



Боль и местные анестетики



Боль –
функция контроля
целостности
тканей

Распространенность боли

Более **75%** населения отмечают ежедневную боль (около **25%** - острую)

Частота хронической боли, не связанной с онкозаболеваниями – **15%** взрослого населения; из них **10%** из-за боли решают покончить с собой

67% онкобольных испытывают боль, обусловленную болезнью или ее лечением

Каждый **7** пациент, обращающийся в поликлинику, предъявляет жалобы на боли в суставах, мышцах или костях

Боль-это *

... неприятное ощущение и эмоциональное переживание,

... связанное с реальным или потенциальным повреждением тканей

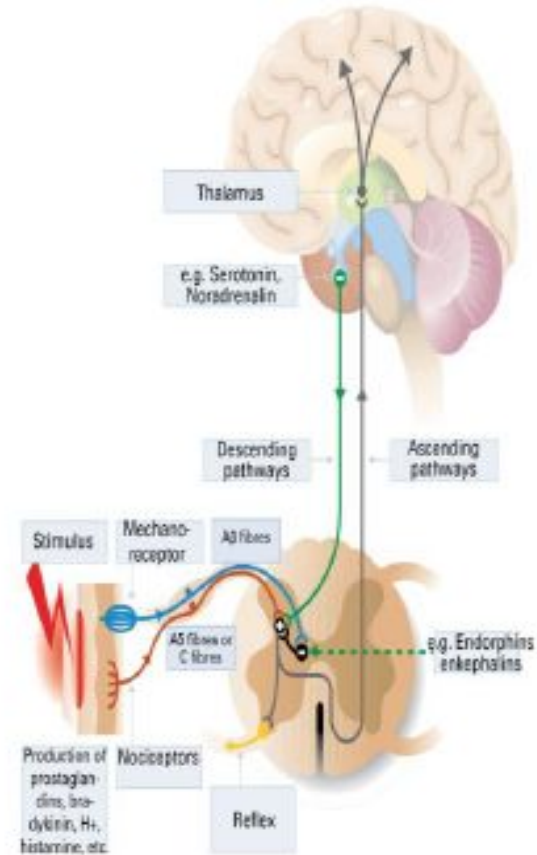
... или описываемое в терминах такого повреждения.



Теории возникновения боли

теория Фрея (1895г) – теория специфичности – болевые ощущения возникают при возбуждении специфических рецепторов (ноцицепторов).

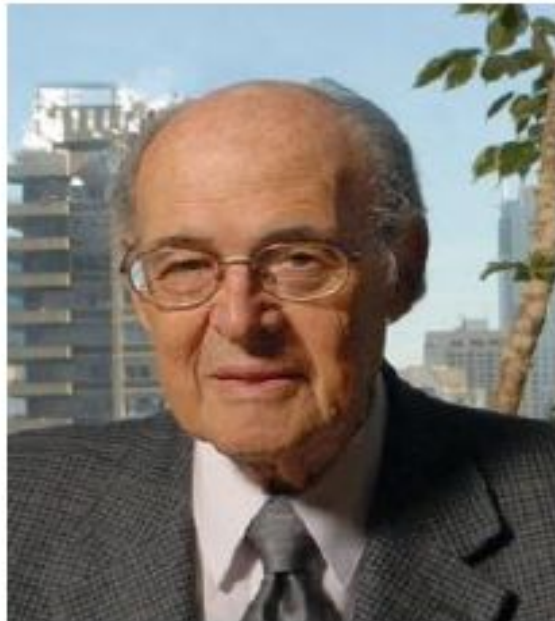
теория Гольдшейдера (1894г) – теория интенсивности – болевые ощущения могут возникать в любых рецепторах, но при действии на них очень сильных раздражителей.



Воротная теория боли - 1965г.

Ronald Melzack и Patrick Wall: революция в понимании ноцицепции :

нервные импульсы, вызванные болевым стимулом, контролируются в задних рогах спинного мозга. При этом существуют механизмы, локализующиеся в области задних рогов спинного мозга, функция которых связана с модификацией восходящего по периферическим нервным волокнам ноцицептивного потока. Воротные механизмы представляют собой взаимосвязь активности афферентных волокон большого диаметра, тормозящих передачу импульсов и волокон малого диаметра, облегчающих их передачу



Нейроматриксная теория боли

В 1999 г. R. Melzack - болевое ощущение формируется паттерном нервных импульсов в нейрональных цепях ЦНС (лимбическая система).

Нейроматрикс представляет собой сеть нейронов, образующих функциональные петли между таламусом и корой, корой и лимбической системой.

Нейроматрикс генетически детерминирован, но он меняется благодаря сенсорному опыту и обучению.

Важно - паттерны нервных импульсов запускаются как сенсорным входом, так и центрально, независимо от периферической стимуляции.

