпаки, підвищують тонус симпатичної нервової системи та рівень норадреналіну і, якщо застосовуються самостійно, призводять до тахікардії та підвищення артеріального тиску.

## Фармакологічні ефекти загальноанестезувальних засобів

- Загальна анестезія супроводжується трьома основними нейрофізіологічними змінами: втратою свідомості, відсутністю реакції на больові стимули та втратою рефлексів (рухових та вегетативних).
- У дозах, які перевищують необхідні для анестезії концентрації, усі анестетики можуть спричинити смерть унаслідок втрати серцево-судинних рефлексів та паралічу дихання.
- На клітинному рівні анестетики більше впливають на синаптичну передачу та збудливість нейронів, ніж на аксональну провідність. ГАМК-опосередкована гальмівна передача посилюється більшістю загальноанестезувальних засобів. Вивільнення збудливих трансмітерів та відповідь постсинаптичних рецепторів також гальмується.
- Незважаючи на те що загальні анестетики впливають на всі відділи нервової системи, схоже, що основною мішенню їх дії є кора головного мозку, таламус, гіпоталамус, гіпокамп, ретикулярна формація середнього мозку та спинний мозок.
- Більшість загальноанестезувальних засобів (окрім **кетаміну**, **закису азоту** та **ксенону**) спричиняють подібні нейрофізіологічні ефекти та відрізняються між собою за фармакокінетичними параметрами та токсичними ефектами.
- Більшість загальних анестетиків пригнічують серцево-судинну діяльність, впливаючи на міокард та судини, а також на нервову систему. Галогенізовані анестетики можуть спричиняти аритмії, що підсилюються циркулювальними катехоламінами.

Галогенізовані анестетики можуть спричинити шлуночкові екстрасистолі, що пов'язано з розвитком гіперчутливості до адреналіну. Електрокардіографічний моніторинг показує, що екстрасистолі під наркозом трапляються доволі часто без жодної шкоди для пацієнтів. Однак у разі надмірної секреції катехоламінів (*наприклад*, при феохромоцитомі – нейроендокринній пухлині, яка виділяє у системний кровотік катехоламіни; див. розд. 15) є ризик розвитку фібриляції шлуночків.

За винятком **закису азоту**, **кетаміну** та **ксенону**, всі загальні анестетики виражено пригнічують дихання та підвищують артеріальний PCO<sub>2</sub>. Найменш виражений такий ефект для запису азоту, що частково пов'язано з його низькою здатністю спричинити глибоку анестезію. Деякі інгаляційні анестетики мають подразнювальні властивості, особливо **дезфлуран**, і провокують кашель, ларингоспазм та бронхоспазм, тому дезфлуран не застосовують для індукції анестезії (ввідного наркозу), лише для її підтримання.



## НЕІНГАЛЯЦІЙНІ (ВНУТРІШНЬОВЕННІ) ЗАГАЛЬНІ АНЕСТЕТИКИ

Навіть у найшвидших інгаляційних анестетиків є латентний період, і для того, щоб розвинулась їх дія, потрібно хоча б кілька хвилин, окрім того, стадії власне анестезії передуює період збудження. Внутрішньовенні анестетики діють швидше, зумовлюючи втрату свідомості приблизно через 20 с, як тільки лікарський засіб з місця ін'єкції досягне головного мозку. Зазвичай ці препарати (такі як **пропофол**, **тіопентал** та **етомідат**) використовують для індукції анестезії. Пацієнти надають перевагу саме цим лікарським засобам, оскільки в цьому разі не застосовується маска, що може налякати занадто емоційних осіб. Відновлення після введення пропофолу також відбувається за короткий час завдяки швидкому метаболізму.

Попри те, що більшість внутрішньовенних анестетиків непридатні для підтримання анестезії, оскільки їх елімінація з організму порівняно з інгаляційними анестетиками доволі повільна, пропофол може використовуватися для тривалих інфузій. А тривалість дії кетаміну (при болюсному введенні) достатня для проведення короткотривалих оперативних втручань без додаткового застосування інгаляційних анестетиків. За цих умов для знеболення можуть одночасно призначатися короткодійні опіюючі анальгетики, такі як **альфентаніл** або **реміфентаніл** (розд. 43).

Властивості основних внутрішньовенних анестетиків узагальнено у табл. 42.1<sup>3</sup>.

### ПРОПОФОЛ

**Пропофол**, впроваджений у практику в 1983 р., і сьогодні практично замінив тіопентал як засіб для індукції анестезії. Для препарату характерний швидкий початок дії (приблизно 30 с) та швидкий перерозподіл ( $t_{1/2}$  2–4 хв), що забезпечує коротку тривалість дії. Через низьку розчинність у воді препарат застосовують у вигляді емульсії «олія у воді», що може спричинити біль при введенні та призводити до інфекційних ускладнень. **Фоспропофол** – відносно новий лікарський засіб – водорозчинне похідне, введення якого є менш болючим, в організмі швидко конвертується лужною фосфатазою до пропофолу. На відміну від тіопенталу (див. далі), пропофол метаболізується до неактивних кон'югантів та хінолів і виводиться з організму за кінетикою елімінації першого порядку, що забезпечує швидке відновлення та менш виражену симптоматику «похмільного синдрому». Препарат має кардіо-

депресивну дію, що може спричинити гіпотензію та брадикардію. Іноді може розвиватися пригнічення дихання. Особливо корисний пропофол для процедур одноденної хірургії, до того ж, він значно рідше зумовлює нудоту та блювання порівняно з інгаляційними анестетиками.

Були повідомлення про розвиток синдрому «інфузії пропофолу», який трапляється з частотою приблизно 1 на 300 пацієнтів і розвивається у разі тривалого введення препарату для забезпечення безперервної седації пацієнтів у відділеннях інтенсивної терапії – особливо у дітей, яким за таких умов препарат протипоказаний. Синдром характеризується поєднанням гострого метаболічного ацидозу, некрозу скелетних м'язів (рабдоміолізу), гіперкаліємії, ліпемії, гепатомегалії, ниркової недостатності, аритмії та серцево-судинним колапсом.

Пропофолом можуть зловживати як наркотиком, особливо анестезіологи, котрі мають доступ до препарату. Застосування цього лікарського засобу для седації – справа доволі ризикована через круту криву «концентрація–відповідь»<sup>4</sup>.

### ТІОПЕНТАЛ

**Тіопентал** – єдиний барбітурат, що досі широко застосовується для загальної анестезії. Надзвичайно добре розчинний у жирах, що забезпечує швидкий розвиток дії та швидкоплинність ефектів при внутрішньовенному введенні. У вільному стані препарат нерозчинний у воді, тому тіопентал застосовують у вигляді натрієвої солі. При внутрішньовенному введенні тіопентал зумовлює втрату свідомості приблизно за 20 с, наркоз триває 5–10 хв. Сила анестезувальної дії прямо корелює з концентрацією препарату в крові, оскільки засіб високоліпофільний він практично без затримки проникає через гематоенцефалічний бар'єр.

Концентрація тіопенталу в крові швидко знижується, приблизно на 80 % протягом 1–2 хв від початкового піку при внутрішньовенному введенні. Це пов'язано зі швидким перерозподілом препарату: спочатку в тканини з інтенсивним кровотоком (печінка, нирки, головний мозок тощо) і далі, більш повільно, у м'язи. Захоплення препарату жировою тканиною, чому може сприяти його висока ліпофільність, відбувається вкрай повільно через низький притік крові до тканини. Однак через кілька годин препарат акумулюватиметься переважно у жировій тканині, а решта метаболізується. Фаза відновлення після введення болюсної дози тіопенталу починається приблизно через 5 хв та повністю керується перерозподілом препарату до тканин, що добре перфузуються; за цей час метаболізується зовсім незначна кількість препарату. Після початкового різкого зниження, концентрація у крові далі знижується повільніше протягом кількох

<sup>3</sup> Пропанідид та альфасалон були відкликані у зв'язку з випадками виникнення алергійних реакцій з розвитком гіпотензії та бронхоспазму, ймовірно, пов'язаних з розчинником кремоформом; однак нова фармацевтична композиція альфасалону була знову дозволена для використання у ветеринарії та вважається менш алергенною.

<sup>4</sup> Пропофол називають «молоком амнезії». Співак Майкл Джексон помер унаслідок передозування пропофолу.



