

Środki znieczulające miejscowo

Local anaesthetics

Marek Makuła¹, Danuta Szkutnik-Fiedler²

¹ Studenckie Koło Naukowe Farmacji Klinicznej, Katedra i Zakład Farmacji Klinicznej i Biofarmacji, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu

Opiekun Koła Naukowego: dr hab. n. farm. Edyta Szalek

² Katedra i Zakład Farmacji Klinicznej i Biofarmacji, Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu

Streszczenie

Leki miejscowo znieczulające działają lokalnie, porażając włókna nerwowe i blokując przewodzenie bodźców bólowych. Efekt znieczulenia jest odwracalny, a jego czas trwania zależy od właściwości fizykochemicznych cząsteczki. Podane zewnątrzoponowo lub podpajęczynówkowo powodują znieczulenie konkretnej okolicy ciała, wynikającej z obszaru unerwienia. Dotychczas wprowadzono do leczenia szereg środków o działaniu miejscowo znieczulającym, różniących się charakterystyką, aby móc jak najlepiej dopasować lek do potrzeb każdego pacjenta. Celem niniejszej pracy poglądowej było scharakteryzowanie środków miejscowo znieczulających. Przedstawiona została ich klasyfikacja oraz ogólny schemat budowy chemicznej. Opisano właściwości fizykochemiczne cząsteczek z uwzględnieniem ich wpływu na aktywność farmakologiczną tych leków. Omówiono mechanizm działania znieczulającego oraz zaprezentowano najczęściej występujące działania niepożądane. (*Farm Współ* 2018; 11: 83-88)

Słowa kluczowe: leki miejscowo znieczulające, mechanizm działania

Summary

Local anesthetic drugs act locally, paralyzing nerves and blocking the conduction of pain stimuli. The anesthetic effect is reversible and its duration depends on the physicochemical properties of the molecule. Epidural or subarachnoid administration cause anesthesia of a specific area of the body, resulting from the area of innervation. So far, a number of local anesthetic agents with diverse characteristics have been introduced to address the needs of each patient. The aim of this review paper was to characterize local anesthetics. The classification and general scheme of chemical structure of local anesthetics have been presented. The physical and chemical properties of the molecules have been described, taking into account their influence on the pharmacological activity of these drugs. The mechanism of anesthetic action was discussed and the most common adverse effects were presented. (*Farm Współ* 2018; 11: 83-88)

Keywords: local anesthetics, mechanism of action

Wstęp

Zniesienie bólu oraz odruchów podczas zabiegów chirurgicznych jest jednym z głównych celów anestezjologii. Oprócz anestezji ogólnej, znieczulenie miejscowe pozostaje nieodzowną częścią terapii. Stosowanie leków miejscowo znieczulających stało się niezbędnym elementem leczenia chirurgicznego i jest powszechnie rekomendowane.

Intensywny rozwój analgezji rozpoczął się w latach

40-tych XIX wieku. Wtedy po raz pierwszy stosowano do znieczulenia substancje, takie jak eter (1842), podtlenek azotu (1844), chloroform (1847), chlorek etylu (1848). Operacje pokazowe przeprowadzane na znieczulonych pacjentach były spektakularnym wydarzeniem i wielkim osiągnięciem ówczesnej medycyny. W tymże czasie został napisany pierwszy nowoczesny podręcznik anestezjologii przez brytyjskiego lekarza Johna Snowa [1].

Od czasu odkrycia w drugiej połowie XIX w. pierwszego leku miejscowo znieczulającego, tj. kokainy poznano mechanizm działania i budowę chemiczną tej grupy leków. Pozwoliło to na opracowanie szeregu nowych związków, mających różnorodną charakterystykę, aby móc jak najlepiej dostosować terapię do każdego przypadku.