продолжительность



ОСТРАЯ БОЛЬ

(небольшая
продолжительность,
клиническая
выраженность
определяется характером
травмирующего фактора
и его прогностическим
влиянием на
жизнедеятельность
организма)

До 3-х месяцев



ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ



ХРОНИЧЕСКАЯ БОЛЬ

МНОГОМЕРНОЕ,
МУЛЬТИМОДАЛЬНОЕ,
ЭМОЦИОНАЛЬНО НЕГАТИВНО
ОКРАШЕННОЕ
ПСИХОФИЗИЧЕСКОЕ
СОСТОЯНИЕ,
МОДУЛИРОВАННОЕ
ВОЗРАСТНЫМИ
ФИЗИОЛОГИЧЕСКИМИ И
ПСИХОСОЦИАЛЬНЫМИ
ОСОБЕННОСТЯМИ ЛИЧНОСТИ

от 3-х месяцев



2 группы травмирующих факторов :

1. прямые экзогенные разрушающие факторы - острая *эпикритическая* боль с четкой локализацией – механорецепторы (в поверхностных слоях кожи, оболочек суставных сумок, мышц) - импульс по миелинизированным А-дельта волокнам (быстрые).

предостерегающая система

2. обменные факторы, нарушающие питание клеток - *протопатическая* боль, четко не дифференцируется по локализации, имеет грубый, тупой характер - генерируется в более глубоких слоях кожи и других тканей и передается по немиелинизированным С-волокнам (медленные).

● **напоминающая система**

Ноцицепторы

● 1-го типа

- А - дельта волокна, 6 - 30 м/с.
- механические и термические раздражения кожи.
- коже, включая оба конца пищеварительного тракта, суставы.
- Трансмиттер А - дельта волокон остаётся неизвестным.

Ноцицепторы 2-го типа

- С - волокна, 0,5 - 2 м/с.
- Полимодальные ноцицепторы - реагируют на механические, температурные и химические раздражения.
- все ткани за исключением ЦНС. В периферических нервах, как *nervi nervorum*.

Трансмиттеры - субстанция Р, calcitonin ген - родственный пептид и вазоактивный интестинальный пептид

Антиинфлюкентивная система (медиаторы)