Таблиця 42.1 Фармакологічні властивості неінгаляційних анестетиків

Лікарський засіб	Швидкість індукції та відновлення	Основні небажані ефекти	Примітки
Пропофол	Швидкий початок дії, дуже швидке відновлення	Пригнічення серцево-судинної та дихальної систем	Швидко метаболізується. Можна використовувати для тривалої інфузії. Спричиняє біль у місці ін'єкції. Фоспропофол належить до проліків, введення менш болісне
Тіопентал	Швидкий початок дії (препарат здатний до кумуляції, через що фаза відновлення повільна), спричиняє синдром похмілля	Пригнічення серцево-судинної та дихальної систем	У більшості випадків замінений на пропофол. Спричиняє біль у місці ін'єкції. Ризик розвитку порфірії у сприйнятливих пацієнтів
Етомідат	Швидкий початок дії, доволі швидке відновлення	Збудження при індукції та у фазі відновлення. Пригнічення кіркової речовини надниркових залоз	Менший ступінь пригнічення серцево-судинної та дихальної систем порівняно з тіопенталом. Спричиняє біль у місці ін'єкції
Кетамін	Повільний початок дії, у фазі відновлення характерні ефекти післядії	Психотоміметичні ефекти після фази відновлення. Післяопераційна нудота, блювання, слинотеча. Підвищення внутрішньочерепного тиску	Спричиняє виражене знеболення з невираженим пригніченням дихання
Мідазолам	Більш повільний порівняно з іншими лікарськими засобами цієї групи	–	Спричиняє амнезію, анальгезія слабка. Мінімальне пригнічення серцево-судинної та дихальної систем

годин, оскільки препарат захоплюється жировою тканиною та метаболізується у печінці. Як наслідок, тіопентал спричиняє тривалий синдром похмілля. Метаболізм тіопенталу демонструє кінетику насичення (див. розд. 11). Тому високі дози препарату або повторне внутрішньовенне введення зумовлює більш тривалу анестезію, оскільки його концентрація у крові стабільно підвищується, завдяки тому, що тіопентал має кумульовальну дію, а метаболізм уповільнюється. З огляду на це, препарат не застосовують для фази підтримання анестезії (хірургічної анестезії), лише для індукції. Його все ще використовують при епілептичному статусі (див. розд. 46) або для зниження внутрішньочерепного тиску (у пацієнтів, які перебувають на штучній вентиляції легень).

Тіопентал зв'язується з альбуміном плазми крові (практично 85 % вмісту в крові зазвичай у зв'язаному стані). Частка зв'язаної фракції препарату зменшується при гіпотрофії, захворюваннях печінки та нирок, оскільки це впливає на здатність препарату зв'язуватися з альбуміном плазми крові; отже, доза препарату, потрібна для індукції наркозу, може бути значно меншою.

Якщо тіопентал – різко лужний розчин – буде випадково введений екстравазально (не у вену чи артерію), це може спричинити різкий біль, місцевий некроз тканин або гострий артеріальний спазм з розвитком гангрени.

Вплив тіопенталу на нервову систему дуже подібний до дії інгаляційних загальних анестетиків, хоча препарат має слабкий анальгетичний ефект, він може зумовлювати виражене пригнічення дихання навіть у дозі, що не здатна зняти рефлекторні реакції на біль. Також засіб має тривалий ефект післядії внаслідок повільного зниження концентрації у плазмі крові, це означає, що слабкість, загальмованість та деяке пригнічення дихання зберігаються протягом кількох годин.

Тіопентал, як і інші барбітурати, є індуктором різних ферментів печінки, включаючи ті, які беруть участь у синтезі гему, та може спровокувати напади порфірії у пацієнтів, які страждають на це генетичне захворювання.

## ЕТОМІДАТ

Етомідат отримав перевагу над тіопенталом через більший діапазон між дозою, що спричиняє анестезію, та дозою, що зумовлює пригнічення функцій серцево-судинної системи. Він метаболізується швидше, ніж тіопентал, і тому є менша імовірність тривалої післядії. Препарат рідше, ніж пропофол чи тіопентал, призводить до зниження артеріального тиску. Щодо інших ефектів, то етомідат дуже схожий на тіопентал, хоча мимовільні рухи під час індукції анестезії, післяопераційна нудота та блювання, біль у



місці ін'єкції залишаються проблемою при його застосуванні. Етомідат пригнічує синтез стероїдних гормонів наднирковими залозами, через що асоціюється з підвищеною летальністю серед критичних хворих. Застосування препарату бажано уникати у пацієнтів з ризиком розвитку надниркової недостатності, наприклад при сепсисі. Однак йому надають перевагу перед тіопенталом у пацієнтів з високим ризиком розвитку серцевої недостатності.

## ІНШІ НЕІНГАЛЯЦІЙНІ АНЕСТЕТИКИ

### КЕТАМІН

▼ **Кетамін** дуже схожий на **фенциклідин** як за хімічними, так і за фармакологічними характеристиками. Обидва засоби можуть використовуватися для розваги (як рекреаційні засоби) через виражений вплив на сенсорне сприйняття (див. розд. 49). Вважається, що обидва препарати діють шляхом блокування активації рецепторів NMDA (див. розд. 39). Вони спричиняють стан, подібний до загальної анестезії, та виражене знеболення, однак кетамін викликає менш виражену ейфорію та менше спотворює сенсорні відчуття, тому частіше застосовується для загальної анестезії. У менших дозах кетамін може застосовуватися як знеболювальний засіб (розд. 43) та для невідкладного лікування депресії (розд. 48).

У разі внутрішньовенного застосування кетамін діє повільніше (1–2 хв), ніж тіопентал, та зумовлює ефект, який називають «дисоціативна анестезія», при цьому розвивається виражена втрата сенсорних відчуттів, знеболення та амнезія без повної втрати свідомості. При індукції загальної анестезії та у фазу відновлення часто спостерігаються мимовільні рухи і своєрідні сенсорні переживання. Кетамін діє не просто як засіб, що пригнічує ЦНС, а ще і впливає на серцево-судинну та дихальну системи, і цей вплив істотно відрізняється від ефектів більшості анестетиків. Артеріальний тиск та частота серцевих скорочень зазвичай зростають, а дихальна функція, якщо застосовано ефективну анестезувальну дозу, не порушується. Це робить застосування препарату відносно безпечним за невідкладних ситуацій, нещасних випадків, в амбулаторних умовах, коли засіб можна вводити внутрішньом'язово та немає можливостей для внутрішньовенного застосування<sup>5</sup>. Однак кетамін, на відміну від інших неінгаляційних анестетиків, може підвищувати внутрішньочерепний тиск. Тому він протипоказаний пацієнтам з підвищеним внутрішньочерепним тиском та за наявності ризиків церебральної ішемії. Іншим основним недоліком кетаміну є те, що у фазі відновлення після загальної анестезії доволі часто можливі галюцинації, а іноді марення та ірраціональна поведінка. Ці ефекти післядії значно обмежують застосування кетаміну, однак вважається, що вони менш виражені у дітей<sup>6</sup>, і кетамін у поєднанні з бензодіазепінами досі іноді застосовується для проведення складних короткотривалих процедур у педіатрії.

<sup>5</sup> Колега-анестезіолог розповідає, як зіткнувся з аварією на автомагістралі, де більшість жертв була схована під масою спотвореного металу, але були достатньо доступні кінцівки, щоб зробити ін'єкцію кетаміну.

<sup>6</sup> Застереження: стверджується, що багато побічних ефектів у дітей менш виражені, можливо, тому що вони не можуть вербалізувати свій досвід. Свого часу під час кардіохірургічних втручань у новонароджених використовували лише міорелаксанти без анестезії. Немовлята не скаржилися на біль, але рівень катехоламінів у них був надзвичайно високим.

## Неінгаляційні (внутрішньовенні) анестезувальні засоби



- Найчастіше застосовуються для введення пацієнта у загальну анестезію (для індукції наркозу), після чого зазвичай вводять інгаляційний загальний анестетик. **Пропофол** також може використовуватися у фазі підтримки при хірургічних втручаннях.
- **Пропофол, тіопентад та етомідат** – препарати вибору; усі починають діяти у перші 20–30 с при внутрішньовенному введенні.
- **Пропофол:**
  - потужна дія;
  - швидкий початок та розподіл;
  - швидко метаболізується;
  - дуже швидко відновлення, обмежений кумулятивний ефект;
  - корисний у так званій одноступінній хірургії;
  - рідко виникають нудота та блювання;
  - ризик брадикардії;
  - при тривалому введенні у високих дозах може розвинути потенційно летальний «синдром інфузії пропофолу».
- **Тіопентал:**
  - барбітурат з надзвичайно високою жиророзчинністю;
  - швидка дія завдяки швидкому проникненню через гематоенцефалічний бар'єр; коротка тривалість (близько 5 хв), зумовлена перерозподілом, переважно у м'язову тканину;
  - знижує внутрішньочерепний тиск;
  - повільно метаболізується та здатний кумулювати у жировій тканині, тому при повторному введенні тривалість дії зростає;
  - вузький діапазон доз (незначне поширення терапевтичної дії) – між дозою, яка спричинює анестезію, та дозою, що здатна пригнічувати діяльність серцево-судинної системи;
  - є ризик пошкодження навколишніх тканин при випадковому введенні препарату позасудинно або в артерію;
  - може спровокувати напад порфірії у сприйнятливих людей (див. розд. 12).
- **Етомідат:**
  - дія, подібна до тіопенталу, але метаболізується швидше;
  - менший ризик розвитку кардіодепресії;
  - може зумовлювати мимовільні рухи у фазі індукції, висока ймовірність нудоти;
  - є ризик пригнічення кіркової речовини надниркових залоз.
- **Кетамін:**
  - аналог **фенциклідину** з подібними властивостями;
  - дія препарату відрізняється від дії інших препаратів, що, ймовірно, пов'язане з пригніченням рецепторів NMDA;
  - початок дії відносно повільний (1–2 хв);
  - потужна анальгезувальна дія;
  - спричиняє «дисоціативну» анестезію, за якої пацієнт може бути притомним, але розвиваються амнезія та втрата больової чутливості;
  - висока частота розвитку дисфорії, галюцинацій під час відновлення після загальної анестезії; переважно застосовується для нетривалих та нескладних процедур у дітей;
  - може підвищувати внутрішньочерепний тиск.



