

Миотоксичность местных анестетиков

Б.К. Романов, А.П. Переверзев, А.Н. Миронов, Н.Д. Бунятыян, В.К. Лепакхин

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Научный центр экспертизы средств медицинского применения»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

Резюме: В статье представлены механизмы развития и методы коррекции миотоксичности при применении местных анестетиков.

Ключевые слова: местные анестетики, мышечный некроз.

LOCAL ANESTHETIC MYOTOXICITY

A.N. Mironov, N.D. Bunyatyan, V.K. Lepakhin, B.K. Romanov, A.P. Pereverzev

The Scientific Center on Expertise of Medical Application Products of The Ministry of Health of The Russian Federation, Moscow, Russian Federation.

Abstract: The article presents the mechanisms of development and methods of correction of myotoxicity associated with use of local anesthetics

Key words: local anesthetics, muscle necrosis.

Местные анестетики – лекарственные средства (ЛС), широко применяемые в современной клинической практике для обезболивания в интраоперационном и постоперационном периодах, а также с целью симптоматической терапии некоторых патологических состояний, сопровождающихся выраженным болевым синдромом.

Для уменьшения дозы и увеличения продолжительности действия, местные анестетики могут назначаться в комбинации с ЛС, обладающими сосудосуживающим действием (эпинефрин, норэпинефрин).

Сужение просвета кровеносных сосудов замедляет кровоток в месте инъекции, уменьшает системную абсорбцию, пролонгирует действие и, отчасти, способствует снижению токсического действия местных анестетиков на нервную и сердечно-сосудистую системы.

Как показывает опыт многолетних наблюдений, местные анестетики и сосудосуживающие ЛС по отдельности и в комбинации могут быть причиной развития относительно редких, но потенциально серьезных нежелательных реакций (НР) со стороны мышечной системы (некрозы и миопатии).

Проведенный в 2001 г. K. Denkler анализ литературных источников за период с 1880 г. по 2000 г. выявил 48 случаев развития гангрены и некрозов пальцев после проведения местной анестезии. Большинство из этих случаев датированы ранее 1950 г. [1].

В российской федеральной базе данных НР на ЛС на момент подготовки данной статьи имелось 2 сообщения о случаях развития некрозов, вызванных применением местных анестетиков. Аналогичные сообщения содержались и в международной базе данных НР на ЛС VigiBase.

Экспериментальные данные свидетельствуют о том, что все местные анестетики (даже в субанестетической и терапевтических дозах) могут вызывать мионекроз.

При этом определенные виды анестезии, такие как ретро-, и периферическая блокада, ассоциируются с повышением частоты нарушений функций мышц, вызванных действием местных анестетиков [2, 4, 5-12].

Риск миотоксичности может повышаться также с увеличением времени действия местных анестетиков на мышечные волокна, что особенно важно для лекарственных форм с замедленным высвобождением [13-14].

При этом, как показали результаты проведенных исследований, НР со стороны мышечной системы вызывается именно местным анестетиком, а не веществами для его доставки к органу-«мишени», хотя и они могут играть роль (второстепенную) в развитии патологического процесса, вызывая локальное воспаление, или действуя иным опосредованным путем [13-14].

Патоморфологические изменения мышечной ткани под действием местных анестетиков показаны на рисунке 1 – видны проявления некробиоза, варьирующего от незначительных травм волоком в форме вакуолей до полностью разрушенных мертвых клеток,

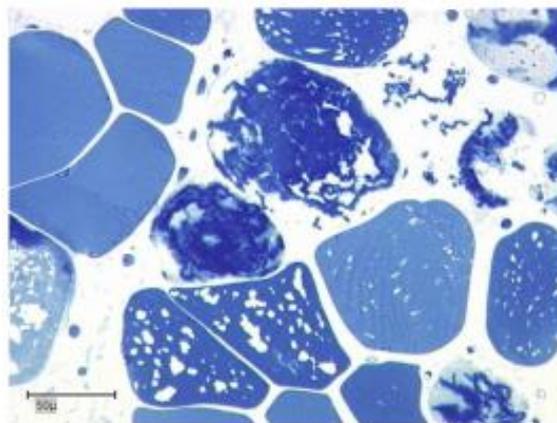


Рисунок 1 – Поперечный срез скелетной мышцы (окраска толуидиновым синим) после продолжительного (6 часов) действия местного анестетика (бупивакаин)

В дальнейших исследованиях в 1992-2004 гг. Романовым Б.К. было показано, что необратимость процесса некроза тканей может определяться повышением неседиментируемой и общей активности некоторых внутриклеточных ферментов – лизосомальных кислых гидролаз: бета-галактозидазы, кислой фосфатазы и катепсина D [29, 30].

В обычных условиях эти ферменты выполняют функции пищеварительного аппарата клетки, «переваривая» широкий круг метаболитов и обеспечивая клетку энергетическими субстратами и пластическим материалом.