ГАМК

- кортикотропин-
рилизинг гормон
- опиоидные пептиды

Медиаторы периферической системы контроля боли

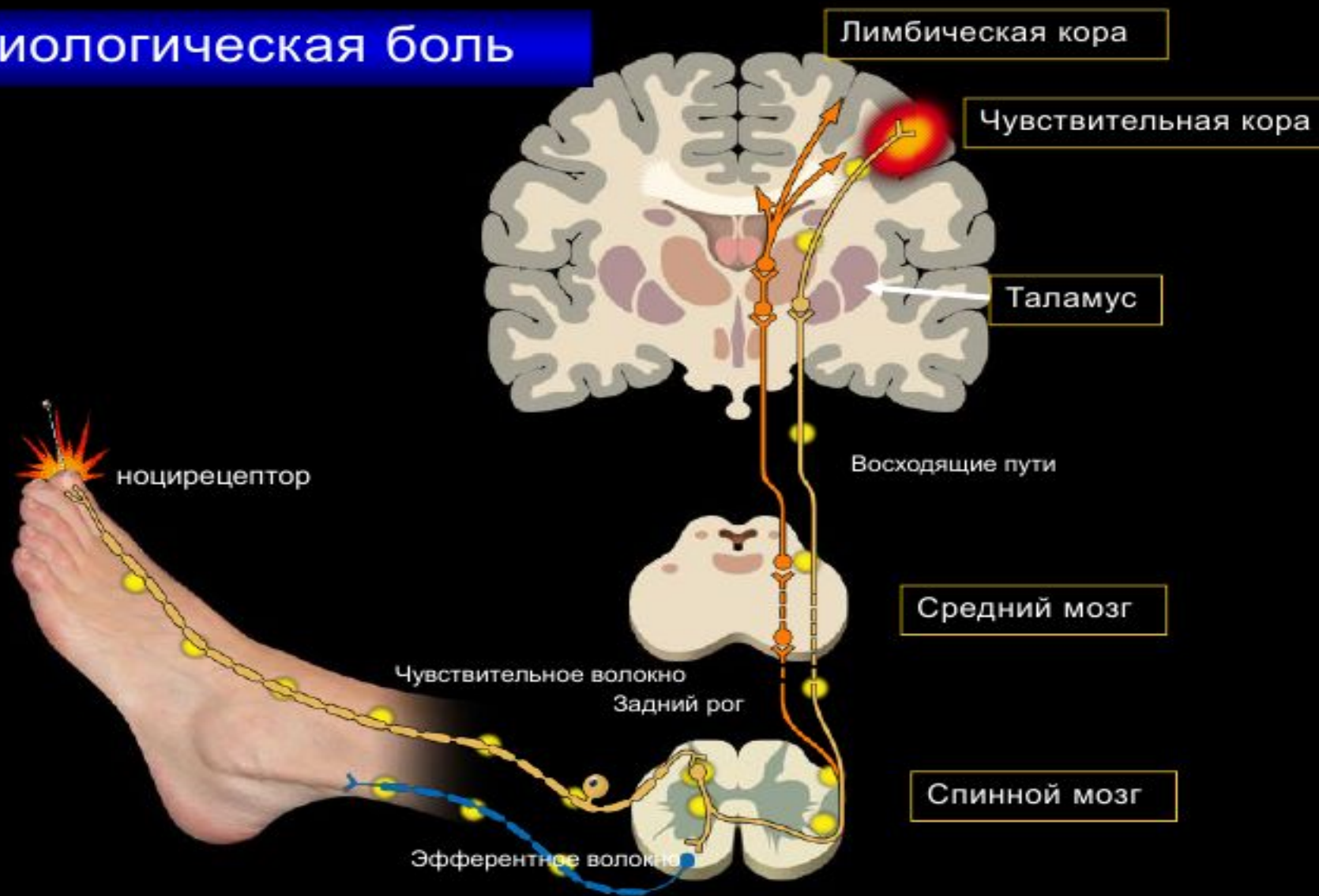
Ноцицептивная система

- Брадикинин,
 - вещество Р,
- кальцитонин-ген-родственный пептид,
 - интерлейкин-1,
 - ФНО альфа,
- фактор роста нервов

Рецепторы АНЦ

1. **Опиатные**
2. ***Серотонинэргические***
3. ***Холинэргические***
4. ***ГАМК-эргические***
5. ***Адренэргические***

Физиологическая боль



Физиологическая ноцицепция

(Катц Натаниэль, Ферранте Ф. Майкл, 1999)

Трансдукция – трансформация повреждающего воздействия в электрическую активность ноцицепторов

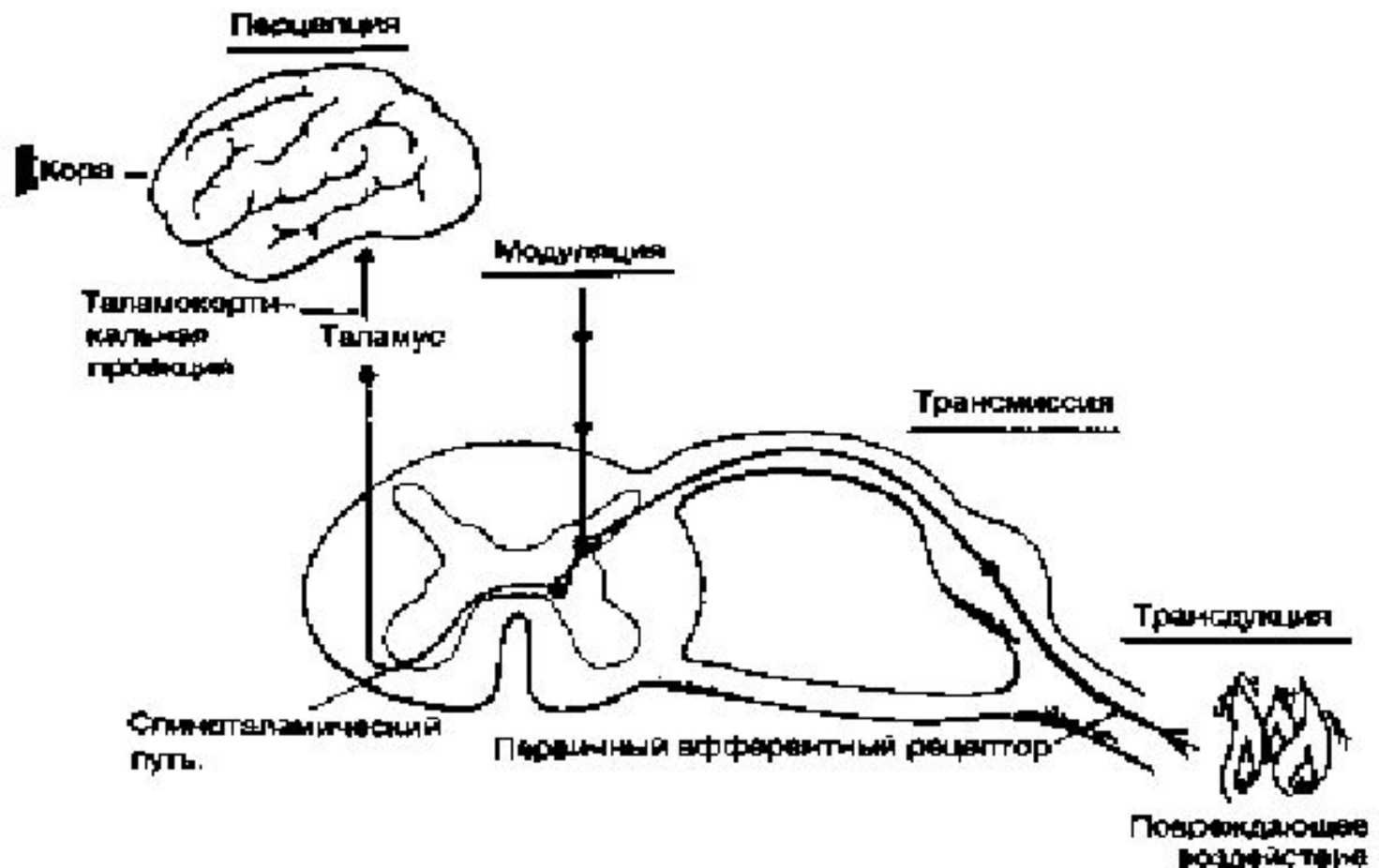
Трансмиссия - проведение возникших импульсов по системе чувствительных нервных волокон и путей в центральную нервную систему