## МІДАЗОЛАМ

**Мідазолам**, бензодіазепін (див. розд. 45), має повільніший початок та завершення своєї дії порівняно з описаними вище загальними анестетиками, але, як і кетамін, зумовлює менше пригнічення дихання або серцево-судинної системи. Мідазолам (або **діазепам**) часто використовується для передопераційної підготовки як заспокійливий засіб і під час таких процедур, як ендоскопія, де повна анестезія не потрібна. Його можна вводити в комбінації з анальгетиком, таким як **альфентаніл**. У разі передозування для переривання дії препарату можна застосовувати **флумазеніл** (див. розд. 45).

## ІНГАЛЯЦІЙНІ АНЕСТЕТИКИ

Багато інгаляційних анестетиків, які доволі часто застосовувалися раніше, – ефір, хлороформ, трихлоретилен, циклопропан, метоксифлуран та енфлуран – у клінічній практиці сьогодні заміщені такими препаратами, як **ізофлуран**, **севофлуран** та **дезфлуран**, які мають поліпшені фармакокінетичні параметри, менш виражені побічні ефекти та не є легкозаймистими речовинами. Із давніших лікарських засобів досі застосовуються закис азоту (особливо в акушерській практиці) та лише зрідка **галотан**.

## ФАРМАКОКІНЕТИЧНІ АСПЕКТИ

Важливою характеристикою інгаляційного анестетика є швидкість, з якою концентрація в артеріальній крові, що визначає фармакологічний ефект у мозку, змінюється слідом за змінами парціального тиску препарату у вдихуваній газовій суміші. В ідеалі концентрація у крові має зумовлювати якомога швидшу дію, що дає змогу оперативно контролювати глибину анестезії. Зокрема, концентрація анестетика у крові має швидко знижуватися до субанестезувального рівня, як тільки припиняється його введення, щоб пацієнт прокинувся з мінімальною затримкою. Особливо небезпечним є тривалий напівкоматозний стан, за якого можлива блювота, а дихальні рефлексії слабкі або відсутні.

Легені – єдиний шлях, яким інгаляційні анестетики потрапляють і виводяться з організму. Для сучасних інгаляційних анестетиків біотрансформація в цілому відіграє незначну роль у тривалості їх дії. Інгаляційні анестетики – це малі жиророзчинні молекули, які легко проникають через альвеолярні мембрани. Тому визначальними є швидкість доставляння препарату в легені та вивільнення з легень (відповідно) через вдихуваний/видихуваний потік повітря та швидкість кровотоку, які і зумовлюють кінетичну поведінку анестетика. Основною причиною відмінності анестетиків за фармакокінетичними параметрами є їх відносна розчинність у крові та жировій тканині, що відрізняється для різних препаратів.

Основні визначальні фактори швидкості індукції та відновлення при застосуванні інгаляційних анестетиків такі:

- Властивості анестетика:
  - коефіцієнт розподілу кров : газ (тобто розчинність у крові);
  - коефіцієнт розподілу олія : газ (тобто розчинність у ліпідах).
- Фізіологічні фактори:
  - швидкість альвеолярної вентиляції;
  - серцевий викид.

## РОЗЧИННІСТЬ ІНГАЛЯЦІЙНИХ АНЕСТЕТИКІВ

З фізико-хімічного погляду інгаляційні анестетики можна вважати ідеальними газами: їх розчинність у різних середовищах виражається *коефіцієнтами розподілу*, що визначаються як відношення концентрації засобу в двох фазах за умов рівноваги.

*Коефіцієнт розподілу кров : газ* є основним фактором, який визначає швидкість початку дії та відновлення після інгаляційного анестетика, і чим нижчий коефіцієнт розподілу кров : газ, тим швидше відбувається індукція та відновлення (табл. 42.2). Це тому, що парціальний тиск газу в альвеолярному просторі визначає його концентрацію у крові. Чим нижчий коефіцієнт розподілу кров : газ, тим швидше парціальний тиск газу в альвеолярному просторі зрівнюється з парціальним тиском у вдихуваному повітрі (див. далі).

*Коефіцієнт розподілу олія : газ*, як маркер розчинності у ліпідах, визначає силу анестезувальної дії (як зазначалося вище), а також впливає на кінетику розподілу препарату в організмі, основним ефектом є те, що висока жиророзчинність, спричиняючи накопичення у жировій тканині, сповільнює відновлення після наркозу. Деякі значення коефіцієнтів розподілу кров : газ та олія : газ наведені у табл. 42.2.

## ІНДУКЦІЯ ТА ВІДНОВЛЕННЯ

Церебральний кровотік становить значну частину серцевого викиду (~15%), а гематоенцефалічний бар'єр вільно проникний для анестетиків, тому концентрація анестетика в головному мозку точно відповідає концентрації анестетика в артеріальній крові. Отже, кінетика перенесення анестетика між повітрям, що вдихається, і артеріальною кров'ю визначає кінетику фармакологічного ефекту.

Коли легкий анестетик вводиться вперше, початкові вдихи розчиняються у залишковому об'ємі газу в легенях, що приводить до зниження альвеолярного парціального тиску анестетика порівняно із вдихуваною газовою сумішшю. При наступних вдихах альвеолярний парціальний тиск зрівнюється. Для анестетика з низьким коефіцієнтом розподілу кров : газ абсорбція у кров буде повільнішою і при повторних вдихах парціальний тиск в альвеолярному просторі буде підвищуватися швидше, ніж у



Таблиця 42.2 Характеристики інгаляційних анестетиків

Лікарський засіб	Коефіцієнт розподілу		Мінімальна альвеолярна концентрація (% в/в)	Індукція/відновлення	Основні побічні ефекти та недоліки	Примітки
	Кров : газ	Олія : газ				
Закис азоту	0,5	1,4	100 <sup>a</sup>	Швидкі	Невелика кількість побічних ефектів Ризик розвитку анемії (при тривалому або повторному введенні) Накопичується у порожнинах із газом	Золотий стандарт анестезувальної/наркозної дії Мала сила анестезувальної дії перешкоджає застосуванню препарату як мононаркозу – зазвичай комбінують з іншими інгаляційними анестетиками
Ізофлуран	1,4	91	1,2	Середні	Невелика кількість побічних ефектів Можливий ризик розвитку коронарної ішемії у чутливих до цього пацієнтів	Має широке застосування, витісняє галотан
Дезфлуран	0,4	23	6,1	Швидкі	Подразнення дихальних шляхів, кашель, бронхоспазм	Широко використовують в одноденній хірургії через швидкі початок дії та відновлення (порівняно із закисом азоту)
Севофлуран	0,6	53	2,1	Швидкі	Про кілька повідомлялося. Теоретично може бути нефротоксичним через наявність у складі фтору	Подібний до дезфлурану
Галотан	2,4	220	0,8	Середні	Гіпотензія Серцеві аритмії Гепатотоксичність (при повторних уведеннях) Злоякісна гіпертермія (рідкісне ускладнення)	На сьогодні використовують рідко Метаболізується переважно до трифторацетату
Енфлуран	1,9	98	1,7	Середні	Ризик розвитку судом (низький) Злоякісна гіпертермія (рідкісне ускладнення)	Частота застосування значно знизилась Може спровокувати судоми
Ефір	12,0	65	1,9	Повільні	Подразнення дихальних шляхів Нудота та блювання Вибухонебезпечний	Нині застарілий препарат, застосовують, лише коли бракує сучасних засобів

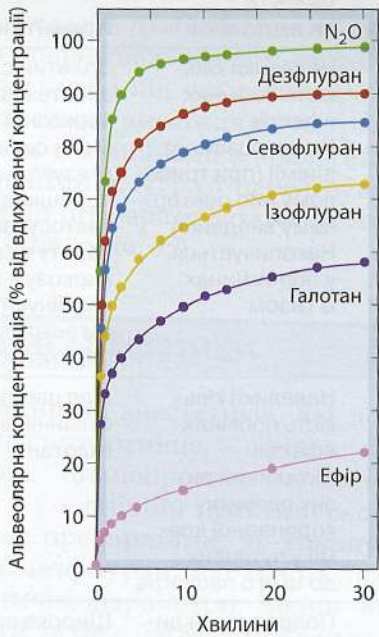
<sup>a</sup> Теоретичні значення вказані на основі даних експериментів за гіпербаричних умов

препарату з високим коефіцієнтом розподілу кров : газ. Таким чином, для досягнення рівноваги тисків потрібна менша кількість вдихів (тобто менше часу). Тому, всупереч інтуїтивним припущенням, чим нижча розчинність у крові, тим

швидше відбувається процес врівноваження. На рис. 42.3 показано, що для малорозчинного препарату **закису азоту** процес врівноваження відбувається набагато швидше, ніж для **ефіру**, який є високорозчинним.