Środki znieczulające miejscowo

Środki miejscowo znieczulające (ang. *anaesthetica localia*) działają wybiórczo porażając zakończenia i włókna nerwów czuciowych, przez co blokują odbieranie i przekazywanie bodźców bólowych. Działają w miejscu podania ograniczając regionalnie przewodzenie impulsów dośrodkowych, w przeciwieństwie do leków przeciwbólowych, które oddziałują na określone

struktury ośrodkowego układu nerwowego. Oprócz blokady przewodzenia impulsów elektrycznych przez błonę komórkową komórek nerwowych i mięśniowych mogą także hamować różne receptory, zwiększać uwalnianie glutaminianu lub obniżać aktywność pewnych wewnątrzkomórkowych szlaków przekazu sygnału. Ich działanie jest odwracalne, a czas trwania znieczulenia jest zróżnicowany (prokaina – 20 do 45 min; lidokaina i mepiwakaina – 60 do 120 min; bupiwakaina, ropiwakaina i tetrakaina – 2 do 6 h) i zależy od właściwości związku, jego parametrów farmakokinetycznych (szybkości wchłaniania, metabolizmu i eliminacji). Środki znieczulające miejscowo podane do przestrzeni zewnątrzoponowej lub podpajęczynówkowej powodują znieczulenie konkretnej okolicy ciała, wynikającej z obszaru unerwienia. Anestetyki miejscowe mogą

Tabela I. Podział leków miejscowo znieczulających ze względu na budowę chemiczną [4]

Table I. Classification of local anesthetics based on the chemical structure [4]

Syntetyczne środki miejscowo znieczulające		Naturalne środki miejscowo znieczulające
Estry aminoalkilowe kwasu benzooesowego	Izobukaina	Kokaina
	Mepirilokaina	
	Piperokaina	
Estry alkilowe i alkiloaminowe kwasu p-aminobenzooesowego	Ambukaina	
	Amylokaina	
	Benzokaina	
	Chloroprocaina	
	Etoform	
	Oksybuprocaina	
	Procaina	
	Propoksykaina	
	Tetrakaina	
Estry kwasu m-aminobenzooesowego	Metabutoksykaina	
	Proksymetokaina	
Pochodne N-alkilooksydyliny	Lidokaina	
	Prilokaina	
	Mepiwakaina	
	Bupiwakaina	
	Butanilikaina	
Artikaina		
Środki miejscowo znieczulające o innej budowie	Dyklonina	
	Fenakaina	
	Kwinizokaina	
	Pramokaina	

działać toksycznie lokalnie, ale także układowo. Podane ogólnoustrojowo mogą powodować zaburzenia czynności serca, mięśni szkieletowych i gładkich tudzież przekazu sygnałów w ośrodkowym i obwodowym układzie nerwowym i w układzie bódźcoprzewodzącym w sercu. Związki te podawane miejscowo, nawet w zwykle stosowanych niewielkich stężeniach, mogą uszkadzać neurony, powodując nieodwracalne zmiany, aczkolwiek zjawisko to nie ma znaczenia klinicznego, ponieważ liczba uszkodzonych włókien nerwowych jest niewielka. Ostre objawy toksyczne tych leków dotyczą przede wszystkim ośrodkowego układu nerwowego oraz układu sercowo-naczyniowego. Wszystkie obecnie stosowane substancje miejscowo znieczulające, pod względem chemicznym, są pochodnymi aminoestrowymi lub aminoamidowymi [2,3].

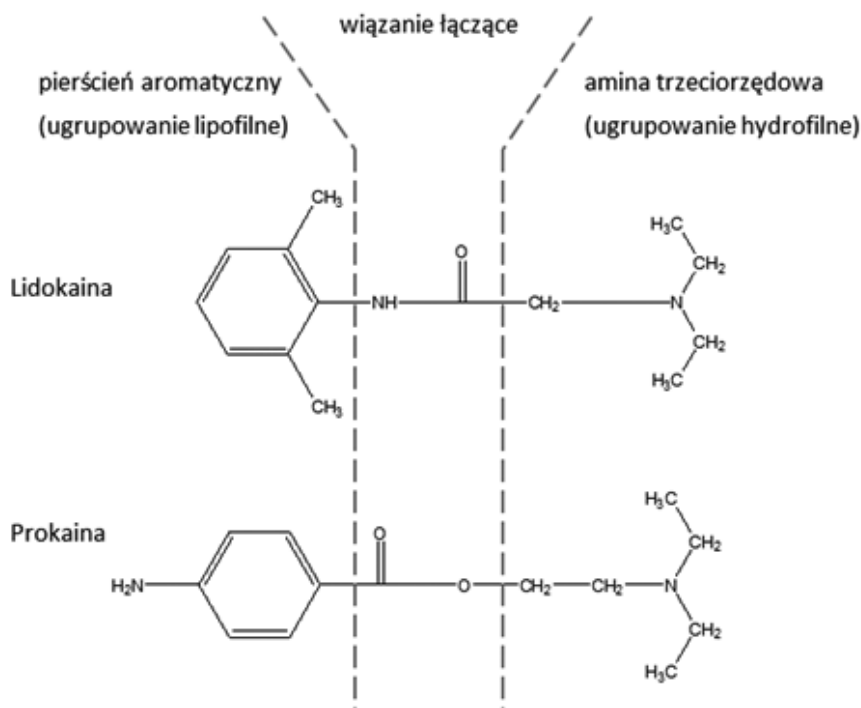
Właściwości fizykochemiczne a aktywność farmakologiczna