Модуляция - процесс изменения ноцицептивной информации нисходящими, антиноцицептивными влияниями центральной нервной системы

Перцепция - субъективное эмоциональное ощущение, воспринимаемое как боль и формирующееся под воздействием фоновых генетически детерминированных свойств центральной нервной системы и ситуационно меняющихся раздражений с периферии

Физиологическая ноцицепция

(Катц Натаниэль, Ферранте Ф. Майкл, 1999)



Трансдукция

Миелинизированные ноцицепторы высокого порога (МВП)

- малые рецептивные поля;
- скорость проведения сигналов 20 м/с;
- реагируют на механические раздражители.

Немиелинизированные полимодальные ноцицепторы (С-ПМН)

- рецептивные поля достаточно велики;
- скорость проведения сигналов – 0,5 – 2 м/сек;
- реагируют на термические, химические и механические раздражители.

Биохимические субстраты Трансдукции

Возникают вследствие повреждения тканей калий, ионы водорода, серотонин, гистамин, брадикинин, ацетилхолин, простагландины, лейкотриены, субстанция Р и др.

Механизмы трансдукции

- прямая активация ноцицепторов;
- выход аллогенных веществ из плазмы;
- сенсibilизация ноцицепторов с последующим усилением их активности;
- при повторении воздействий – первичная гиперестезия (в зоне повреждения) и вторичная (вне зоны поражения) гипералгезия.

Трансмиссия

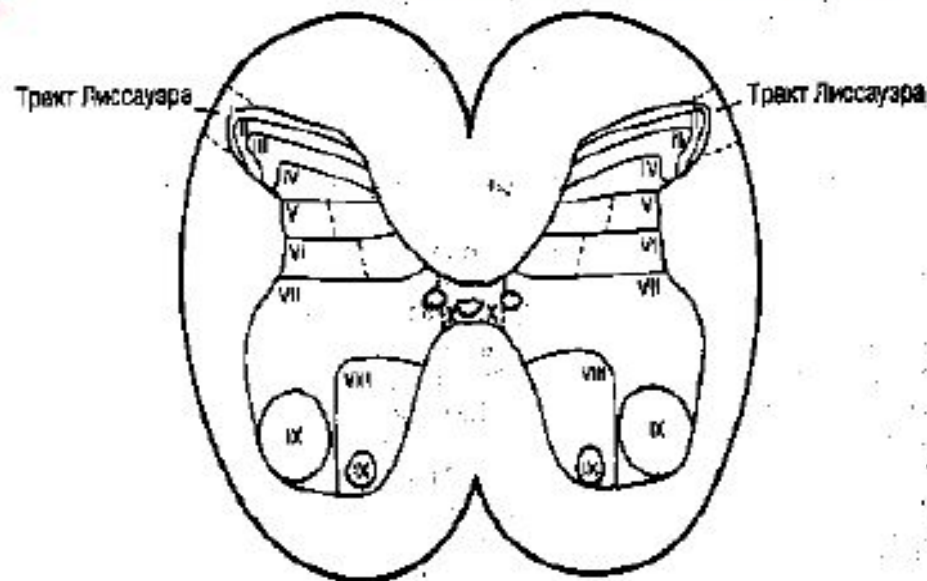
периферический уровень:

- Волокна типа А-дельта (МВП) – «первая боль»
- Волокна типа С (С-ПМН) – «вторая боль»
- Сенсорные нейроны паравертебральных узлов



заднероговой уровень:

- Нейроны I слоя
- Нейроны II слоя – «желатинозная субстанция»
- Нейротрансмиттеры первичных афферентов: субстанция Р, соматостатин, глутаминовая и аспарагиновая аминокислоты, динарфин, энкефалин