▼ Швидкість всмоктування в кров може прискорюватися застосуванням леткого анестетика разом із закисом азоту. Швидкий рух закису з альвеол у кров



**Рис. 42.3** Швидкість врівноваження інгаляційних анестетиків в організмі людини. Криві показують концентрацію в альвеолах (яка практично точно відображає концентрацію в артеріях), що залежить від часу у фазі індукції. Початкова швидкість врівноваження відображає розчинність у крові. Є також повільна фаза врівноваження, найбільш виражена для препаратів, які високорозчинні у жирах (ефір і галотан) завдяки повільному переходу між кров'ю та жировою тканиною (див. рис. 42.4). (За: Yasuda, N., Lockhart, S.H., Eger, E.I. II et al., 1991. Comparison of kinetics of sevoflurane and isoflurane in humans. Anesth. Analg. 72, 316–324)

підвищуватиме концентрацію леткого анестетика в альвеолах, що, у свою чергу, стимулюватиме його рух у кров – це називається *ефектом концентрації*. Більше того, об'єм закису азоту, який переходить з альвеол у кров, замінюється вдихуваним газом, що прискорює доставку в альвеоли леткого анестетика та його всмоктування – так званий *ефект другого газу*.

Швидкість переміщення анестетика між кров'ю та тканинами також впливає на кінетику врівноваження. Рисунок 42.4 демонструє дуже просту модель циркуляції у вигляді двох камер. Жирова тканина має низьку швидкість кровотоку, однак високу здатність захоплення анестетиків та становить близько 20 % об'єму організму людини без ознак ожиріння. Тому для такого препарату, як **галотан**, який приблизно в 100 разів краще розчиняється в жирі, ніж у воді, його кількість у жировій тканині після повного врівноваження становитиме приблизно 95 % від загальної кількості в організмі. Через низький приплив крові до жирової тканини препарату потрібно багато годин, щоб проникнути в жировий прошарок і вивільнитися з нього, що призводить до вираженої повільної фази врівноваження після швидкої фази, пов'язаної з обміном кров : газ (див. рис. 42.3). Чим більш жиророзчинний анестетик та чим більша маса тіла пацієнта, тим вираженішою стає ця фаза і відповідно фаза відновлення буде також відкладеною.

З фізіологічних факторів, що впливають на швидкість врівноваження інгаляційних анестетиків, найважливішою є альвеолярна вентиляція. Чим більший хвилинний об'єм (частота дихання × дихальний об'єм), тим швидше відбувається врівноваження, особливо для препаратів, які мають високі коефіцієнти розподілу кров : газ. Таким чином, препарати, що пригнічують дихання, такі як **морфін** (див. розд. 43), можуть уповільнити відновлення після анесте-



**Рис. 42.4** Фактори, які впливають на швидкість врівноваження інгаляційних анестетиків в організмі. Організм представлений у вигляді двох камер. Нежирові тканини, включаючи головний мозок, мають інтенсивний кровотік та низький коефіцієнт розподілу анестетиків, тому концентрація дуже швидко врівноважується із концентрацією у крові. Для жирової тканини характерний дуже низький кровотік і великий коефіцієнт розподілу, тому концентрація інгаляційних анестетиків врівноважується повільно. Жирова тканина є резервуаром для лікарського засобу у фазі відновлення



зії. Вплив змін серцевого викиду на швидкість врівноваження є більш складним. Знижуючи альвеолярну перфузію, зменшення серцевого викиду зменшує альвеолярну перфузію анестетика, і в такий спосіб прискорює фазу індукції, але це частково компенсується зменшенням мозкового кровотоку, що уповільнює доставку в мозок.

Фаза відновлення після загальної анестезії включає ті самі процеси, що і фаза індукції, але у зворотному порядку: швидка фаза відновлення супроводжується повільною післядією, тобто синдромом похмілля. Через ці кінетичні параметри пошук поліпшених та удосконалених інгаляційних анестетиків сфокусувався на препаратах з низькою розчинністю у крові та тканинах. Нові лікарські засоби, що виявляють кінетичні параметри, подібні до параметрів закису азоту, але мають вищу силу анестезувальної дії, включно з **севофлураном** та **дезфлураном** (див. табл. 42.2 та рис. 42.3).

### МЕТАБОЛІЗМ ТА ТОКСИЧНІСТЬ

Біотрансформація, хоча і не має значення як кількісний шлях елімінації інгаляційних анестетиків, може бути шляхом утворення токсичних метаболітів (розд. 58)<sup>7</sup>. Це основна причина, чому засоби, які сьогодні більше не застосовуються та вважаються застарілими, такі як хлороформ, метоксифлуран та галотан, були заміщені менш токсичними альтернативними лікарськими засобами, які описано далі.

*Злоякісна гіпертермія* – небезпечна, однак рідкісна генетичнодетермінована *ідіосинкразія*, реакція (див. розд. 58), спричинена гіперпродукуванням тепла скелетними м'язами внаслідок надмірного вивільнення іонів  $Ca^{2+}$  із саркоплазматичного ретикулула. М'язова контрактура, розвиток ацидозу, посилений метаболізм призводять до різкого підвищення температури, яке може стати фатальним, якщо не почати вчасно лікування. Основні фактори розвитку реакції – галогеновані анестетики та деполяризувальні міорелаксанти (нервово-м'язові блокатори) (див. розд. 14). Сприйнятливість до виникнення такої побічної дії має генетичне підґрунтя та пов'язана з мутацією гена, що кодує р'анодинові рецептори, які контролюють вивільнення  $Ca^{2+}$  із саркоплазматичного ретикулула (розд. 4). Злоякісна гіпертермія лікується введенням **дантролену**, міорелаксantu, що блокує кальцієві канали.

### ОКРЕМІ ІНГАЛЯЦІЙНІ АНЕСТЕТИКИ

Основні інгаляційні анестетики, які сьогодні застосовуються у розвинутих країнах, – це **ізофлуран**, **дезфлуран** та **севофлуран**, іноді у

<sup>7</sup> Проблема токсичності низьких концентрацій анестетиків, які протягом тривалого часу вдихаються персоналом операційної, свого часу викликала значне занепокоєння. Нині вживають суворих заходів, щоб мінімізувати потрапляння анестетиків у повітря операційних.

### Фармакокінетичні властивості інгаляційних анестетиків



- Швидкі фази індукції та відновлення – важливі властивості інгаляційних анестетиків, які забезпечують гнучкість контролю глибини анестезії.
- Швидкість індукції та відновлення визначаються двома показниками: розчинністю у крові (коефіцієнт розподілу кров : газ) та розчинністю у ліпідах (жиророзчинність).
- Лікарські засоби із низьким коефіцієнтом розподілу кров : газ спричиняють швидку індукцію та відновлення (наприклад, **закис азоту**, **дезфлуран**); препарати з високим коефіцієнтом розподілу кров : газ характеризуються повільними фазами індукції та відновлення.
- Загальні анестетики із високою жиророзчинністю повільно накопичуються у жировій тканині та можуть зумовлювати тривалий синдром похмілля, у разі тривалих хірургічних втручань.
- Деякі галогеновані анестетики (особливо **галотан** та **метоксифлуран**) біотрансформуються. Це не важливо з погляду тривалості їх дії, однак відіграє істотну роль у розвитку токсичних проявів (наприклад, нефротоксичні прояви **метоксифлурану** обумовлені біотрансформацією препарату з утворенням фтору – цей засіб уже не застосовується).

комбінації із **закисом азоту**. З огляду на відносно швидкий початок дії та приємний запах **севофлуран** застосовується самостійно для індукції загальної анестезії за певних умов, наприклад у педіатрії, або для пацієнтів, яких лякає перспектива встановлення венозної канюлі. **Ксенон** – інертний газ, загальноанестезувальні властивості якого були виявлені багато років тому, знову повертається у клінічну практику – не дивно як для інертного газу – з огляду на відсутність токсичності, однак значними його недоліками є низька анестезувальна дія та висока вартість. Препарат виявляє нейропротекторну активність при неонатальній гіпоксії (див. розд. 41).

### ІЗОФЛУРАН, ДЕЗФЛУРАН, СЕВОФЛУРАН, ЕНФЛУРАН ТА ГАЛОТАН

Сьогодні **ізофлуран** – один з найчастіше застосовуваних легких анестетиків. Препарат повільно метаболізується, не зумовлює судом, як **енфлуран**. Може спричинити гіпотензію та є потужним коронарним вазодилататором. Як не парадоксально, але саме ця властивість дає змогу **ізофлурану** посилювати ішемію міокарда за допомогою феномену «обкрадання» (див. розд. 22).