Niemal wszystkie leki miejscowo znieczulające zbudowane są z lipofilnej reszty aromatycznej oraz

komponenty hydrofilnej, stanowiącej przez drugo – lub trzeciorzędową aminę, połączonych łańcuchem środkowym. Rodzaj połączenia warunkuje główny podział leków z tej grupy. Wyróżniamy pochodne estrowe (prokaina, chloroprocaina, tetrakaina) oraz amidowe (lidokaina, mepiwakaina, bupiwakaina, etydokaina) (rycina 1).

Charakter lipofilowy, zależny od wielkości podstawników alkilowych przy grupie aminowej lub pierścieniu aromatycznym jest głównym czynnikiem wpływającym na siłę i czas działania leku. Na przykład etydokaina blokuje nerw kulszowy 4-krotnie silniej i 5-krotnie dłużej w porównaniu z lidokainą, która zawiera o trzy atomy węgla mniej w części aminowej; obecność podstawnika butylowego w tetrakainie powoduje 8-krotnie silniejsze działanie od prokainy, a w bupiwakainie 4-krotnie silniejsze niż w przypadku mepiwakainy [3,5].

Wzrost stopnia wiązania leków miejscowo znieczulających z białkami powoduje wydłużenie czasu ich działania. Pomimo że substancje związane z białkami



Rycina 1. Schemat budowy leków anestetycznych na przykładzie aminoamidu – lidokainy oraz aminoestru – prokainy

Figure 1. Schematic diagram of structure of anesthetic drugs on the example of aminoamide – lidocaine and aminoester – procaine

nie mogą osiągnąć miejsca działania i jedynie wolny lek zdolny do dyfuzji wykazuje aktywność farmakologiczną, panuje opinia, że wiązanie z białkami osocza w pewien sposób powiązane jest z oddziaływaniem z białkami błony neuronalnej [5].

Wartość pK_a większości leków miejscowo znieczulających w roztworze wodnym mieści się w granicach 7,6-9,1; są one więc słabymi zasadami. Jeśli lek ma niższą wartość pK_a , to przy fizjologicznej wartości pH jest w większym stopniu niezjonizowany, czyli lepiej przenika przez błony lipidowe, dzięki czemu szybciej osiąga początek działania. Ponadto uwodnienie związku zależne jest od czynników środowiskowych i tak np. w niezjonizowanym środowisku błony komórkowej średnia wartość pK_a jest niższa niż w roztworze wodnym, dlatego błona silniej skupia postać niezjonizowaną leków znieczulających niż zjonizowaną postać kationową. pH środowiska również wpływa na aktywność anestetyków miejscowych. W tkankach objętych stanem zapalnym wartość pH jest obniżona, zatem zwiększa się stężenie formy niezjonizowanej powodując lepszą penetrację w stosunku do zdrowych tkanek [5,6].

Droga metabolizmu leków miejscowo znieczulających zależy przede wszystkim od typu wiązania łączącego komponentę hydrofilną z lipofilną. Związki z grupą estrową hydrolizują w osoczu przy udziale pseudocholinesteraz do kwasu paraaminobenz-

esowego, mogącego powodować reakcje alergiczne, natomiast leki amidowe ulegają wolniejszemu metabolizmowi w wątrobie przy udziale cytochromu P450 do metabolitów niepowodujących alergii [5].