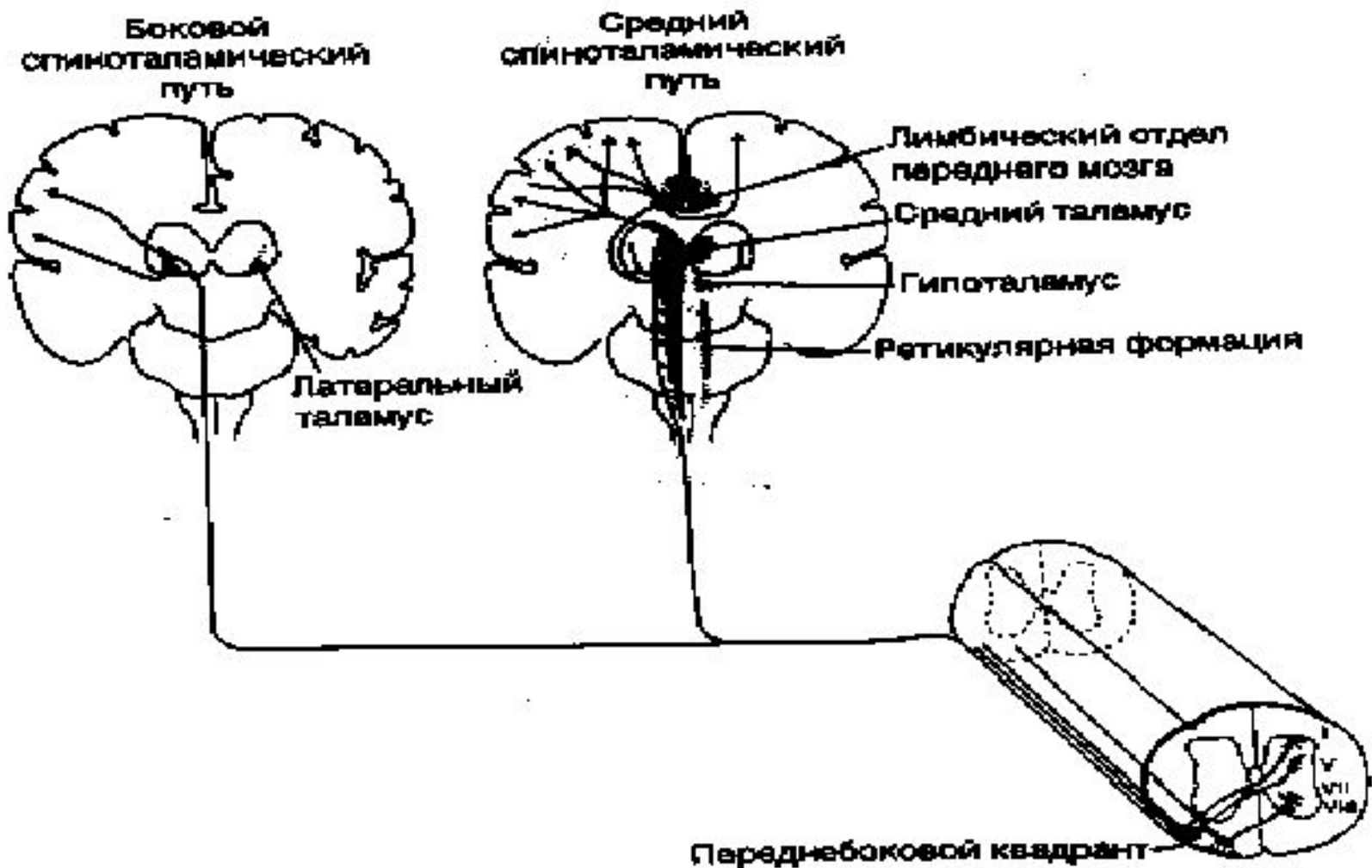


Трансмиссия

Ноцицептивные пути:

- Спиноталамический путь (СТП)
- Вентральный спиноталамический путь
- Спинно-ретикулярный путь (СРП)
- Спинно-мезэнцефалический путь (СМП)
- Дорсальный столб постсинаптической спино-медуллярной системы
- Проприо-спинальная мультисинаптическая восходящая система

Трансмиссия центральный уровень



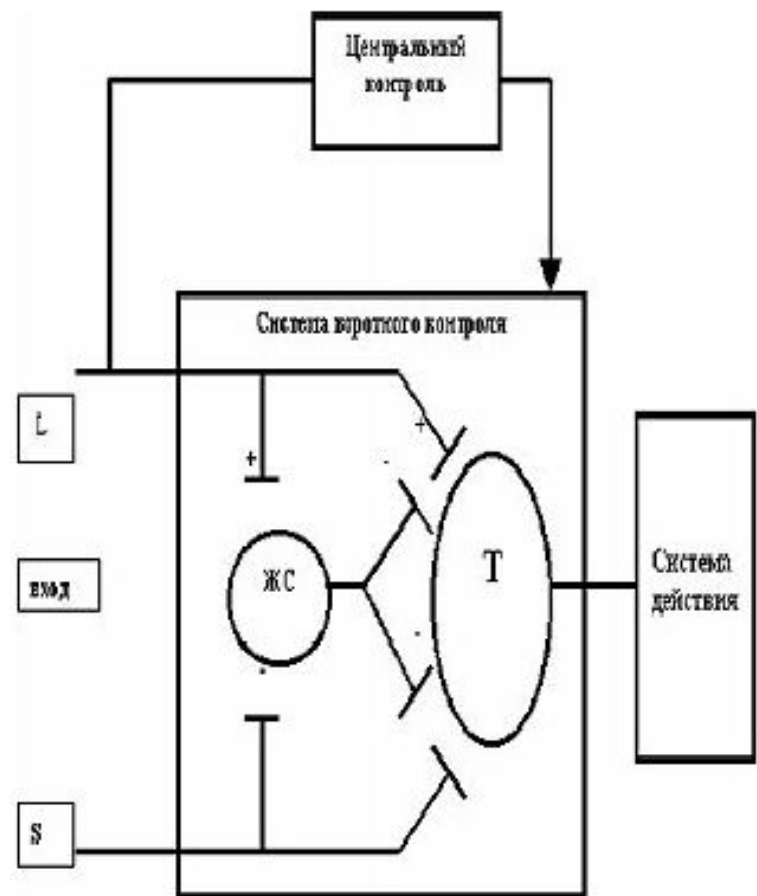
Модуляция - воротный контроль (R. Melzack, P. Wall, 1965)