**Дезфлуран** за хімічною будовою подібний до **ізофлурану**, але через нижчу розчинність у кро-



ві та жири досягнення глибини анестезії та фаза відновлення відбуваються швидше. Завдяки цій властивості препарат як анестетик часто застосовують у пацієнтів з ожирінням при баріартричній хірургії та втручаннях одноденної хірургії. Він незначно метаболізується. Менш ефективний порівняно з препаратами, описаними раніше. У концентрації, достатній для індукції наркозу (близько 10 %), дезфлуран спричиняє певне подразнення дихальних шляхів, що може призвести до появи кашлю та бронхоспазму. Швидке зростання глибини анестезії під впливом препарату може бути пов'язане з активацією симпатичної системи, що небажано для пацієнтів з ішемічною хворобою серця.

**Севофлуран** нагадує дезфлуран, але більш потужний, ступінь подразнення дихальних шляхів менший. Частково (близько 30 %) метаболізується з утворенням фтору у кількостях, які визначаються у крові, однак, схоже, недостатньо високих, щоб зумовлювати токсичні прояви.

**Енфлуран** має середню швидкість індукції анестезії, однак мало використовується сьогодні. Препарат був створений як альтернатива метоксифлурану. Може спровокувати судому як при індукції наркозу, так і у фазі відновлення, особливо у пацієнтів з епілепсією. У зв'язку з цим цікаво, що споріднена речовина, фторозаміщений гексафторофтористий діетиловий ефір, є потужним конвульсантом (препарат, що спричиняє судому), хоча механізм розвитку судом не ясний.

**Галотан** був важливим препаратом у процесі розробки легких інгаляційних анестетиків, однак сьогодні його використання значно зменшилося на користь ізофлурану з огляду на ймовірність накопичення його токсичних метаболітів. Галотан виявляє виражену релаксацію міометрія, що може спричинити післяпологову кровотечу. Ця властивість значно обмежує його застосування в акушерській практиці.

## ЗАКИС АЗОТУ

Закис азоту ( $N_2O$ , не плутати з оксидом азоту,  $NO$ ) – це газ без запаху, який має багато переваг як загальний анестетик. Для нього характерний швидкий початок дії завдяки низькому коефіцієнту розподілу кров : газ (див. табл. 42.2), це ефективний анальгетик у концентрації, занадто низькій, щоб спричинити втрату свідомості. Сила анестезувальної дії препарату незначна. Він застосовується у суміші 50 : 50 з  $O_2$ , щоб зменшити біль при пологах. Препарат ніколи не можна застосовувати як 100 % газ для вдихання, оскільки пацієнтам необхідно дихати киснем! Навіть у 80 % концентрації у суміші для вдихання закис азоту не спричиняє розвитку хірургічної стадії наркозу. Тому засіб не використовують самостійно як загальний анестетик, а лише (як 70 % закису азоту в суміші з киснем) як доповнення до легких анестетиків для прискорення індукції наркозу – див. опис ефекту другого газу (с. 70).

## Окремі інгаляційні анестетики



- Основні лікарські засоби, які застосовують у розвинених країнах, – **ізофлуран, дезфлуран, севофлуран**, іноді у комбінації із **закисом азоту**.
- Злоякісна гіпертермія – рідкісна, однак надзвичайно небезпечна побічна дія інгаляційних анестетиків.
- **Закис азоту:**
  - слабка сила анестезувальної дії, тому має комбінуватися з іншими загальними анестетиками;
  - швидкі індукція та відновлення;
  - спричиняє виражене знеболення;
  - при тривалому введенні – ризик пригнічення кістковомозкового кровотворення;
  - накопичується в порожнинах тіла із газом.
- **Ізофлуран:**
  - подібний до **енфлурану**, однак не чинить епілептогенної дії;
  - може спровокувати ішемію міокарда в пацієнтів з коронарними хворобами;
  - подразнює дихальні шляхи.
- **Дезфлуран:**
  - подібний до **ізофлурану**, однак індукція та відновлення швидші;
  - подразнює дихальні шляхи, тому може спричинити кашель та ларингоспазм;
  - використовують в одноденній хірургії.
- **Севофлуран:**
  - подібний до **дезфлурану**, однак не спричиняє подразнення дихальних шляхів

У процесі відновлення після анестезії, спричиненої закисом азоту, перенесення газу з крові в альвеоли може бути достатнім для зменшення альвеолярного парціального тиску шляхом розведення кисню та призводити до транзиторної гіпоксії (відомої як *дифузійна гіпоксія*). Це особливо важливо для пацієнтів із захворюваннями дихальної системи.

Закис азоту має тенденцію проникати в порожнини тіла з газом, спричиняючи їх розширення. Це може бути небезпечним за наявності пневмотораксу або повітряного ембола в судині чи в разі непрохідності кишки.

Нетривале застосування закису азоту не призводить до токсичних ефектів. Однак при тривалому введенні (понад 6 год) препарат зумовлює інактивацію метіонін-синтази, ферменту, необхідного для синтезу ДНК та білка, що спричиняє міелосупресію з розвитком анемії та лейкопенії, тому варто уникати застосування закису азоту в пацієнтів з  $V_{12}$ -дефіцитною анемією. Пригнічення кісткового мозку не розвивається в разі короткочасного застосування закису азоту, однак тривалого або повторного його введення (наприклад, при інтермітивному больовому синдромі як при серпоподібно-клітинній анемії) слід уникати. Цій небезпеці піддаються «нюхачі» закису азоту.



## ЗБАЛАНСОВАНА АНЕСТЕЗІЯ

Лише за нескладних та короткочасних хірургічних втручань можливе монозастосування анестетика. При складних хірургічних операціях у різний час протягом усієї процедури вводиться велика кількість різних лікарських засобів. Це можуть бути седативні засоби або анксиолітики для премедикації (наприклад бензодіазепіни, див. розд. 45), внутрішньовенний анестетик для швидкої індукції наркозу (наприклад **пропофол**), периоперативне призначення опіоїдних анальгетиків (наприклад **алфентаніл** або **реміфентаніл**, див. розд. 43), інгаляційний анестетик для підтримки стадії хірургічного наркозу (наприклад **закис азоту** або **ізофлуран**), міорелаксанти (наприклад **векуроній**, див. розд. 14), якщо є доступ до черевної порожнини – протиблювотний лікарський засіб (наприклад **ондасетрон**, див. розд. 31) та М-холіноблокатор для попередження чи лікування брадикардії або для зменшення бронхоспазму та секреції слинних залоз (наприклад **атропін** або **глікопіролат**, див. розд. 14). Ближче до закінчення процедури антихолінергічний засіб (наприклад **неостигмін**, див. розд. 14), препарат для припинення нервово-м'язової блокади (**сугаммадекс**, може використовуватися як антидот, як моноклональне антитіло він зв'язується та інактивує стероїдні міорелаксанти) та анальгетик для післяопераційного знеболення (наприклад опіоїдний анальгетик, як **морфін**, та/або нестероїдний протизапальний засіб, див. розд. 43). Застосування такої комбінації лікарських засобів забезпечує набагато швидшу індукцію та відновлення після наркозу, дає змогу уникнути тривалих (та потенційно небезпечних) періодів напівсвідомості, забезпечує адекватне

## Клінічне застосування загальних анестетиків



- Показання до застосування *внутрішньовенних анестетиків*:
  - індукція анестезії (наприклад **пропофол** або **тіопентал**);
  - підтримання та забезпечення анестезії під час хірургічного втручання (повна внутрішньовенна анестезія, наприклад **пропофол**, часом у комбінації з міорелаксантами).
- *Інгаляційні анестетики* (гази або леткі рідини) застосовують для підтримання анестезії. Зверніть увагу:
  - леткі анестетики (наприклад **ізофлуран**, **севофлуран**) вводять у суміші з повітрям, киснем або з сумішшю кисень–закис азоту як газами-переносниками;
  - **закис азоту** завжди потрібно вводити разом із киснем;
  - через виражену гепатотоксичність **галотан** сьогодні витіснений новим летким інгаляційним анестетиком **ізофлураном**;
  - усі інгаляційні анестетики можуть спричинити *злякисну гіпертермію*.

знеболення та міорелаксацію, що дає можливість провести хірургічне втручання з меншою ймовірністю розвитку пригнічення серцево-судинної та дихальної систем.

Низькі дози загальних анестетиків можуть використовуватися для седації у випадках, коли місцевий анальгетик (розд. 44), який вводиться інтратекально, застосовується для забезпечення знеболення та релаксації при проведенні хірургічних втручань на нижній частині тіла.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ТА РЕКОМЕНДОВАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

Aitkenhead, A.R., Moppett, I., Thompson, J., 2013. Smith & Aitkenhead's Textbook of Anaesthesia, sixth ed. Churchill Livingstone/Elsevier, Edinburgh. (Основний підручник з анестезіології.)  
 Antkowiak, B., Rudolph, U., 2016. New insights in the systemic and molecular underpinnings of general anesthetic actions mediated by  $\gamma$ -aminobutyric acid A receptors. Cur. Opin. In: Anaesth, vol. 29. pp. 447–453. (Корисне оновлення щодо взаємодії загальних анестетиків з рецепторами ГАМК<sub>A</sub>.)

