



# *Местные анестетики*

*Глущенко В.А*

«Жуйте , это подарок от Бога...»



**1000 лет до н.э.,  
Южная Америка,  
*Erythroxylon coca***



**Первые  
упоминания о  
местной  
анестезии**

*«Я конкистадор в панцире железном, я весело преследую звезду...»*



1539 – епископ Cuzco установил  
оплату церковной десятины  
листьями коки

1859 – Karl von Scherzer  
привез 500 кг кокки в Европу

1860 – Albert Niemann выделил «соса-ин»



- Альберт Ниманн (Albert Niemann, 1834-1861) – В 1858 г. он успешно сдал экзамен на фармацевта и стал работать в лаборатории Гёттингенского университета у профессора Ф. Вёлера. Перед молодым учёным была поставлена задача провести два исследования:
- Осуществить химическую реакцию хлорида серы ( $S_2Cl_2$ ) с этиленом ( $C_2H_4$ ).
- Определить химический состав листьев коки.

В результате реакции А. Ниманн получил горчичный газ (иприт). Альберт Ниманн, вдыхая иприт, во время ранних экспериментов, по-видимому, отравился. Токсический эффект горчичного газа тогда не был известен и поэтому при получении и исследовании этого вещества никаких защитных мер не проводилось. Будучи уже отравленным, он успешно провёл исследование листьев коки. В 1859 г. А. Ниманну удалось выделить в чистом виде алкалоид, которому он дал название "**кока-ин**" – вещество **внутри** растения **кока** (по-немецки: "**cocain**"). Структурная формула соли кокаина, которую он установил в 1860 г. ( $C_{16}H_{20}NO_4$ ), не была точной (Braun H., 1905; Killian H., 1972). Это доказал в той же лаборатории Вильгельм Лоссен (Lossen W., 1862).

- Ниманн отмечал специфическое онемение языка после контакта с кокаином. Это наблюдение он упомянул в своей диссертации "О новом органическом основании, содержащемся в листьях коки" (Niemann A., 1860).
- Он был представлен к степени доктора химии. Ниманн вскоре умер от токсической пневмонии в возрасте 26 лет, так и не завершив перспективную научную работу. Он стал жертвой своего научного исследования и, вероятно, его смерть – первый фатальный случай отравления человека ипритом.



## Рождение «Кока-Колы»

Американский аптекарь Джон Пембертон из Атланты на базе местных вин в 1884 создал аналогичный напиток, но названный им *Pemberton's French Wine Coca*. Помимо экстрактов из коки и ореха кола, напиток содержал вино и экстракт дамианы. В следующем, 1885 году в Атланте и ряде округов штата Джорджия был введён «сухой закон». Пембертону пришлось изменить формулу напитка, исключив алкогольную основу, и заменив её сиропом из жжённого сахара с газированием, а также добавив вытяжку из орехов колы. Новая версия была названа *Coca-Cola*.



# История регионарной анестезии



Sigmund Freud  
1856-1939



Carl Koller  
1857 -1944

Koller и Gartner в 1884 году применили местную анестезию

# Местные анестетики

Препараты, которые не влияя на сознание временно подавляют возбудимость нервных окончаний и обратимо блокируют проведение импульсов по нервным волокнам в местах их введения.



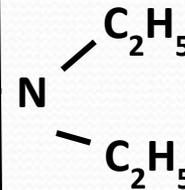
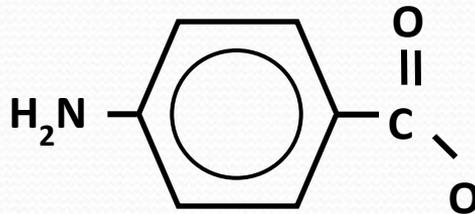
# Химическая структура

Ароматическая группа

Углеродная цепочка

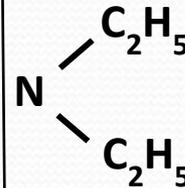
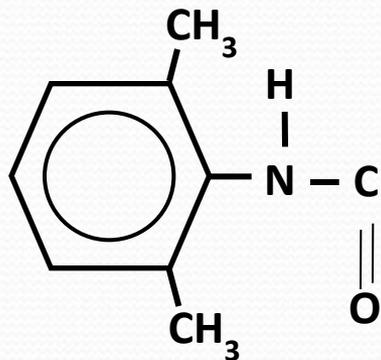
Аминогруппа

Эфир



Прокаин

Амид



Лидокаин

# Классификация

## Эфиры:

- Хлорпрокаин
- Кокаин
- Прокаин
- Тетракаин

## Амиды:

- Лидокаин
- Бупивакаин
- Прилокаин
- Ропивакаин
- Дибукаин
- Мепивакаин
- Левобупивакаин

# Фармакокинетика МА

Эфирные МА – гидролиз плазменными эстеразами

- Период полувыведения эфиров короткий
- Выводятся в виде неактивных метаболитов почками
- NB! ПАБК – мощный аллерген!

Амидные анестетики расщепляются печеночными амидазами

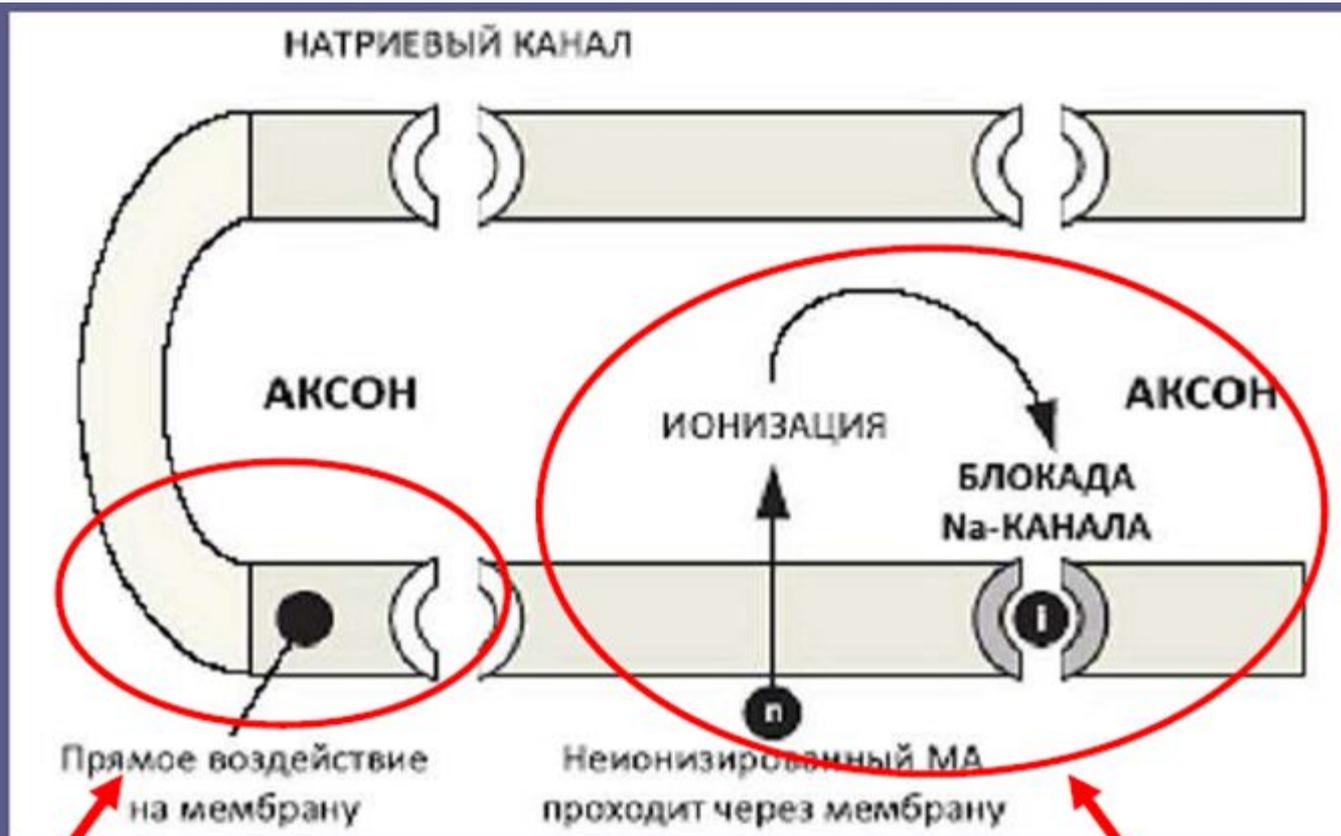
- Более медленный процесс и возможна кумуляция