Передача импульсов модулируется в задних рогах спинного мозга.

Обусловлена активностью $A(L)$ - волокон ("закрывает ворота") и $C(S)$ - волокон ("открывает ворота").

Спинальные "воротные" механизмы регулирует и головной мозг.

При достижении критического уровня поток импульсов активирует «систему действия» головного мозга (поведенческие реакции на боль).



Модуляция (воротный контроль)

Выход в практику:

лечебная гимнастика,
массаж, акупунктура,
чрезкожная
электростимуляция,
магнитостимуляция

Контраргументы:

больные с перерывом
спинного мозга и пациенты,
страдающие фантомными
болями, сохраняющие
переживание и ощущение уже
отсутствующих частей тела

Модуляция (антиноцицептивная система)

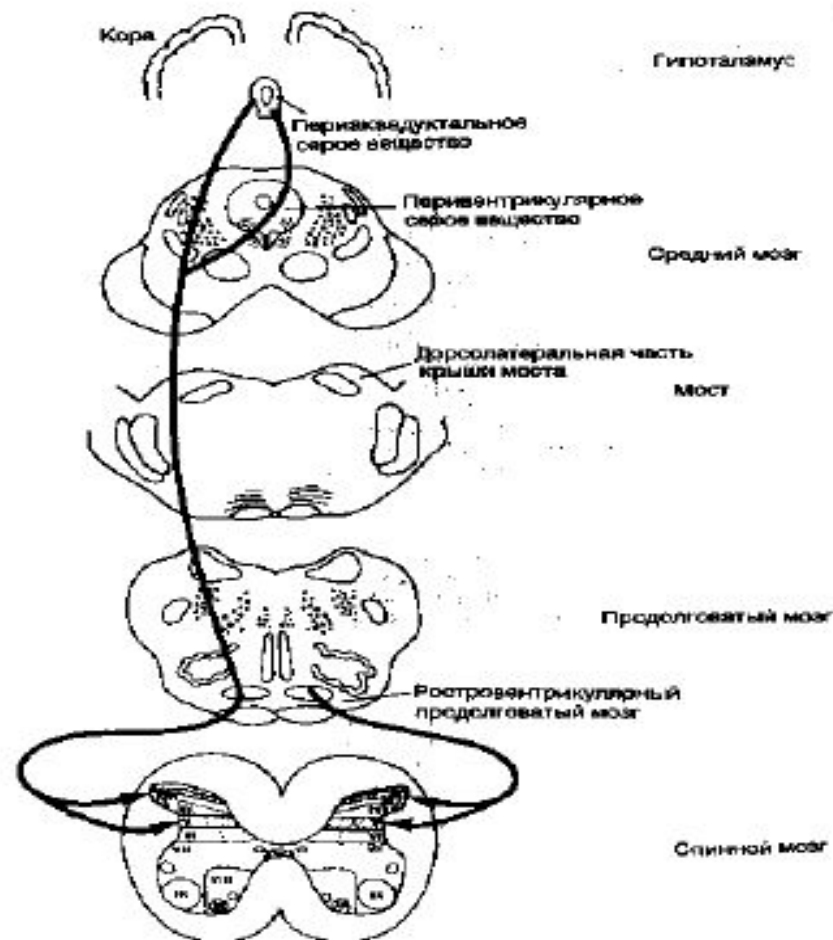