Mechanizm działania

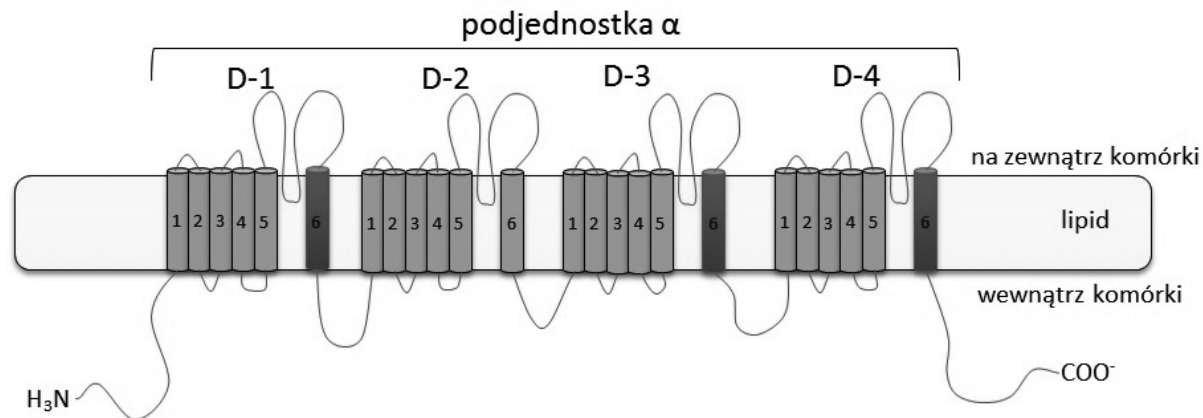
Bodźce bólowe przenoszone są za pomocą neuronów czuciowych (sensorycznych) do ośrodkowego układu nerwowego. Dzieje się to na skutek depolaryzacji błony komórkowej w wyniku otwarcia kanałów jonowych i gwałtownego napływu jonów sodu do wnętrza komórki. Leki miejscowo znieczulające zmniejszają przepuszczalność błony komórkowej dla jonów Na^+ blokując kanały sodowe. Przy niezmiennym potencjale spoczynkowym i progu potencjału zmniejsza się szybkość depolaryzacji, dzięki czemu nie jest osiągany próg potencjału czynnościowego. Skutkiem tego zjawiska jest brak przenoszenia potencjału czynnościowego, czyli zablokowanie neuronu. Substancje te hamują zmiany konformacyjne kanału wiążąc się z regionami helikalnymi S6 domen D-1, D-3 i D-4 w podjednostce α (głównym białku czynnościowym) kanałów sodowych (rycina 2). Jednocześnie blokują one drogę dla jonów Na^+ [2,3].

Środki miejscowo znieczulające ze względu na ich niską rozpuszczalność w wodzie, a także w celu zwiększenia ich stabilności (okresu daty ważności) zazwyczaj występują w postaci soli, najczęściej są

Tabela II. Względna siła działania i właściwości fizykochemiczne wybranych leków miejscowo znieczulających [3,5]
Table II. Relative potency and physicochemical properties of the selected local anesthetics [3,5]

Lek	Względna siła działania*	pK_a	Współczynnik podziału olej-woda
Niska siła działania			
Prokaina	1	8,9	0,02
Umiarkowana siła działania			
Mepiwakaina	1,5	7,7	0,8
Prylokaina	1,8	8,0	0,9
Chloroprocaina	3	9,1	0,14
Lidokaina	2	7,8	2,9
Duża siła działania			
Tetrakaina	8	8,4	4,1
Bupiwakaina	8	8,1	28
Etydokaina	8	7,9	14,1

* W celu porównania siły działania leków miejscowo znieczulających wykorzystywany jest parametr MLAC, tj. minimalne efektywne stężenie lub dawka leku, wymagana dla zapewnienia skuteczności u 50% pacjentów. W tabeli siła działania przedstawiona została w wartościach względnych, przyjmując siłę działania prokainy za 1.