При увеличении содержания ионов Ca^{2+} в саркоплазме процесс активации кислых гидролаз (являющийся рН-зависимым процессом), может привести к запуску «самопереваривания» внутриклеточных структур (прежде всего –

выраженный интерстициальный и межмышечный отек, единичные интактные волокна.

В основе патогенеза поражения мышечных волокон под действием местных анестетиков лежит изменение клеточного гомеостаза ионов Ca^{2+} .

Benoit P.W. et al. [5, 15, 23] были первыми, кто выдвинул предположение, о том, что некроз поперечно-полосатых мышц может быть следствием повышения концентрации свободного внутриклеточного Ca^{2+} , индуцированного взаимодействием местных анестетиков с RyR-рецепторами саркоплазматического ретикулума.

мембран) с их необратимой деструкцией и выходом в кровь активных форм ферментов.

Взаимодействие местных анестетиков с рецепторами на мембранах (внешних и саркоплазматического ретикулума) также является рН-зависимым процессом: только свободные молекулы местных анестетиков вызывают высвобождение Ca^{2+} из внутриклеточных депо, а протонированные формы данных препаратов, напротив, ингибируют транспорт ионов кальция через мембраны саркоплазматического ретикулума.

Таким образом, степень повреждения мышечной ткани имеет сильную корреляцию с уровнем свободных непротонированных молекул местных анестетиков, достигающих саркоплазматического ретикулума, а миотоксическое действие может

потенцироваться низким внутриклеточным уровнем рН [18].

Другим возможным механизмом миотоксичности местных анестетиков, по мнению ряда исследователей, может являться нарушение окислительного фосфорилирования в митохондриях и оксидативный стресс [18, 20].

Возможным способом предотвращения некроза миоцитов, вызванного оксидативным стрессом и нарушениями биохимических процессов в саркоплазматическом ретикулуле, вызванных местными анестетиками, является введение N-ацетилцистеина, что было показано в работе французских ученых из университета города Монпелье, Франция [19].

Монотерапия вазоконстрикторами, в том числе адреномиметиками, также может быть ассоциирована с развитием некрозов или ишемии, особенно в тех местах, где имеются терминальные артерии или слабая васкуляризация, а также у пациентов с сопутствующей патологией (периферические заболевания артерий, вазоспастическая артериальная гипертензия, и т.д.) [22].

Основным патогенетическим фактором в данном случае является ишемия, вызванная недостаточным кровоснабжением участков тела, лежащих

дистальнее места введения, вследствие спазма сосудов. Вазоконстрикторы могут также потенцировать миотоксическое действие местных анестетиков за счет увеличения времени их воздействия на мышечные ткани [23].

Несмотря на всю серьезность возможных осложнений терапии местными анестетиками и адреномиметиками со стороны мышечной и сосудистой систем, как показывают современные обзоры литературы [24] и научные статьи [25-26], случаи развития тяжелой ишемии, гангрены или некроза крайне редки, ассоциированы с применением высоких доз препаратов и могут быть полностью купированы на ранней стадии развития патологического процесса путем введения фентоламина, тербуталина или нитроглицерина [24]. Препаратом выбора в данном случае можно считать фентоламин [24, 27], показавший хорошую эффективность в лечении ишемии, вызванной подкожным введением эпинефрина в область пальцев у добровольцев [24, 25, 27, 28].

Таким образом, миотоксичность является серьезным осложнением фармакотерапии местными анестетиками, которое в ряде случаев может потребовать госпитализации и назначения ЛС для купирования патологического процесса.

ЛИТЕРАТУРА

1. Denkler K. A comprehensive review of epinephrine in the finger: to do or not to do. *Plast Reconstr Surg* 2001;108 (1):114-24.
2. Brun A. Effect of procaine, carbocain and xylocaine on cutaneous muscle in rabbits and mice. *Acta Anaesthesiol Scand* 1959; 3:59-73.
3. Hogan Q, Dotson R, Erickson S, Kettler R, Hogan K. Local anesthetic myotoxicity: a case and review. *Anesthesiology* 1994; 80:942-947.
4. Foster A.H., Carlson B.M. Myotoxicity of local anesthetics and regeneration of the damaged muscle fibers. *Anesth Analg* 1980; 59:727-736.
5. Benoit P.W., Belt W.D. Some effects of local anesthetic agents on skeletal muscle. *ExpNeurol*. 1972; 34:264-278.
6. Gomez-Arnau J.I., Yanguela J., Gonzalez A., Andres Y., Garcíadel Valle S., Gili P., Fernandez-Guisasola J., Arias A. Anaesthesia related diplopia after cataract surgery. *Br J Anaesth* 2003; 90:189-193.
7. Rainin E.A., Carlson B.M. Postoperative diplopia and ptosis. A clinical hypothesis based on the myotoxicity of local anesthetics. *Arch Ophthalmol* 1985; 103:1337-1339.
8. Esswein M.B., von Noorden G.K. Paresis of a vertical rectus muscle