Периаквадуктальное
серое вещество

Перивентрикулярное
серое вещество

Дорсолатеральная часть
покрышки моста

Ростровентрикулярная
часть продолговатого
мозга

Пластины I, II, V задних
рогов спинного мозга



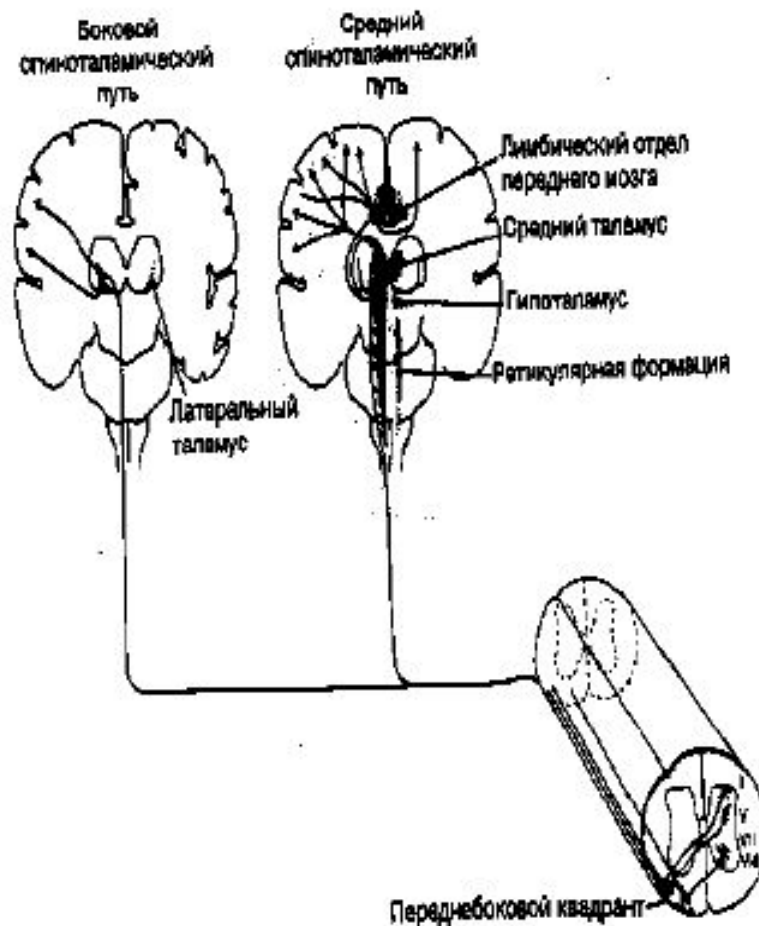
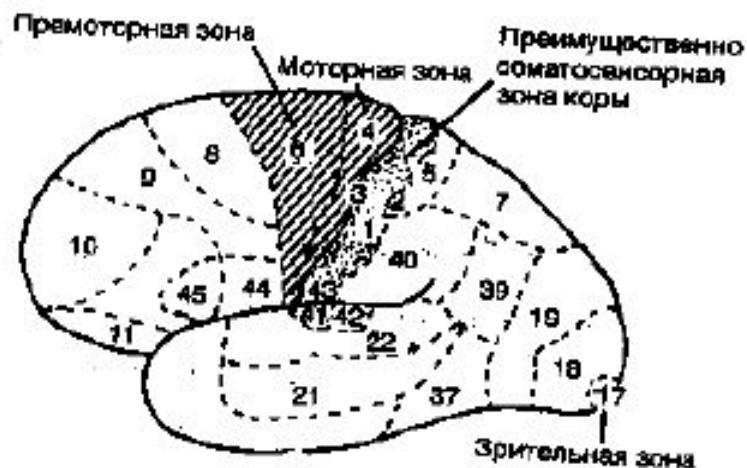
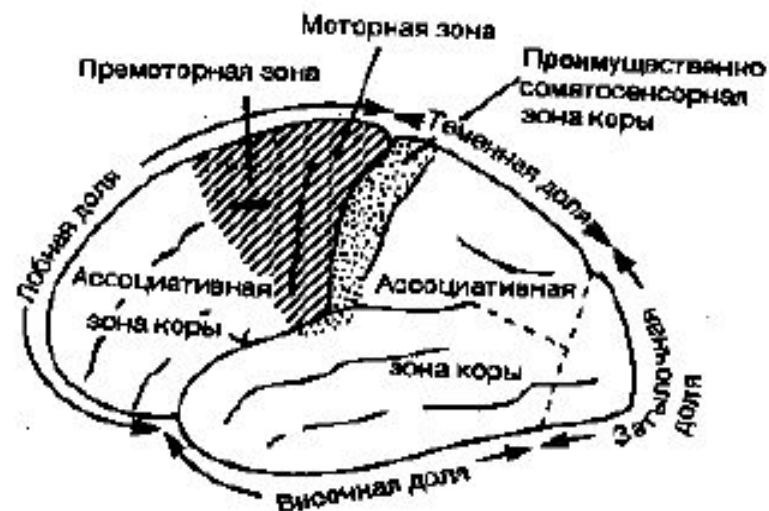
Антиноцицептивная система (трансммиттеры)

Серотонинергическая, норадренергическая, ГАМК-
ергическая и опиоидергическая системы мозга

Опиоидные пептиды (бета-эндорфин, метэнкефалин,
лейэнкефалин, динарфин)

Связываясь с опиоидными рецепторами, 90% которых
расположено в дорзальных рогах спинного мозга, они
вызывают высвобождение ГАМК, тормозящей
передачу болевых импульсов.