Rycina 2. Schemat podjednostki α kanału sodowego z zaznaczonymi na ciemno-szaro miejscami wiązania leków miejscowo znieczulających

Figure 2. Scheme of the sodium channel α-subunit with the local anesthetic drug-binding sites marked dark gray

to chlorowodorki. Po wstrzyknięciu roztworu leku do tkanek jego pH wzrasta i w wyniku dysocjacji części substancji uwalniana jest wolna zasada. W tej postaci lek jest rozpuszczalny w tłuszczach i może dyfundować do wnętrza komórek nerwowych, gdzie ponownie ulega jonizacji w obniżonym pH. Jedyne w formie zjonizowanej wykazuje on powinowactwo do kanałów jonowych. Lek znajdując się w obrębie tkanki ulega również dyfuzji do naczyń włosowatych, którymi jest odprowadzany z miejsca działania. Powstająca różnica stężeń pomiędzy tkanką a włóknem nerwowym powoduje zwrotne dyfundowanie leku przez błonę aksonu i powrót fizjologicznej czynności nerwów czuciowych. Szybkość inicjacji i terminacji blokady zależna jest od stosunkowo wolnego procesu dyfuzji anestetyku do neuronu przez błony lipidowe, a nie od wielokrotnie szybszego zjawiska wiązania się ksenobiotyku z kanałami sodowymi [3,7,8].

Działania niepożądane

Podstawowe działania niepożądane leków miejscowo znieczulających wynikają z ich głównego mechanizmu działania farmakologicznego. Dotyczą one głównie układu nerwowego i sercowo-naczyniowego. Najwcześniej występuje drętwienie języka

i ust, metaliczny smak, senność, zaburzenia widzenia, rozszerzenie naczyń krwionośnych (z powodu hamowania pozazwojowych włókien sympatycznych), szum w uszach. Wyższe dawki mogą powodować działanie drgawkotwórcze (poprzez osłabienie neuronów hamujących), utratę przytomności, depresję ośrodka oddechowego oraz krążeniowego. Środki te mogą zaburzać przewodzenie impulsów w układzie przewodzącym serca (wykorzystywane w przypadku lidokainy do leczenia arytmii), a w wyższych dawkach hamować węzeł zatokowy prowadząc do bradykardii i zatrzymania pracy serca [2,9,10].

Konflikt interesów / Conflict of interest

Brak/None

Adres do korespondencji

✉ Marek Makuła

Katedra i Zakład Farmacji Klinicznej i Biofarmacji
UM w Poznaniu

ul. Św. Marii Magdaleny 14; 61-861 Poznań

☎ (+48 61) 668 78 65

✉ marek.makula93@gmail.com

Piśmiennictwo

1. Skrypnik K, Skrypnik D, Dettlaff K i wsp. Analgetyki miejscowe – współczesne spojrzenie na działania niepożądane i pozaanalgetyczne Część 1 – Historia analgetyków miejscowych. *Farm Współ.* 2012;5:83-9.
2. Becker DE, Reed KL. Local anesthetics: review of pharmacological considerations. *Anesth Prog.* 2012;59(2):90-101.
3. Golembiewski J. Local anesthetics. *J Perianesth Nurs.* 2013;28(6):409-12.
4. Malec D, Langwiński R. Środki znieczulające miejscowo. W: Janiec W, Krupińska J (red.). *Farmakodynamika. Podręcznik dla studentów farmacji.* Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL; 2005. ss. 126-38.
5. Zając M, Pawełczyk E, Jelińska A. Leki znieczulające. W: Rogalińska JS (red.). *Chemia leków: dla studentów farmacji i farmaceutów.* Poznań: Wydawnictwo Naukowe Akademii Medycznej; 2006. ss. 156-61.
6. Ogle OE, Mahjoubi G. Local anesthesia: agents, techniques, and complications. *Dent Clin North Am.* 2012;56(1):133-48.
7. Lirk P, Picardi S, Hollmann MW. Local anaesthetics: 10 essentials. *Eur J Anaesthesiol.* 2014;31(11):575-85.
8. Atanassoff PG, Lobato A, Aguilar JL. Intravenous regional anesthesia with long-acting local anesthetics. An update. *Rev Esp Anesthesiol Reanim.* 2014;61(2):87-93.
9. Adamski M, Kowalski G, Olczak B i wsp. Leki miejscowo znieczulające wczoraj i dziś. *Anest Ratow.* 2015;9:433-49.
10. Eng HC, Ghosh SM, Chin KJ. Practical use of local anesthetics in regional anesthesia. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2014;27(4):382-7.