Bayliss, D.A., Barrett, P.Q., 2008. Emerging roles for two-pore-domain potassium channels and their potential therapeutic impact. Trends Pharmacol. Sci. 29, 566–575.  
 Franks, N.P., 2008. General anaesthesia: from molecular targets to neuronal pathways of sleep and arousal. Nat. Rev. Neurosci. 9, 370–386. (Детальне обговорення дії загальних анестетиків на специфічні іонні канали.)  
 Schüttler, J., Schwilden, H., 2008. Modern anesthetics. Handb. Exp. Pharmacol. 182. (Повний огляд від різних авторів механізмів дії загальних анестетиків.)



# Місцеві анестетики та інші препарати, які впливають на натрієві канали

## СТИСЛИЙ ВИКЛАД РОЗДІЛУ

Як зазначено в розд. 4, властивість електрично збуджуватися дає змогу мембранам нервових і м'язових клітин генерувати і поширювати потенціали дії, необхідні для взаємодії в нервовій системі та для ініціації механічної активності в по-смугованих м'язах. Виникнення потенціалу дії залежить від потенціалзалежних натрієвих каналів, які тимчасово відкриваються при деполяризації мембрани. У цьому розділі ми розглядаємо місцеві анестетики, які діють в основному шляхом блокади натрієвих каналів, і коротко згадуємо про інші препарати, що впливають на функцію натрієвих каналів.

Загалом є два способи, за допомогою яких може бути змінена функція каналу, а саме його блокада чи модифікація роботи. Блокада натрієвих каналів приводить до зниження збудливості. Водночас є такі типи препаратів, які або сприяють відкриттю каналу і тим самим підвищують збудливість, або гальмують їх відкриття, зменшуючи її.

## МІСЦЕВІ АНЕСТЕТИКИ

Багато лікарських препаратів у високих концентраціях здатні блокувати потенціалзалежні натрієві канали та інгібувати генерацію потенціалу дії, проте лише місцеві анестетики, а також деякі протиепілептичні та знеболювальні засоби (див. розд. 43 і 46) й антиаритмічні препарати I класу (див. розд. 22) застосовуються для отримання цього ефекту.

### ІСТОРІЯ

Протягом тисячоліть південноамериканські індіанці жували листя коки, використовуючи її психотропний ефект (див. розд. 49) і знаючи про ефект оніміння рота та язика при її вживанні. Проте **кокаїн** у чистому вигляді виділили лише в 1860 р. та запропонували як місцевий анестетик для хірургічних процедур. Зигмунд Фрейд, який безуспішно намагався скористатися його «психоенергетичною» силою, дав трохи кокаїну своєму віденському другові-офтальмологу Карлу Коллеру, який у 1884 р. повідомив, що зворотна термінальна анестезія рогівки може бути досягнута шляхом закапування розчину кокаїну в око. Ідея швидко набула поширення, і за кілька років кокаїнову анестезію було введено в стоматологію та загальну хірургію. Синтетичний замітник **прокаїн** відкрили в 1905 р., а багато інших ане-

стезувальних сполук місцевої дії було розроблено пізніше.

## ХІМІЧНІ АСПЕКТИ

Молекула місцевого анестетика складається з ароматичної групи, з'єднаної ефірним або амідним зв'язком з бічним ланцюгом основного аміну (рис. 44.1). Місцеві анестетики є слабкими основами зі значенням  $pK_a$  (константа кислотної дисоціації) в діапазоні 8–9. Відповідно вони головним чином, хоча і не повністю, іонізуються при фізіологічному рН (див. розд. 9 для пояснення того, як рН впливає на іонізацію слабких основ). Це відіграє важливу роль у їх здатності проникати через оболонку нерва та мембрану аксона. Четвертинні похідні, такі як QX-314, є повністю іонізованими незалежно від рН, але неефективними як місцеві анестетики. Проте вони мають важливе експериментальне застосування. **Бензокаїн** є атипичним місцевим анестетиком і не має основної групи.

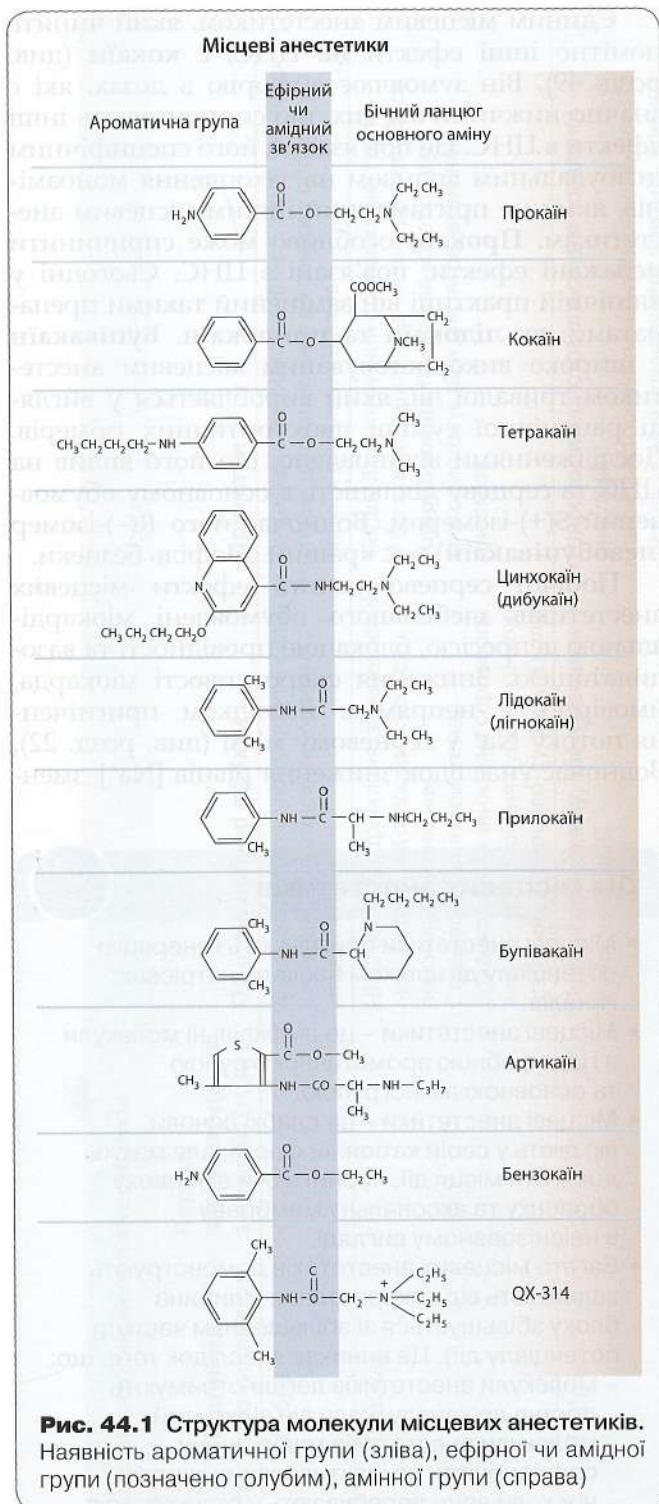
Наявність ефірного або амідного зв'язку в молекулах місцевих анестетиків є важливою з огляду на його схильність до метаболічного гідролізу. Складні ефіри досить швидко інактивуються в плазмі й тканинах (переважно печінці) неспецифічними естеразами. Водночас амідні є стабільнішими і зазвичай мають більший період напіввиведення з плазми.