# Фармакокинетика МА

## Метаболизм и выведение (2)

- Амидные анестетики расщепляются печеночными амидазами
- Более медленный процесс и м.б. кумуляция
- Прилокаин > лидокаин > ропивакаин > бупивакаин
- Прилокаин – толуидин – метгемоглобинемия

# Механизм действия местных анестетиков



«Мембранное утолщение»

Блокада потенциала действия

**Последовательность механизмов, приводящих к блокаде проводимости по нервному волокну, может быть представлена следующим образом:**

- Диффузия неионизированной формы анестетика через оболочку нерва и мембраны нейронов
- Достижение равновесия между неионизированной и ионизированной формой анестетика в аксоплазме
- Проникновение катионов анестетика внутрь клетки и связывание их с рецепторами на внутренней поверхности натриевых каналов
- Блокада натриевых каналов
- Подавление фазы деполяризации
- Невозможность достижения порогового потенциала
- Блокада проведения импульса по нервному волокну

# Клинические характеристики МА:

- Мощность
- Скорость развития эффекта (латентный период)
- Длительность действия
- Токсичность

# Свойство местного анестетика

МОЩНОСТЬ

ЖИРОРАСТВОРИМОСТЬ

$pK_a$

ДЛИТЕЛЬНОСТЬ  
ЛАТЕНТНОГО  
ПЕРИОДА

$pK_a$

ДИФФУЗИЯ

КОНЦЕНТРАЦИЯ  
АНЕСТЕТИКА

ДЛИТЕЛЬНОСТЬ  
ЭФФЕКТА

ЖИРОРАСТВОРИМОСТЬ

СВЯЗЬ С  
БЕЛКАМИ

$pK_a$

ХАРАКТЕР  
ЛОКАЛЬНОГО  
КРОВОТОКА

ТОКСИЧНОСТЬ

ЖИРОРАСТВОРИМОСТЬ

СВЯЗЬ С  
БЕЛКАМИ

# Липофильность местного анестетика

- Липофильность = эффективность
- Аксолема мембраны нейрона на 90% состоит из липидов
- Больше липофильность – легче проникновение через мембрану и больше эффективность

Новокаин +

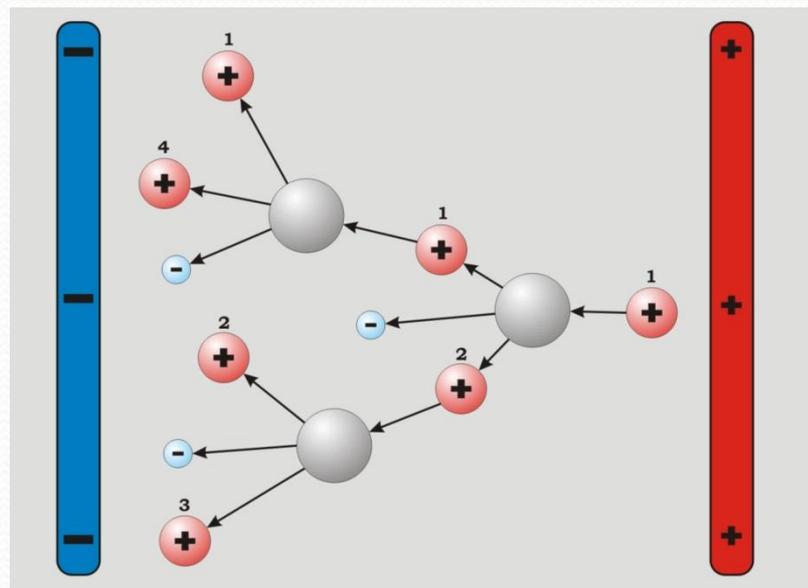
Лидокаин ++

Ропивакаин ++++

- NB! Нет связи с временем начала действия

# Ионизация

- Определяет начало действия
- $pK_a$ - константа диссоциации
- $pK_a$  – это величина равная  $pH$  при условии, что удельная масса ионизированной и неионизированной формы препарата присутствуют в равных количествах



# pKa

Через клеточную мембрану проникают неионизированные молекулы.

→ в аксоплазме устанавливается новая равновесная концентрация ионизированной и неионизированной форм

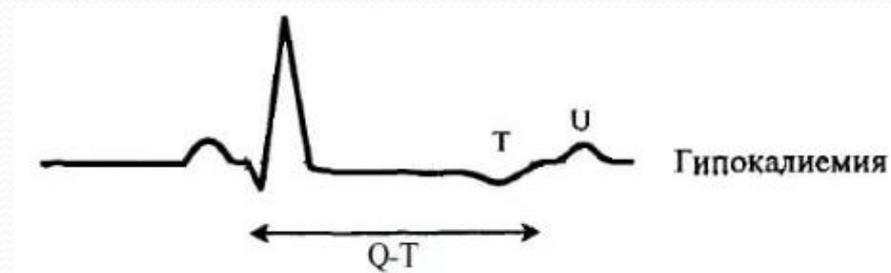
Чем выше pK анестетика, тем меньшее количество его молекул находится в неионизированной форме, т.о. МА с более высокой pK характеризуются замедленным началом действия, за счет меньшего количества неионизированных молекул при pH организма.

# Увеличение ионизированной фракции

- Гиперкальциемия
- Гипокалиемия
- Ацидоз



**pH < 7**



## **Способность МА связываться с белками (преимущественно, с кислотными а- гликопротеином)**

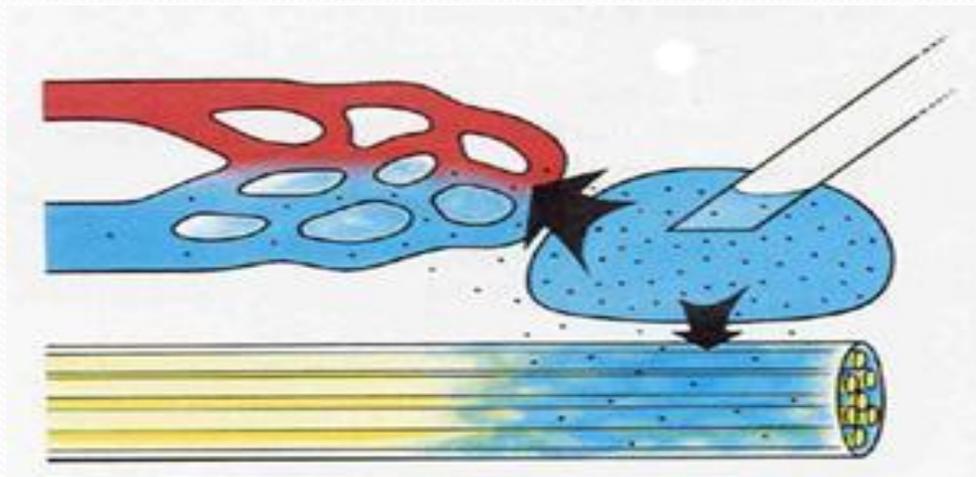
- Во многом определяет длительность действия МА
- МА с низкой способностью к связыванию с белками опасны развитием системного токсического эффекта
- Риск системной токсичности выше у пациентов с низким уровнем белков плазмы

# Клинические состояния, влияющие на степень связывания с белками

- Печеночная недостаточность
- Почечная недостаточность
- Сердечная недостаточность
- Онкологические заболевания
- Нарушения питания
- Послеоперационный период
- Беременность
- Новорожденные

# Абсорбция

- Местный кровоток
- Использование вазоконстрикторов
- Связывание с белками тканей и плазмы
- Способность МА вызывать вазодилатацию



# Физико-химические свойства местных анестетиков

Препарат (торговое название)	Тип и год внедрения в клинику	Относительная мощность	P <sub>ка</sub>	Жирорастворимость	Связывание с белками
Лидокаин	Амидный, 1947	1	7,7	2,9	64,3
Бупивакаин (маркаин)	Амидный, 1963	4	8,1	27,5	95,6
Ропивакаин (наропин)	Амидный, 1996	4	8,1	9	94

# Фармакокинетика

МА	Объем распределения ( $V_d$ ), л/кг	Клиренс, л/кг/ч	Период полувыведения ( $t_{1/2}$ ), ч
Лидокаин	1,30	0,85	1,6
Ропивакаин	0,84	0,63	1,9
Бупивакаин	1,02	0,41	3,5