- after cataract extraction. *Am J Ophthalmol* 1993;116:424-430.
9. Koide R., Honda M., Kora Y., Ozawa T. Diplopia after cataract surgery. *J Cataract Refract Surg* 2000; 26:1198-1204.
 10. Golnik K.C., West C.E., Kaye E., Corcoran K.T., Cionni R.J. Incidence of ocular mis alignment and diplopia after uneventful cataract surgery. *J Cataract Refract Surg* 2000; 26:1205-1209.
 11. Ong-Tone L., Pearce W.G. Inferior rectus muscle re-striction after retrobulbar anesthesia for cataract extraction. *Can J Ophthalmol*. 1989;24:162-165.
 12. Salama H., Farr A.K., Guyton D.L. Anesthetic myotoxicity as a cause of restrictive strabismus after sclera buckling surgery. *Retina* 2000;20:478-482
 13. Pere P., Watanabe H., Pitkanen M., Wahlstrom T., Rosenberg P.H. Local myotoxicity of bupivacaine in rabbits after continuous supraclavicular brachial plexus blocks. *Reg Anesth* 1993; 18:304-7
 14. Padera R., et al., Local Myotoxicity from Sustained Release of Bupivacaine from Microparticles *Anesthesiology* 2008; 108:921-8.
 15. Benoit P.W., Yagiela A., Fort N.F. Pharmacologic correlation between local anesthetic-induced myotoxicity and disturbances of intracellular calcium distribution. *Toxicol Appl Pharmacol*. 1980; 52:187-198.
 16. Zink W., Graf B.M., Sinner B., Martin E., Fink R.H., Kunst G. Differentiale effects of bupivacaine on intracellular Ca^{2+} regulation: Potential mechanisms of its myotoxicity. *Anesthesiology* 2002; 97:710-716.
 17. Komai H., Lokuta A.J. Interaction of bupivacaine and tetracaine with the sarcoplasmic reticulum Ca^{2+} release channel of skeletal and cardiac muscles. *Anesthesiology* 1999; 90:835-843
 18. Bianchi C.P., Bolton T.C. Action of local anesthetics on coupling systems in muscle. *J Pharmacol Exp Ther* 1967; 157:388-405.
 19. Galbes O., et al., N-acetylcysteine protects against bupivacaine-induced myotoxicity caused by oxidative and sarcoplasmic reticulum stress in human skeletal myotubes. *Anesthesiology*. 2010 Sep;113(3):560-9
 20. Irwin W., Fontaine E., Agnolucci L., Penzo D., Betto R., Bortolotto S., Reggiani C., Salviati G., Bernardi P. Bupivacaine myotoxicity is mediated by mitochondria. *J Biol Chem* 2002; 277:12221-12227.
 21. Zink W., Graf B.M. Local anesthetic myotoxicity. *Reg Anesth Pain Med*. 2004 Jul-Aug; 29(4):333-40.
 22. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2010/006488s074lbl.pdf
 23. Yagiela J.A., Benoit P.W., Fort N.F. Mechanism of epinephrine enhancement of lidocaine-induced skeletal muscle necrosis. *J Dent Res*. 1982 May;61(5):686-90.
 24. <http://www.paeaonline.org/index.php?ht=a/GetDocumentAction/i/120160>
 25. Sonohata M., Nagamine S., Maeda K., Ogawa K., Ishii H., Tsunoda K., Asami A., Mawatari M. Subcutaneous single injection digital block with epinephrine. *Anesthesiol Res Pract*. 2012; 2012:487650.
 26. Thomson C.J., Lalonde D.H., Denkler K.A., Feicht A.J. A critical look at the evidence for and against elective epinephrine use in the finger. *Plast Reconstr Surg*. 2007 Jan;119(1):260-6.
 27. Aycock B.G., Hawtof D.B., Moody S.B. Treatment of peripheral ischemia secondary to lidocaine containing epinephrine. *Ann Plast Surg*. 1989 Jul;23(1):27-30.
 28. Fitzcharles-Bowe C., Denkler K., Lalonde D. Finger injection with high-dose (1:1,000) epinephrine: Does it cause finger necrosis and should it be treated? *Hand (N Y)*. 2007 Mar; 2(1):5-11.
 29. Romanov B.K. Regulation of myocardial lysosomal enzyme activity

by calcium. Biomed Khim. 2005 Nov-Dec;51(6):634-42.

30. Романов Б.К. Активность лизосомальных ферментов – новый диагностический и

прогностический критерий оценки степени повреждения кардиомиоцитов // Росс. медико-биол. вестн. им.акад.И.П.Павлова, 2004.- № 1-2.- С.155-163.