## МЕХАНІЗМ ДІЇ

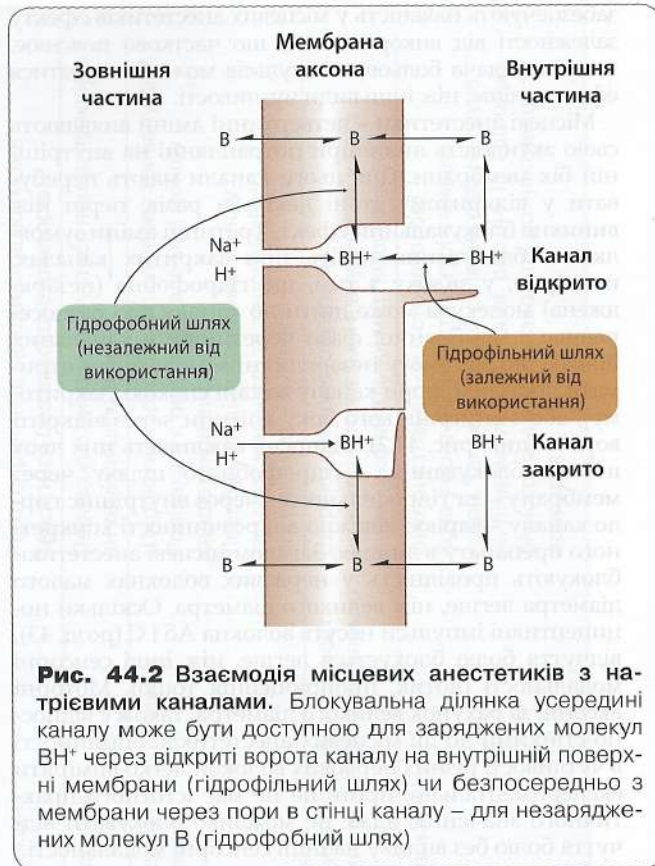
Місцеві анестетики блокують генерацію та поширення потенціалів дії, запобігаючи потенціалзалежному підвищенню провідності для  $Na^+$  (див. розд. 4 та Strichartz & Ritchie, 1987; Hille, 2001). У низьких концентраціях вони зменшують швидкість зростання потенціалу дії, підвищуючи його тривалість, і збільшують рефрактерний період, тим самим зменшуючи частоту імпульсів. У більших концентраціях вони запобігають генерації потенціалів дії. Хоча доступні сьогодні місцеві анестетики зазвичай не виявляють селективності щодо підтипів натрієвих каналів, їх ефективність є різною (див. розд. 4). Вони блокують канали шляхом фізичного закупорювання трансмембранних пор, взаємодіючи з різними амінокислотними залишками S6 трансмембранного спірального домену протеїнового каналу (див.: Catterall & Swanson, 2015).

▼ Місцевоанестезувальна активність є сильно залежною від рН середовища. Вона збільшується при





лужному позаклітинному рН (тобто коли частка іонізованих молекул низька) і знижується при кислотному рН. Це пов'язано з тим, що сполука повинна проникнути через нервову оболонку та мембрану аксона, щоб досягнути внутрішньої частини натрієвого каналу (місця зв'язування місцевого анестетика). Оскільки іонізована форма є мембранонепроникною, при кислотному рН проникнення місцевого анестетика всередину дуже повільне. Потрапляючи в аксон, молекули місцевого анестетика іонізуються, зв'язуються з відповідною ділянкою каналу і блокують її (рис. 44.2). Водночас неіонізована форма виявляє слабку канал-блокувальну активність. Ця рН-залежність є клінічно важливою, оскільки за умов



запалення позаклітинна рідина тканин стає відносно кислою, що певною мірою робить такі тканини стійкими до місцевих анестетиків.

У результаті подальшого аналізу місцевоанестезувальної дії (див.: Strichartz & Ritchie, 1987) було з'ясовано, що багато препаратів виявляють властивість залежності від використання блоку натрієвих каналів, а також певною мірою впливають на регуляцію роботи каналів. Залежність від використання означає, що чим більше каналів відкрито, тим сильнішим стає блок. Це є визначальною особливістю дії багатьох антиаритмічних препаратів I класу (розд. 22) та протипілетичних засобів (розд. 46) і пов'язано з тим, що молекула-блокатор набагато легше надходить у канал, коли він відкритий, ніж коли закритий. Більш того, для місцевих анестетиків, які швидко вивільнюються з каналу, блокування відбувається лише за умов генерації високочастотних потенціалів дії, коли час між ними є занадто коротким, щоб відбулася дисоціація препарату з каналом. Канал може перебувати у трьох функціональних станах: спокою, бути відкритим чи інактивованим (див. розд. 4). Багато місцевих анестетиків найсильніше зв'язуються з каналами в інактивованому стані. Отже, за будь-якого мембранного потенціалу рівновага між каналами – чи у стані спокою, чи інактивованому стані – за наявності місцевого анестетика буде змінена на користь інактивованого стану. Цей фактор сприяє загальному блокувальному ефекту за рахунок зменшення кількості доступних для відкриття каналів та продовження рефрактерного періоду після потенціалу дії. Проходження низькі потенціалів дії, наприклад у відповідь на больовий подразник, змушує канали циклічно змінювати свій стан, а саме бути відкритими чи інактивованими. Цікаво, що зв'язування місцевого анестетика з каналами з великою ймовірністю відбувається саме у цих станах, а не у стані спокою. Отже, обидва механізми



забезпечують наявність у місцевих анестетиків ефекту залежності від використання, що частково пояснює, чому передача больових імпульсів може блокуватися ефективніше, ніж інші види чутливості.

Місцеві анестетики – четвертинні аміни виявляють свою активність лише при потраплянні на внутрішній бік мембрани. Для цього канали мають перебувати у відкритому стані декілька разів, перш ніж виникне блокувальний ефект. Третинні аміни зумовлюють блокування навіть при закритих каналах, ймовірно, у зв'язку з тим, що гідрофобна (незаряджена) молекула може дійти до каналу або безпосередньо з мембранної фази через пори в каналних білках, що дає змогу незарядженим молекулам отримати доступ до пори каналу в стані спокою (закритому), або з внутрішнього боку клітини через відкриті ворота (див. рис. 44.2). Відносна важливість цих двох шляхів блокування – гідрофобного шляху через мембрану – та гідрофільного – через внутрішнє гирло каналу – варіює залежно від розчинності конкретного препарату в ліпідах. Загалом місцеві анестетики блокують провідність у нервових волокнах малого діаметра легше, ніж великого діаметра. Оскільки ноцицептивні імпульси несуть волокна А $\beta$  і С (розд. 43), відчуття болю блокується легше, ніж інші сенсорні модальності (дотик, пропріоцепція тощо). Моторні аксони, за рахунок великого діаметра, також є відносно стійкими до дії місцевих анестетиків. Відмінності в чутливості різних нервових волокон легко виміряти експериментально, проте це не має істотного практичного значення, адже не можливо блокувати відчуття болю без впливу на інші сенсорні модальності.

Як власне і випливає з назви, місцеві анестетики в основному використовуються для здійснення локальної нервової блокади. У низьких концентраціях вони також здатні пригнічувати розряди спонтанних потенціалів дії в сенсорних нейронах, які виникають при нейропатичному болю. Властивості окремих місцевоанестезувальних препаратів узагальнено в табл. 44.1.

#### НЕБАЖАНІ ЕФЕКТИ

Під час клінічного застосування основні небажані ефекти місцевих анестетиків проявляються через їх здатність впливати на центральну нервову та серцево-судинну системи (див. табл. 44.1). Хоча їх дія на міокард може бути корисною з погляду лікування серцевих аритмій (див. розд. 22), зазвичай місцеві анестетики вводяться так, щоб мінімізувати системні ефекти, однак у підсумку вони все ж таки реабсорбуються з тканин у системний кровообіг. Крім цього, місцеві анестетики також можуть помилково вводиться у вени або артерії.

Більшість місцевих анестетиків чинять на ЦНС як пригнічувальний, так і стимулювальний вплив. Пригнічення переважно спостерігається за низьких рівнів у плазмі крові, у той час як стимуляція характерна для вищих концентрацій і виявляється збудженням, тремором, а іноді судорогами. Ці явища супроводжуються суб'єктивними ефектами, які варіюють від сплутаності свідомості до крайнього збудження. Подальше збільшення дози місцевого анестетика призводить до глибокої депресії ЦНС та смерті пацієнта внаслідок пригнічення дихання.

Єдиним місцевим анестетиком, який чинить помітно інші ефекти на ЦНС, є **кокаїн** (див. розд. 49). Він зумовлює ейфорію в дозах, які є значно нижчими від тих, що спричиняють інші ефекти в ЦНС. Це пов'язано з його специфічним інгібувальним впливом на захоплення моноамінів, який не притаманний іншим місцевим анестетикам. **Прокаїн** особливо може спричинити небажані ефекти, пов'язані з ЦНС. Сьогодні у клінічній практиці він замінений такими препаратами, як **лідокаїн** та **прилокаїн**. **Бупівакаїн** є широко використовуваним місцевим анестетиком тривалої дії, який виробляється у вигляді рацемічної суміші двох оптичних ізомерів. Дослідженнями встановлено, що його вплив на ЦНС та серцеву діяльність в основному обумовлений S(+)-ізомером. Водночас його R(-)-ізомер (**левобупівакаїн**) має кращий профіль безпеки.

Побічні серцево-судинні ефекти місцевих анестетиків здебільшого обумовлені міокардіальною депресією, блокадою провідності та вазодилатацією. Зниження скоротливості міокарда, ймовірно, є непрямим наслідком пригнічення потоку Na<sup>+</sup> у серцевому м'язі (див. розд. 22). Водночас унаслідок зниження рівнів [Na<sup>+</sup>]<sub>i</sub> змен-

#### Дія місцевих анестетиків



- Місцеві анестетики пригнічують генерацію потенціалу дії шляхом блокади натрієвих каналів.
- Місцеві анестетики – це амфифільні молекули з гідрофобною ароматичною групою та основною аміногрупою.
- Місцеві анестетики – це слабкі основи, які діють у своїй катіонній формі, але мають досягати місця дії, проникаючи в нервову оболонку та аксональну мембрану в неіонізованому вигляді.
- Багато місцевих анестетиків демонструють залежність від використання (глибина блоку збільшується зі збільшенням частоти потенціалу дії). Це виникає внаслідок того, що:
  - молекули анестетиків легше отримують доступ до каналу, коли він відкритий;
  - молекули анестетиків мають вищу спорідненість до інактивованих каналів, ніж коли вони перебувають у стані спокою.
- Залежність від використання головним чином важлива для антиаритмічних та протиепілептичних ефектів блокаторів натрієвих каналів.
- Місцеві анестетики блокують провідність у периферійних нервах у такому порядку: малі мієлінізовані аксони, немієлінізовані аксони, великі мієлінізовані аксони. Таким чином спочатку блокується ноцицептивна та симпатична передача.
- Блокада натрієвих каналів у серцевому м'язі та нейронах центральної нервової системи використовується у терапії серцевих аритмій (розд. 22) та епілепсії (розд. 46).