# Типы нервных волокон

Тип волокон	Вид чувствительности	Диаметр (мкм)	Миелинизация	Скорость проведения (м/с)	Чувствительность к блокаде
<b>Тип А</b>					
α	Проприоцепция, двигательная	12-20	Полная	70-120	+
β	Тактильная, давление	5-12	Полная	30-70	++
лямбда	Контрактильная (мышечные веретена)	3-6	Полная	15-30	++
сигма	Боль, температура	2-5	Полная	12-30	+++
<b>Тип В</b>	Преганглионарная вегетативная	< 3	Слабая	3-15	++++
<b>Тип С</b>					
Дорзальные корешки	Боль	0,4-1,2	Нет	0,5-2,3	++++
Боль	Постганглионарная	0,3-1,3	Нет	0,7-2,3	++++

## Дифференциальная чувствительность (блокада) нервных волокон и окончаний

- Последовательность выключения: боль, холод, тепло, давление, моторные функции
- Причины дифференциальной чувствительности:
  - Диффузия внутрь толстых миелинизированных волокон затруднена
  - Физиологические отличия проведения в тонких немиелинизированных и толстых миелинизированных волокнах
  - В сенсорных волокнах по сравнению с моторными больше продолжительность потенциала действия и выше частота импульсов

**Дозировка МА. Концепция максимальной рекомендуемой дозы (МРД) является клинически не обоснованной.**

- Существуют выраженные индивидуальные различия переносимости препаратов
- При случайном в/в введения дозы  $<$  МРД возможна тяжелая реакция
- Концепция МРД может создавать иллюзию безопасности

## Рекомендации по дозированию МА при проведении эпидуральной анестезии (на основании инструкций по применению лекарственных препаратов)

Местный анестетик	Концентрация	Доза, мг	Начало действия, мин	Длительность, ч
<b>Бупивакаин (маркаин)</b>	0,5 % (5 мг в 1 мл)	75-100 на поясничном уровне	15-30	2-3
		25-50 на грудном уровне	10-15	2-3
<b>Ропивакаин (нарופן)</b>	0,2 (2 мг в 1 мл)	Болюс 20-40, инфузия от 12 до 28 мг/ч (6-14 мл)	10-15	0,5-1,5
	0,75 % (7,5 мг в 1 мл)		-	-
	1% ( 10 мг в 1 мл)	113-188 на поясничном уровне	10-20	3-5
		38-113 на грудном уровне	10-20	3-5
		150-200 на поясничном уровне	10-20	4-6
<b>Лидокаин</b>	2% ( 20 мг в 1 мл)	300	-	-

# Режимы дозирования МА разрешенных в РФ (на основании инструкций)

Препарат	Применение и концентрация. %	Начало действия и продолжительность	Максимальная доза
Бупивакаин	Инфильтрация (0,25-0,75). Эпидурально (0,25-0,75). Спинально (0,5). Блокада нервов (0,25-0,5)	Медленно/3-12 ч. Более низкие концентрации короче	150 мг. Для спинальной 20 мг
Ропивакаин	Инфильтрация (0,75). Эпидурально (0,75-1). Спинально (0,5). Блокада нервов (0,75)	Медленно/3-6 ч	250 мг, 675 мг/ сут. Для спинальной 20 мг
Левобупивакаин*	Инфильтрация (0,25). Эпидурально (0,5-0,75). Спинально (0,5). Блокада нервов (0,25-0,5)	Медленно/3-12 ч. Более низкие концентрации короче	150 мг. Для спинальной 15 мг
Лидокаин	Поверхностная анестезия (2-4)* Инфильтрация (0,5-1). Эпидурально (1-2). Блокада нервов (1-1,5)	Быстро/60-120 мин	300 без адреналина. (400 для блокады нервов) 600 с адреналином



*«Яд в руках специалиста – это лекарство,  
лекарство в руках дурака является ядом».*

*Джакомо Казанова*

**«Риск системных токсических реакций, обусловленных случайным внутрисосудистым введением местных анестетиков составляет 1:600 регионарных анестезий...»**

**(Selander, 1996)**

**.... при эпидуральной анестезии 1 : 10000 , при проводниковой анестезии 1 : 1000**

# Токсичность местных анестетиков

## Местная токсичность

- Нейротоксичность
- Миотоксичность

## Аллергические реакции

- Типично для эфирных МА в связи с образованием ПАБК.
- Может быть связана с консервантами в амидных МА.
- Гиперчувствительность
- Анафилаксия

# Токсичность местных анестетиков

## Системная токсичность

### ЦНС

- Онемение языка
- Головокружение
- Расстройства зрения
- Расстройство слуха
- Судороги и кома

### Сердце

- Нарушение проведения
- Депрессия миокарда
- Аритмии
- Остановка кровообращения

### Прочее

- Ганглионарная блокада
- Нейромышечная блокада
- Антихолинэргический эффект
- Метгемоглобинемия (прилокаин)

# Физико-химические свойства местных анестетиков и токсичность

- Токсичность местных анестетиков зависит от ряда факторов и протекает по-разному
- Концепция максимально рекомендуемой дозы местного анестетика не применима ко всем пациентам
- Кардиотоксичность местных анестетиков усиливается при ацидозе и гипоксемии
- Необходимо индивидуально подходить к выбору препарата, его дозы и концентрации, основываясь на клиническом состоянии пациента и сопутствующих заболеваниях
- Местные анестетики взаимно потенцируют токсичность

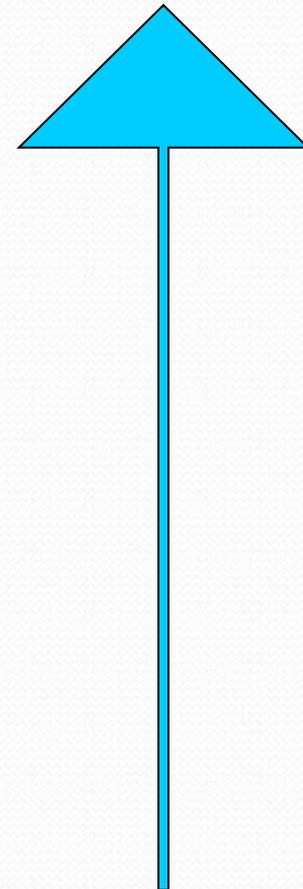
# Системная токсичность местных анестетиков

- Системная токсичность лидокаина прогрессирует по мере увеличения дозы – от признаков токсического воздействия на ЦНС (шум в ушах, мелькание «мушек» перед глазами, судороги) до кардиотоксичности.
- Токсический эффект бупивакаина может сразу проявиться острой сердечно-сосудистой недостаточностью

# Клиника системной токсичности МА

*Нарастание концентрации*

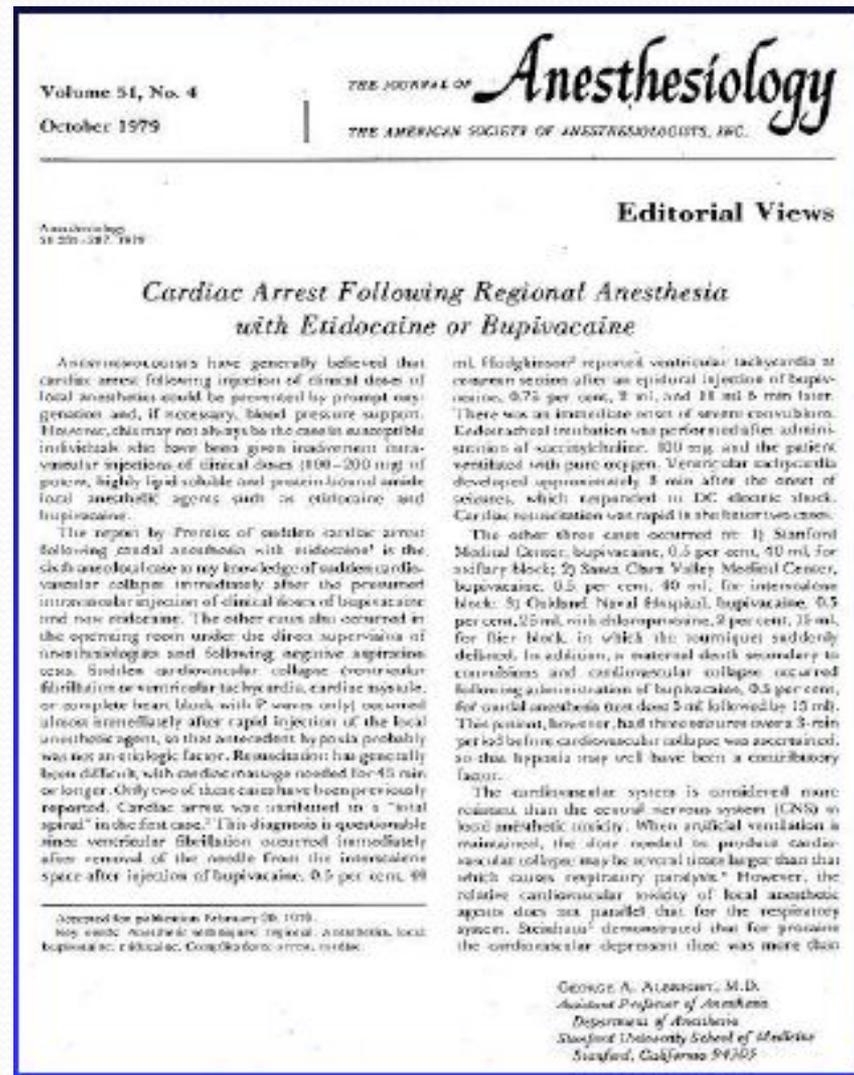
- Остановка сердца
- Остановка дыхания
- Судороги
- Отсутствие сознания
- Мышечные подергивания
- Моторное возбуждение
- Онемение языка



# Системная токсичность Воздействие на миокард

□ Блокада Na – каналов нарушает AV проводимость

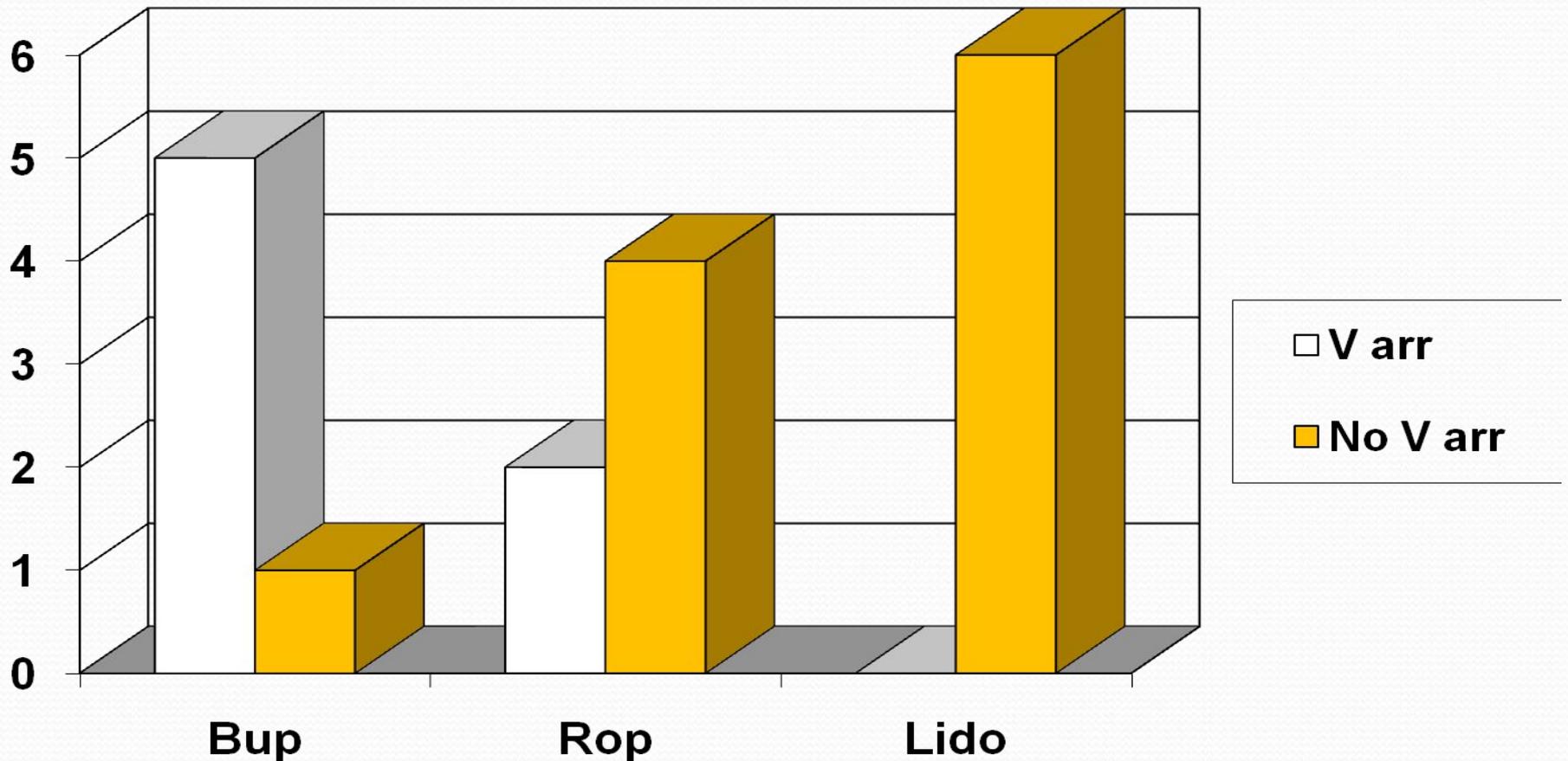
□ Токсические концентрации местных анестетиков угнетают синтез АТФ в митохондриях



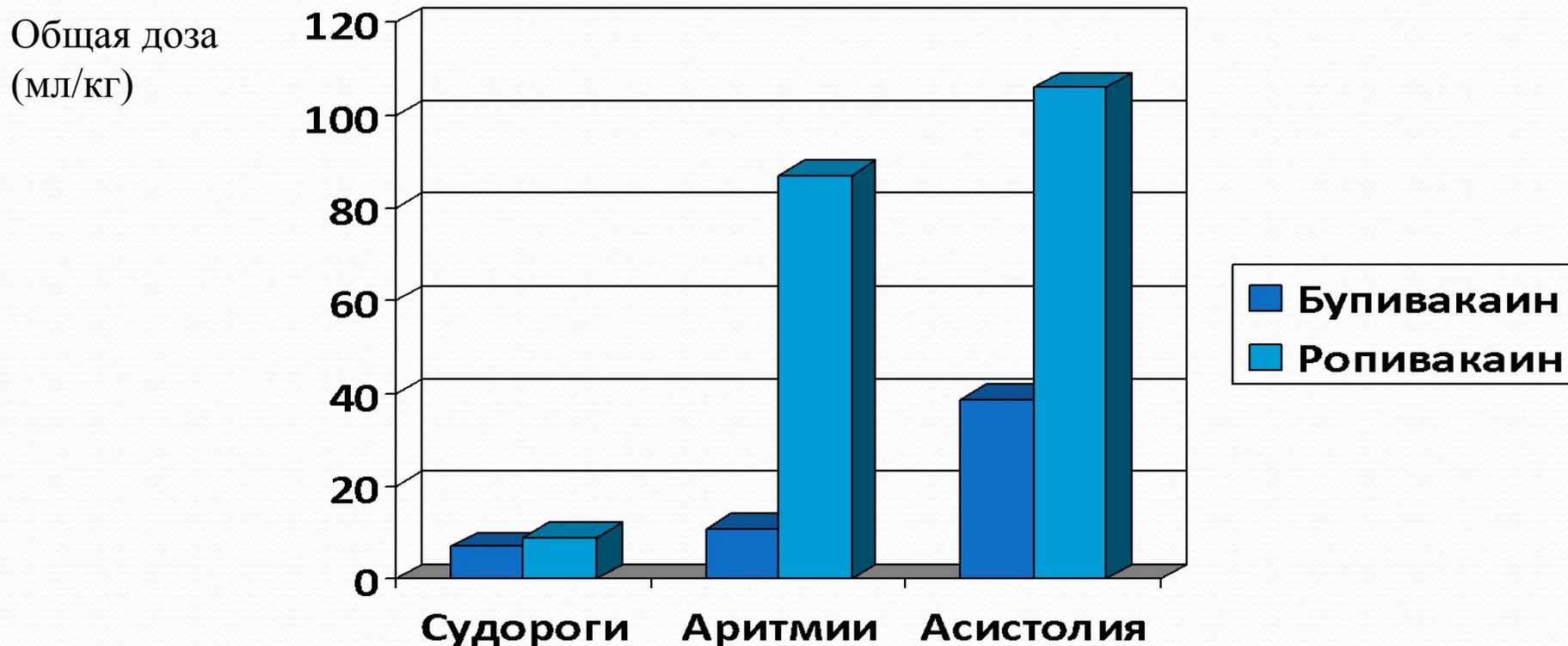
## **Связывание с рецепторами Na каналов миокарда- нарушение AV проводимости**