Таблиця 44.1 Фармакологічні властивості місцевих анестетиків

Препарат	Початок дії	Тривалість	Тканинна проникливість	Період напіввиведення з плазми (год)	Основні побічні ефекти	Примітки
Кокаїн	Помірно повільний	Середня	Добра	~1	Кардіоваскулярні і психотропні ефекти пов'язані з блокадою захоплення моноамінів	Дуже рідко використовується, лише у вигляді спрею для нанесення на слизову оболонку верхніх дихальних шляхів
Прокаїн	Помірно повільний	Коротка	Слабка	< 1	ЦНС: неспокій, треміння, занепокоєння, іноді судороги, які супроводжуються пригніченням дихання. Серцево-судинна система: брадикардія та зниження серцевого викиду; розширення судин, яке може спричинити серцево-судинний колапс	Перший синтетичний препарат цієї групи у багатьох країнах уже не використовується <b>Хлоропрокаїн</b> також має коротку дію і використовується для інтраофтальмічної анестезії
Лідокаїн (лігнокаїн)	Швидкий	Середня	Добра	~2	Подібні до прокаїну, але з меншим впливом на ЦНС	Широко використовується для локальної анестезії Також застосовується внутрішньовенно для лікування шлуночкових аритмій, але не є препаратом першого вибору (розд. 22)
Мепівакаїн	Швидкий	Середня	Добра	~2	Подібні до прокаїну	Рідко спричиняє вазодилатацію (може вводитися без вазоконстрикторів)
Тетракаїн (аметокаїн)	Дуже повільний	Довга	Помірна	~1	Подібні до лідокаїну	Переважно використовується перед пункцією чи канюляцією вен
Булівакаїн	Повільний	Довга	Помірна	~2	Подібні до лідокаїну, але більша кардіотоксичність	Широко використовується через тривалу дію. Ропівакаїн є подібним, але має меншу кардіотоксичність Левобулівакаїн спричиняє меншу кардіотоксичність та депресію ЦНС, ніж рацемат – булівакаїн
Прилокаїн	Середній	Середня	Помірна	~2	Немає вазодилаторної активності Може спричинити метгемоглобінемію	Широко використовується; не використовується в акушерстві через ризик неонатальної метгемоглобінемії
Артикаїн	Швидкий	Коротка	Добра	~0,5	Подібні до лідокаїну	Використовується в стоматології Хоча у його хімічній структурі є амідна група, також наявна й складна ефірна група на бічному ланцюзі (див. рис. 44.1). Гідроліз бічного ланцюга призводить до інактивації препарату



шуються внутрішньоклітинні запаси  $\text{Ca}^{2+}$  (див. розд. 4), і це зменшує силу міокардіального скорочення. Порушення атріовентрикулярної провідності може призвести до часткової або повної АВ-блокади серця, а також до інших видів аритмій. **Ропівакаїн** має меншу кардіотоксичність, ніж бупівакаїн.

Розширення судин, зазвичай артеріол, частково зумовлене прямим впливом на гладкі м'язи судин, а частково – гальмуванням симпатичної нервової системи. Це призводить до зниження артеріального тиску, яке може бути раптовим та життєвонебезпечним. Кокаїн є винятком щодо серцево-судинних ефектів через його здатність інгібувати зворотне захоплення норадреналіну (див. розд. 15). Внаслідок цього він посилює симпатичну активність, що спричиняє тахікардію, збільшення серцевого викиду, звуження судин і підвищення артеріального тиску.

Реакції гіперчутливості, які іноді виникають при введенні місцевих анестетиків, проявляються зазвичай у формі алергійного дерматиту і значно рідше у формі гострої анафілактичної реакції. Інші небажані ефекти, характерні для деяких препаратів, включають подразнення слизової оболонки (кокаїн) та метгемоглобінемію (яка виникає внаслідок використання великих доз прилокаїну і продукування ним токсичного метаболіту).

### ФАРМАКОКІНЕТИЧНІ АСПЕКТИ

Місцеві анестетики значною мірою різняться між собою швидкістю проникнення в тканини, що впливає на швидкість, з якою вони блокують нервову провідність при введенні в тканини, а також на початок анестезувальної дії та відновлення після анестезії (див. табл. 44.1; див.: Becker & Reed, 2012). Це також впливає на їх придатність як поверхневих анестетиків для нанесення на слизові оболонки.

Більшість місцевих анестетиків з групи складних ефірів (наприклад **тетракаїн**) швидко гідролізуються холінестеразою плазми, тому період їх напіввиведення з плазми короткий. Прокаїн (нині рідко застосовується) гідролізується до пара-амінобензойної кислоти, попередника фолієвої кислоти, і знижує антибактеріальний ефект сульфаніламідів (див. розд. 52). Аміді (наприклад лідокаїн та прилокаїн) метаболізуються головним чином у печінці, зазвичай шляхом N-деалкілювання, а не розщепленням амідного зв'язку, тому їх метаболіти часто є фармакологічно активними.

**Бензокаїн** є незвичайним місцевим анестетиком з дуже низькою розчинністю та використовується у вигляді сухого порошку для лікування болісних шкірних виразок або ж у вигляді льодяників для лікування захворювань горла. Препарат повільно вивільняється і забезпечує тривалу поверхневу анестезію<sup>1</sup>.

Шляхи введення, застосування та основні побічні ефекти місцевих анестетиків наведені в табл. 44.2.

Більшість місцевих анестетиків мають пряму судинорозширювальну дію, завдяки якій зростає швидкість їх абсорбції у системний кровообіг. Це збільшує їх потенційну токсичність та зменшує місцеву анестезувальну дію. **Адреналін (епінефрин), фенілефрин або феліпресин** (аналог вазопресину короткої дії) (див. розд. 34) можуть бути корисними для приготування розчинів з місцевими анестетиками з метою локальної вазоконстрикції у місці введення. Проте адреналін та фенілефрин спроможні абсорбуватися в кровообіг і спричинити небажані серцево-судинні ефекти, такі як тахікардія та системна вазоконстрикція, а феліпресин може зумовити коронарний спазм. Тому їх застосування у пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями є протипоказаним.

### НОВІ ПІДХОДИ

Блокада конкретних підтипів натрієвих каналів розглядається як перспективна терапевтична стратегія для різноманітних клінічних станів, зокрема епілепсії (див. розд. 46), нейродегенеративних захворювань та інсульту (див. розд. 41), нейропатичного болю (див. розд. 43) та міопатії (див. розд. 22). Оскільки наше розуміння ролі конкретних підтипів натрієвих каналів у різних патофізіологічних ситуаціях розширюється, відповідно зростає ймовірність появи та впровадження в клінічну практику селективних блокаторів.

▼ Іонізовані молекули місцевих анестетиків не проникають через плазматичну мембрану, тому при нанесенні на зовнішню поверхню нервового волокна не інгібують генерацію потенціалу дії. Однак вони можуть проникати в клітину через пори TRPV-каналів, таких як TRPV1 (див. розд. 43). Оскільки TRPV1-канали переважно локалізовані на сенсорних нейронах, які несуть інформацію больового характеру, це підвищує можливість застосування зарядженого місцевого анестетика, такого як QX-314, разом з активатором TRPV1-каналів. Цей крок дає змогу місцевому анестетику потрапляти у натрієві канали та блокувати їх лише на ноцицептивних волокнах, унаслідок чого виникає вибірково блок проведення больових імпульсів. Водночас така стратегія виключає вплив на рухові, вегетативні або інші сенсорні волокна.

### ІНШІ ПРЕПАРАТИ, ЯКІ ВПЛИВАЮТЬ НА НАТРІЄВІ КАНАЛИ

#### ТЕТРОДОТОКСИН І САКСИТОКСИН

▼ Тетродотоксин (ТТХ) виробляється морською бактерією і накопичується в тканинах отруйної тихоокеанської риби фугу. Риба фугу вважається в Японії особливим делікатесом, частково через м'яке полюбання, яке виникає після вживання її м'яса. Однак для того, щоб подавати цю страву в громадських ресторанах, шеф-кухар повинен бути зареєстрованим.

<sup>1</sup> Бензокаїн також використовується у лубрикантах при виготовленні презервативів для подовження статевого акту.