<b>Лидокаин</b>	<b>Быстрое связывание Быстрое высвобождение</b>	<b>0,1 секунды</b>
<b>Ропивакаин</b>	<b>Быстрое связывание Промежуточное высвобождение</b>	<b>1,0 секунда</b>
<b>Бупивакаин</b>	<b>Быстрое связывание Медленное высвобождение</b>	<b>1,5 секунды</b>

# Желудочковые аритмии после 2-х кратного превышения максимальной дозы:



# Системная токсичность бупивакаина и ропивакаина:



*По данным экспериментального исследования S. Ohmura et al. (2001)*

## Публикации об осложнениях проводниковой анестезии ропивакаином

Страна, год	Блокада	Доза ропивакаина	Проявления	Причина
<b>Бельгия, 2002</b>	Pl.lumbalis + N.ischiadicus	187,5 мг (+мепивакаин 300 мг)	Брадикардия, судороги	Внутрисосудисто е введение
<b>Франция, 2003</b>	N. ischiadicus + N.tibialis	300 мг	Спутанное сознание, судороги, асистолия	Передозировка (6,6 мг/кг)
<b>Германия, 2003</b>	N. ischiadicus	160 мг (+мепивакаин 300 мг)	Потеря сознания, судороги, фибриляция желудочков	Внутрисосудисто е введение (2,3 мг/кг)
<b>Финляндия, 2003</b>	Pl.brachialis (межлестничная )	150 мг (+лидокаин 360 мг)	Асистолия	Внутрисосудисто е введение (1,5 мг/кг)

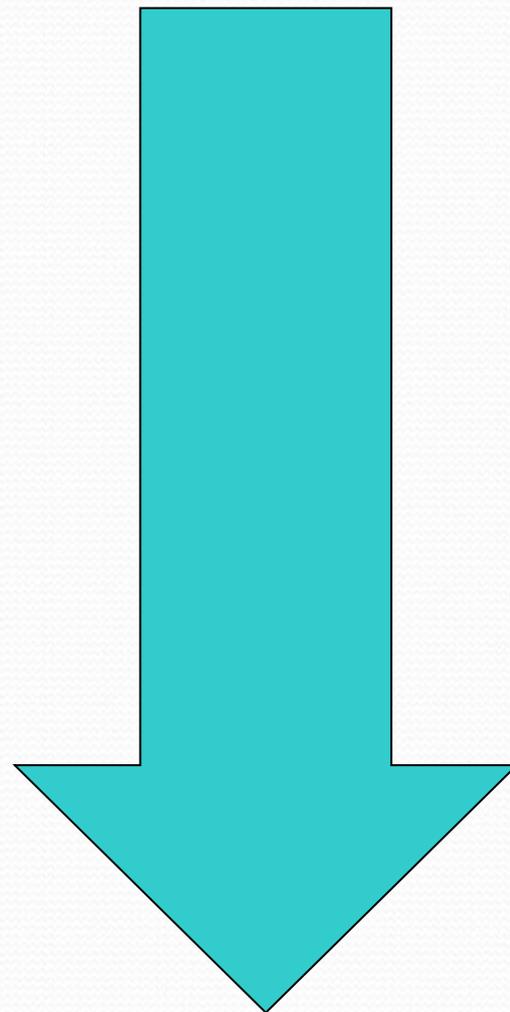
## Публикации об осложнениях проводниковой анестезии ропивакаином (продолжение)

<b>Франция, 2003</b>	Pl.lumbalis	187,5 мг	Судороги, асистолия	Внутрисосудистое введение (1,9 мг/кг)
<b>Япония, 2005</b>	N.obturatorius	150 мг	Судороги	Внутрисосудистое введение
<b>Германия, 2006</b>	Pl. brachialis (подмышечная)	400 мг	Головокружение, судороги, асистолия	Передозировка (8 мг/кг)
<b>Австралия, 2006</b>	Pl. brachialis		Фибриляция желудочков	Внутрисосудистое введение
<b>Канада, 2007</b>	Pl.brachialis (межлестничная)	75 мг (+лидокаин 30 мг)	Судороги	Передозировка ? (2 мг/кг)
<b>Франция, 2008</b>	Pl.lumbalis		Желудочковая аритмия	Передозировка

# Системная токсичность

## *Место введения*

- Блокада седалищного и бедренного нервов
- Блокада плечевого сплетения
- Эпидуральная блокада
- Кaudальная блокада
- Межреберная блокада



# Системная токсичность и вазоконстрикторы

Добавление адреналина (1:200000):

- Замедляет скорость системной адсорбции
- Увеличивает интенсивность и продолжительность блокады
- Снижает пиковую, плазменную концентрацию местного анестетика
- Помогает выявить непреднамеренные внутри сосудистые введение (тахикардия, гипертензия и изменение амплитуды зубца T)

# Способы профилактики токсического действия МА

- Использование методик, снижающих вероятность внутривенного введения МА
- Обязательное выполнение аспирационных проб на всех этапах манипуляции
- Введение анестетика маленькими дозами с этапной оценкой наличия признаков системной токсичности
- Обязательное соблюдение не превышения максимальных рекомендуемых доз, особенно при блокаде периферических нервов и сплетений

- При необходимости введения значительных доз МА в обильно васкуляризированные области (блокада нервных сплетений) рекомендуется использовать препараты с низким кардиотоксическим эффектом (лидокаин, ропивакаин)
- Любая регионарная блокада должна выполняться в условиях, предусматривающих наличие препаратов и оборудования для сердечно-легочной реанимации

# Алгоритм действия при тяжелой интоксикации местными анестетиками

*(Рекомендации Ассоциации анестезиологов Великобритании и Ирландии, 2009г.)*

## 1. Распознавание токсической реакции

Признаки токсичности тяжелой степени

- Внезапное изменение психического состояния, сильное возбуждение или потеря сознания с тонико-клоническими судорогами или без них.
- Сердечно-сосудистая недостаточность: могут возникнуть синусовая брадикардия, различные блокады, асистолия и желудочковая тахикардия.
- Токсическая реакция может возникать через некоторое время после первого введения.

## 2. Неотложные мероприятия

- Прекратить введение местного анестетика
- Обеспечить проходимость дыхательных путей, ингаляции 100% кислорода (вспомогательная вентиляция в режиме гипервентиляции). Судорожный порог снижается на фоне метаболического ацидоза и увеличения  $pO_2$ . Кроме того, ацидоз усиливает кардиотоксический эффект МА.
- Обеспечить венозный доступ
- Устранить судорожную активность путем введения небольших доз бензодиазепинов, тиопентала или пропофола
- Рассмотреть необходимость токсикологического исследования крови, но не откладывать ради этого лечебные мероприятия

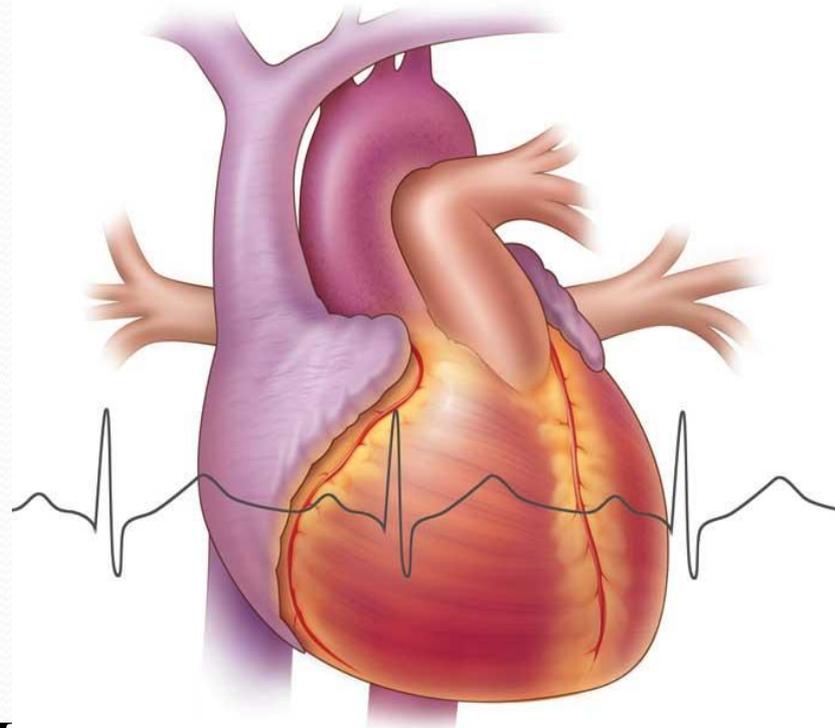
### 3. Лечение

#### *При остановке кровообращения:*

- Начать сердечно-легочную реанимацию
- Терапия нарушений ритма с использованием стандартных протоколов, помня о том, что аритмия может быть рефрактерной к терапии
- Рассмотреть вопрос о проведении искусственного кровообращения
- **ВВЕСТИ ВНУТРИВЕННО ЖИРОВУЮ ЭМУЛЬСИЮ**
- Продолжать сердечно-легочную реанимацию во время введения эмульсии

*Если нет признаков остановки кровообращения,*  
провести стандартные мероприятия, направленные на  
устранение:

- гипотензии
- брадикардии
- тахикардии



**РАССМОТРЕТЬ НЕОБЯВИМОСТЬ ВВЕДЕНИЯ  
ЖИРОВОЙ ЭМУЛЬСИИ!**

## 4. Последующее наблюдение

- Обеспечить перевод пациента и лечение в отделении интенсивной терапии до полного восстановления
- Исключить панкреатит путем регулярного клинического осмотра и проведения лабораторной диагностики в течение двух дней

Мэг Розенблатт и ее коллеги-анестезиологи из Нью-Йорка применили инфузию интралипида при остановке сердца (до того: судороги после межлестничной блокады плечевого сплетения (с внутрисосудистым попаданием?) 0,5% бупивокаином (без адреналина)) у пациента с сопутствующими сердечными заболеваниями (ИБС, изменения на ЭКГ). После примерно 20 минут асистолии с безуспешной сердечно-легочной реанимацией инфузия интралипида позволила восстановить синусовый ритм. Больной выписан без каких-либо неврологических последствий

[*Rosenblatt M.A., Abel M., Fischer G.W. et al. Successful use of a 20% lipid emulsion to resuscitate a patient after a presumed bupivacaine-related cardiac arrest // Anesthesiology — 2006. — Vol. 105, № 1. — P. 217-218.* ].

**Положительные свойства Интралипида при системном токсическом действии МА могут быть суммированы следующим образом:**

- Повышает токсический порог Бупивакаина на 50%
- «Вымывает» местный анестетик из кардиомиоцитов.
- Устраняет вызванное МА торможение транспорта жирных кислот в кардиомиоцитах.
- Имеются экспериментальные данные о 100% выживании животных, получивших Интралипид после введения смертельной дозы МА.



# LipidRescue



## **Протокол интенсивной терапии остановки сердца, вызванной системной токсичностью местного анестетика**

*(ошибочное внутрисосудистое введение, диффузия в сосудистое русло)*

Протокол применяется как дополнение в случае неэффективности стандартных реанимационных мероприятий.

В каждом отделении, где практикуются методы регионарной анестезии, следует организовать наличие и систематическую проверку соответствия набора

### **LipidRescue**

1. Интралипид 20% не менее 500 мл (оптимально 1 литр)
2. 2 шприца 50-60 мл
3. 2 внутривенных иглы большого диаметра (14-16 G)
4. 2 периферических катетера большого диаметра (14-16 G)
5. 1 система для инфузии
6. Копия протокола LipidRescue

# Протокол Lipid Rescue

1. Ввести **внутривенно** 1,5 мл/кг 20% **интралипид** за 1 минуту (100 мл для взрослого с массой тела 70 кг или 50 мл для ребенка массой тела 35 кг).
2. Перейти на **непрерывную внутривенную инфузию** 20% интралипида со скоростью 0,25 мл/кг/минуту (практически струйное введение).
3. Продолжать **реанимационные мероприятия**, включая непрямой массаж сердца для обеспечения циркуляции интралипида в сосудистом русле.
4. Повторять **болюсное введение интралипида** согласно п. 1 каждые 3-5 минут в дозе до 3 мг/кг до полного восстановления сердечной деятельности.
5. Продолжать **непрерывную внутривенную инфузию** интралипида до полной стабилизации гемодинамики. В случае продолжающейся гипотензии увеличить скорость инфузии до 0,5 мл/кг/мин.
6. Максимальная рекомендуемая доза 20% Интралипида – 8 мл/кг.

*Пример расчета дозы введения ИНТРАЛИПИДА при весе больного 70 кг:*

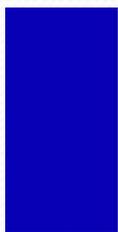
- возьмите 500 мл 20% интралипида и 50 мл шприц
- наберите 50 мл интралипида и дважды введите внутривенно (100 мл)
- прикрепите емкость с интралипидом к капельнице и вводите на протяжении 15 минут
- если циркуляция крови не возобновилась, повторите начальную одноразовую дозу дважды

# Примеры



84-летняя женщина, которой при подмышечной блокаде плечевого сплетения было ошибочно введено 40 мл 1% ропивакаина. Через 15 мин пациентка пожаловалась на головокружение и сонливость, а потом начались генерализованные тонико-клонические судороги, после чего наступила асистолия. После 10 мин безуспешной сердечно-легочной реанимации введено болюсно внутривенно 100 мл 20% интралипида (2 мл/кг) и начата его быстрая инфузия в темпе 10 мл/мин. После общей дозы 100 мл 20% интралипида восстановилась сердечная деятельность, пациентка выздоровела без осложнений

*Litz R.J., Popp M., Stehr S.N., Koch T. Successful resuscitation of a patient with ropivacaine-induced asystole after axillary plexus block using lipid infusion // Anaesthesia. — 2006. — Vol. 61, № 8. — P. 800-801.*



13-летняя девочка, у которой через 15 минут после выполненной под наркозом задней блокады поясничного сплетения смесью ропивакаина с лидокаином развилась желудочковая аритмия, инфузия 20% интралипида восстановила синусовый ритм; авторы рекомендуют иметь этот препарат вместе с остальными реанимационными средствами во всех операционных, где используют местные анестетики

*Ludot H., Tharin J.Y., Belouadah M., Mazoit J.X., Malinovsky J.M. Successful resuscitation after ropivacaine and lidocaine-induced ventricular arrhythmia following posterior lumbar plexus block in a child // Anesth. Analg. — 2008. — Vol. 106, № 5. — P. 1572-1574.*

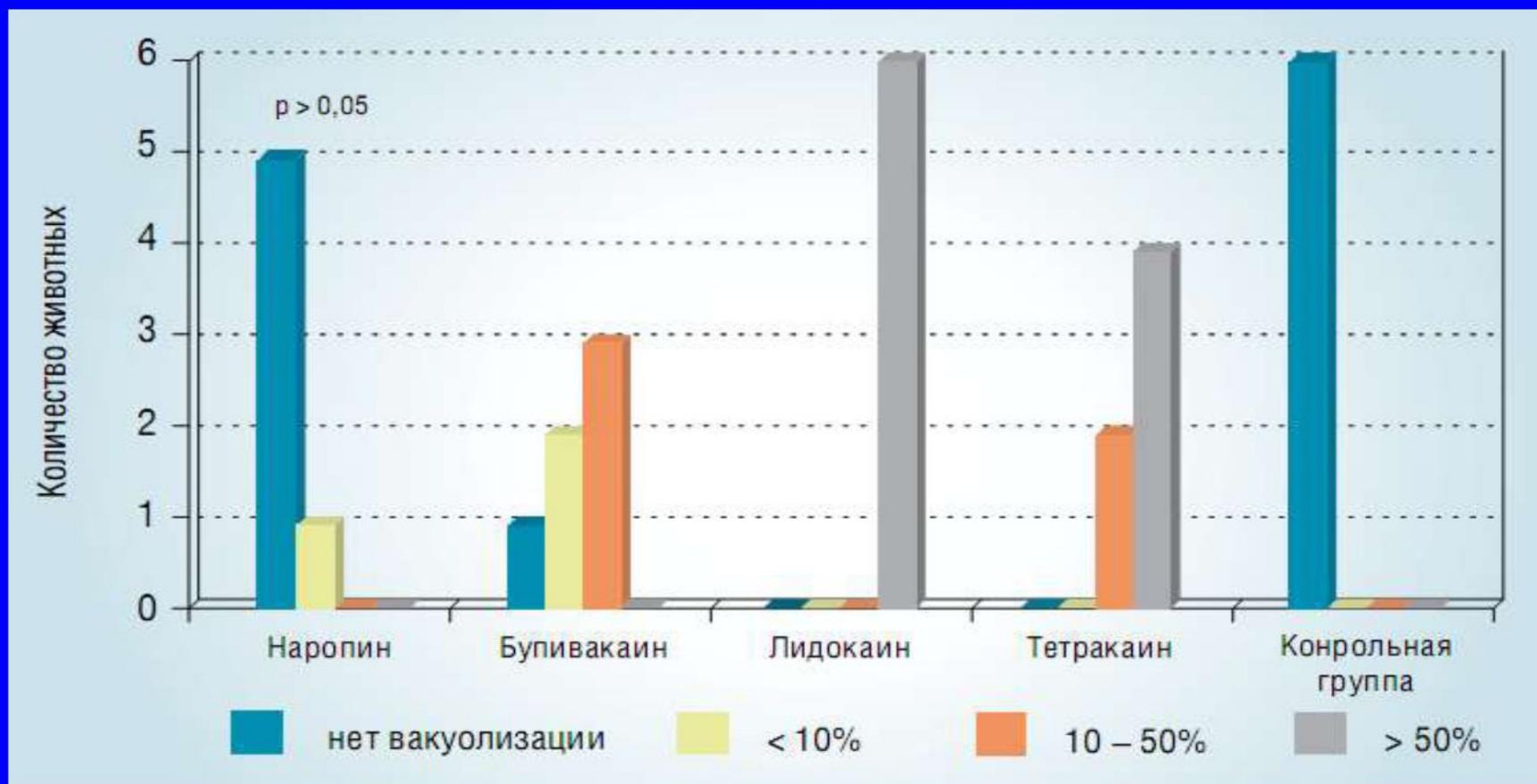
# Примеры



Через эпидуральный катетер, кончик которого оказался в сосуде, ввели бупивакаин, получили психическое возбуждение и наджелудочковую тахикардию; вводили клофелин, затем лидокаин, затем пропофол — без успеха, инфузия липидной эмульсии устранила все СИМПТОМЫ

*Zimmer C., Piepenbrink K., Riest G., Peters J. Cardiotoxic and neurotoxic effects after intravascular bupivacaine administration: therapy with lidocaine, propofol and lipid emulsion // Anaesthetist. — 2007. — Vol. 56, № 5. — P. 449-453.*

# Оценка тканевых изменений СМ

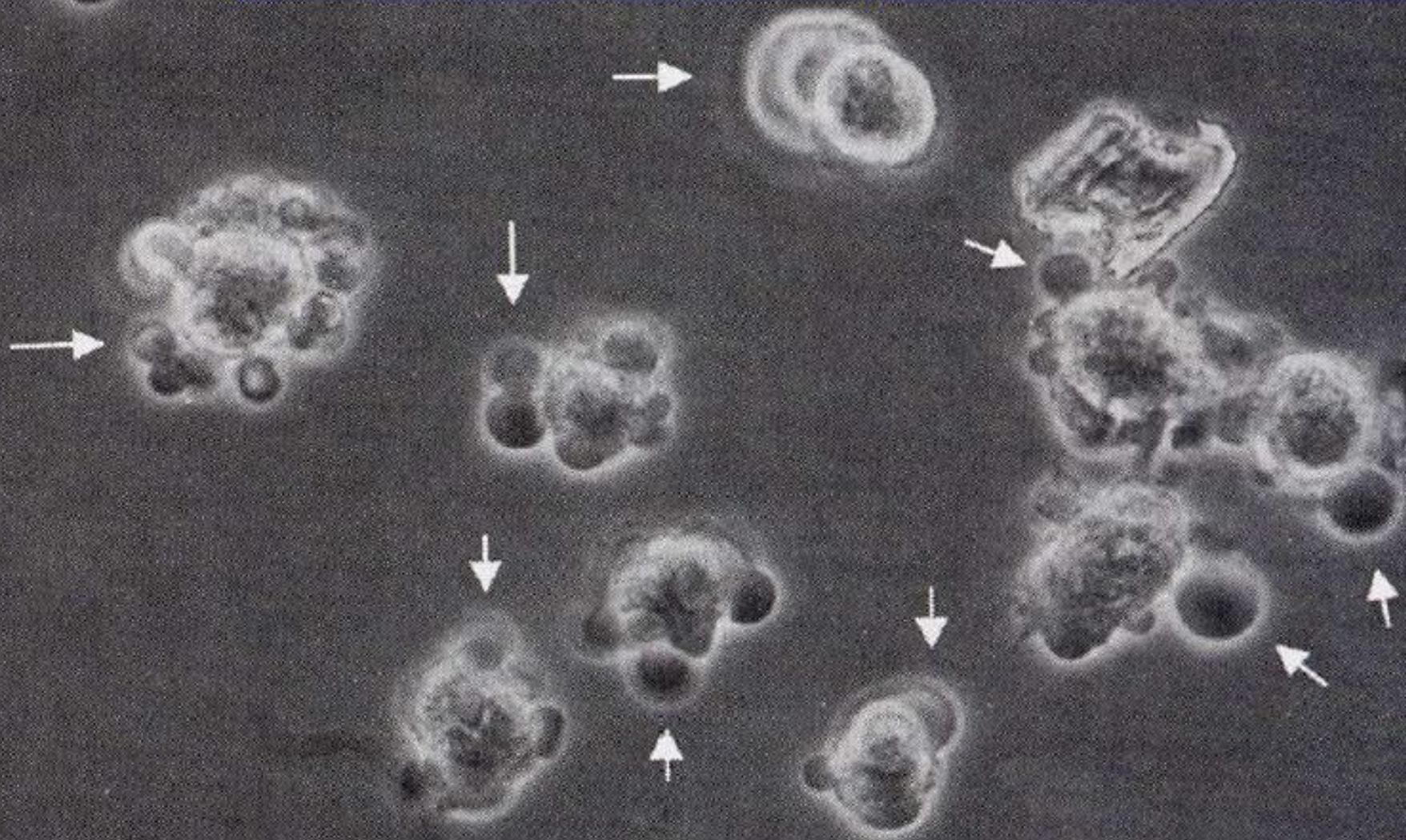


Степень гистопатологических изменений (вакуолизация в тканях спинного мозга) на 7 день после спинальной анестезии

# Нейроны до контакта с лидокаином



Экспозиция 1% лидокаина в течение 60 минут. Мембраны всех клеток вакуолизированы



# Миотоксичность

- Все местные анестетики миотоксичны
- При внутримышечном введении повреждают миофибриллы в результате повышения внеклеточной концентрации ионов  $Ca^{++}$
- По выраженности миотоксического эффекта:

**Бупивакаин >> ропивакаин > лидокаин**

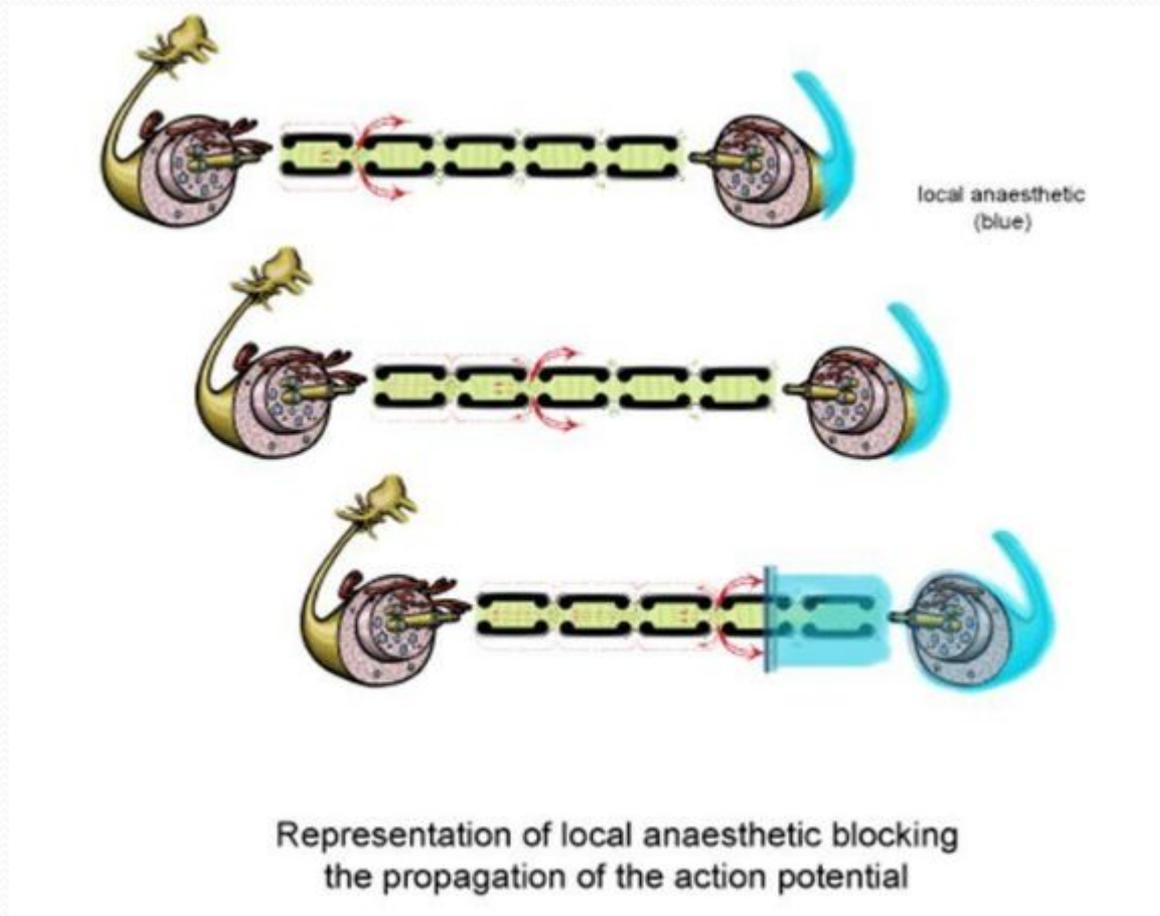
# Заключение

Адекватное использование местных анестетиков, учитывающее особенности их фармакокинетики, а также индивидуальные особенности пациентов является залогом эффективности и безопасности регионарной анестезии.



*Спасибо за внимание!*

Наиболее подвержены действию МА безмиелиновые и тонкие миелиновые волокна (температурные и болевые импульсы). Толстые миелиновые волокна, (тактильные) менее чувствительны к действию МА.



Для прекращения проведения по миелинизированным волокнам необходимо, чтобы блокада распространилась на 3 последовательных узла.

## **В итоге:**

Блокада более выражена при большей частоте и длительности деполяризации.

Сенсорные, особенно болевые, волокна имеют высокую частоту импульсации и сравнительно длительный потенциал действия (до 5 мс).

Двигательные волокна посылают импульсы с меньшей частотой и более коротким ПД ( $< 0.5$  мс), потому они блокируются позже и большими концентрациями МА, чем сенсорные волокна.

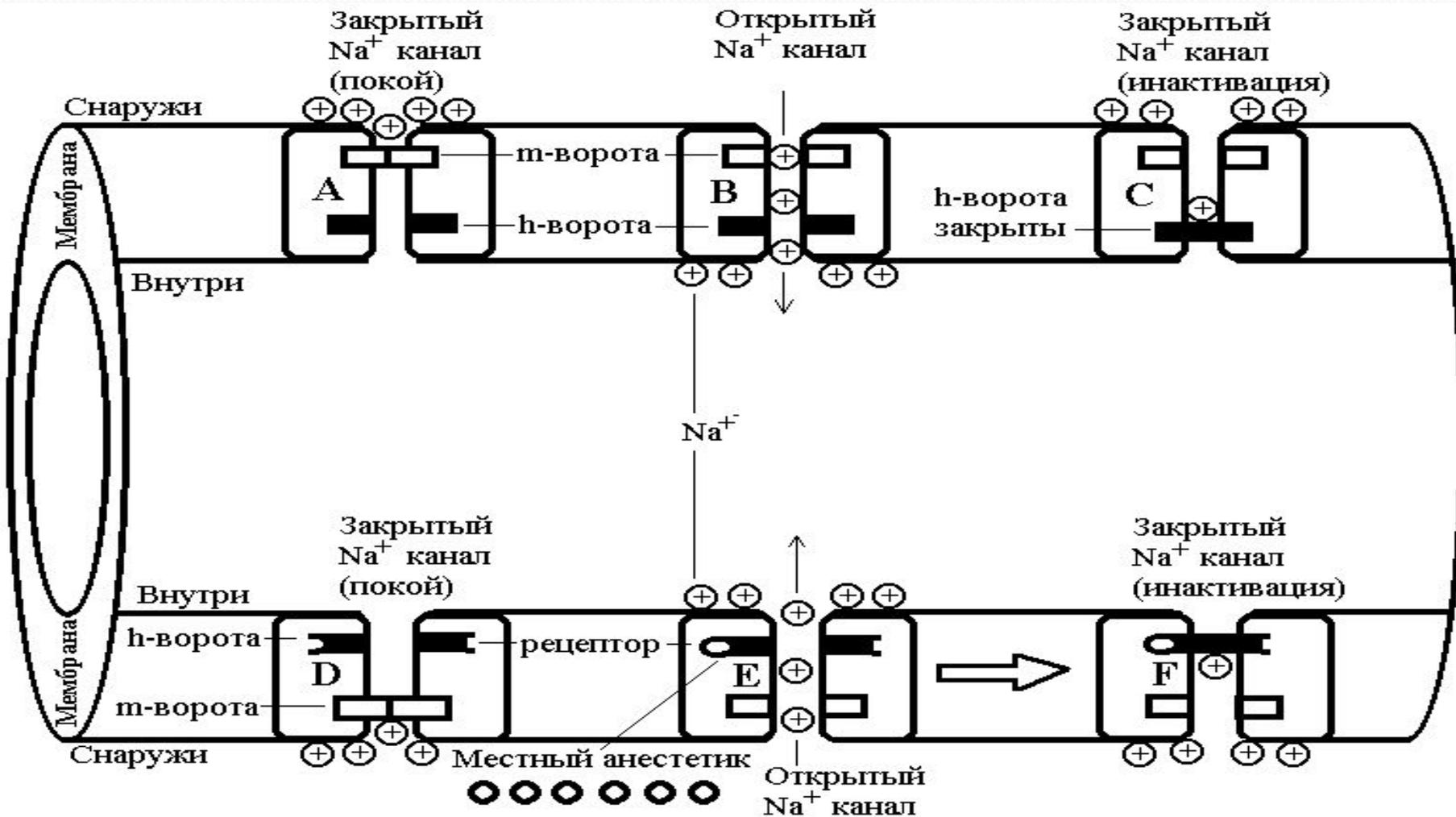
# Жирорастворимость МА:

Мощность МА зависит от их способности растворяться в жирах, т.к. мембраны нейронов представляют собой липопротеиновый матрикс (90%-липиды). МА с большей способностью растворяться в жирах являются более мощными. Липофильность анестетиков облегчает их проникновение через мембраны, что ускоряет связывание с протеинами внутриклеточной части натриевого канала.

МА с большей жирорастворимостью обладают большей способностью связываться с белками. Они медленнее «вымываются» током крови из нервных мембран.

# Связывание с внутренними h-воротами и ИНАКТИВАЦИЯ - ЗАКРЫТИЕ НАТРИЕВЫХ КАНАЛОВ В АКСОНАХ НЕЙРОНОВ

АКСОН НЕРВНОГО ВОЛОКНА



# Значение рКа местного анестетика

- **Разный рКа** – разное соотношение  $[B]$  и  $[BH^+]$
- **Лидокаин:** рКа 7,9, это означает, что при рН=7,4 25% препарата в неионизированном виде
- **Бупивакаин:** рКа 8,1. При рН 7,4 лишь 15% анестетика в неионизированном виде
- Неионизированная форма легче диффундирует в нейроны

# pKa

- МА короткого действия характеризуются быстрым началом действия
- Эффект МА длительного действия развивается более медленно

# Системная токсичность местных анестетиков

- Системная токсичность лидокаина прогрессирует по мере увеличения дозы – от признаков токсического воздействия на ЦНС (шум в ушах, мелькание «мушек» перед глазами, судороги) до кардиотоксичности.
- Токсический эффект бупивакаина может сразу проявиться острой сердечно-сосудистой недостаточностью