Перцепция боли





Все качественные характеристики болевого ощущения генетически детерминированы и генерируются в головном мозге, а периферические стимулы представляют лишь их неспецифические "триггеры".

Механизмы боли

➤ Существует не одна боль, а боли ...

В зависимости от физиопатологического механизма

Ноцицептивные боли

- Артроз
- Травмы
- Ожоги
- Рак (без нейропатической составляющей)
- Лумбаго (без нейропатической составляющей)

Воспалительные и невоспалительные реакции на ноцицептивный раздражитель и на повреждение тканей

Смешанные боли

(с ноцицептивной и нейропатической составляющими)

- Хронические люмбо-ишиалгии (мышечно-скелетные и неврологические поражения)
- Рак (с поражением нервов)
- КРБС (комплексный регионарный болевой синдром) 2 типа

Ассоциация ноцицептивных и нейропатических компонентов

Нейропатические боли

периферические

- Полинейропатии (диабет, ВИЧ-инфекция, лекарства...)
- Мононейропатии (хирургия, травмы)

центральные

- Поражение спинного мозга
- Травмы /сдавления
- Рассеянный склероз
- Сосудистые (инфаркт, кровотечение)
- Поражения мозга
- Опухоли
- Травмы

Прямое или не прямое поражение нервной системы

Соматическая боль

- Передается через А-волокна (*альфа, бета, гамма и дельта*)
- *Альфа и бета* -большого диаметра, обеспечивают быструю передачу импульсов с опорно-двигательного аппарата, чувствительны к давлению и ответственны за состояние мышечного тонуса
- *Гамма-волокна* -контролируют тонус скелетной мускулатуры
- *Дельта-волокна* самого меньшего диаметра передают болевую, тактильную и температурную рецепцию

Висцеральная боль

- Передается *В* и *С* -волоками
- *В-волокна*-тонкие миэлиновые несут преганглионарную функцию автономной н. с.(симпатической, парасимпатической) и обеспечивают вазомоторную, висцеромоторную и пиломоторную реакции
- *С- волокна*- немиэлиновые волокна мелкого диаметра, имеют низкую скорость проведения, несут постганглионарную функцию вегетативной н.с. и воспринимают тупую, точечную и температурную стимуляцию

Местные трансммиттеры боли

- **В поврежденных тканях** нарастают «гуморальные продукты боли» -аллогены или трансммиттеры болевого восприятия, участвующие одновременно и в формировании воспалительной реакции.
- **Это-** ионы К,Н, серотонин, гистамин, ацетилхолин, простагландин, кинин, брадикинин, аденозин, пептиды (субст.Р), лейкотриены, продукты метаболизма клеток белой крови (лимфокины, монокины, интерлейкины), выступающие как маркеры воспалительного ответа
- **Они усиливают** болевое восприятие и воспалительную реакцию

Пути передачи боли

- **Соматическая боль**
- передается по миэлинизированным *А - волокнам* и немиэлинизированным *С - волокнам* в задний рог спинного мозга
- **Висцеральная боль**
- передается от париетальных и висцеральных листков брюшной и грудной полостей через *С-волокна*, чувствительных к рассечению, сдавлению, растяжению, перемещению и ишемии. Характер боли носит тупой, разлитой характер, трудно локализуемый, сопровождаются «вегеталгиями» - дурнотой, бледностью, обмороками, рвотой, липким потом, падением АД, пиломоторным рефлексом.
- При формировании очага воспаления боль локализуется

Спинной мозг

- Задний рог спинного мозга-является первым звеном, воспринимающим афферентную информацию по **А и С волокнам** и формирует поток восходящей информации уже иного качества.
- **Здесь установлено** наличие 9 пластин (**Rexed,a**), где нейроны желатинозной субстанции, **как в релейной станции**, модулируют поток ноцицептивной информации от первичных афферентов и передают далее по нейронам спиноталамического тракта.
- **Здесь предполагается участие** таких трансммиттеров как : субстанции **Р**, соматостатина, холецистокинина, серотонина, энкефалина, ГАМК, ангиотензина и др.

Восходящие пути боли

- **Восходящая афферентная** стимуляция направляется по Спиноталамическому и спиноретикулоталамическому тракту к соматосенсорной коре головного мозга.
- **Аксоны спиноталамических нейронов** после перекреста в передней комиссуре спинного мозга достигают ТАЛАМУСА., где содержатся нейромедиаторы **глутамат, холецистокинин, энкефалин, динарфин, вазоактивный кишечный пептид.**
- **Спиноретикулоталамический путь** более древний передает информацию в ретикулярную формацию, а отсюда к таламусу, гипоталамусу, лимбической системе и к соматосенсорным центрам коры головного мозга.

Нисходящая антиноцицептивная система

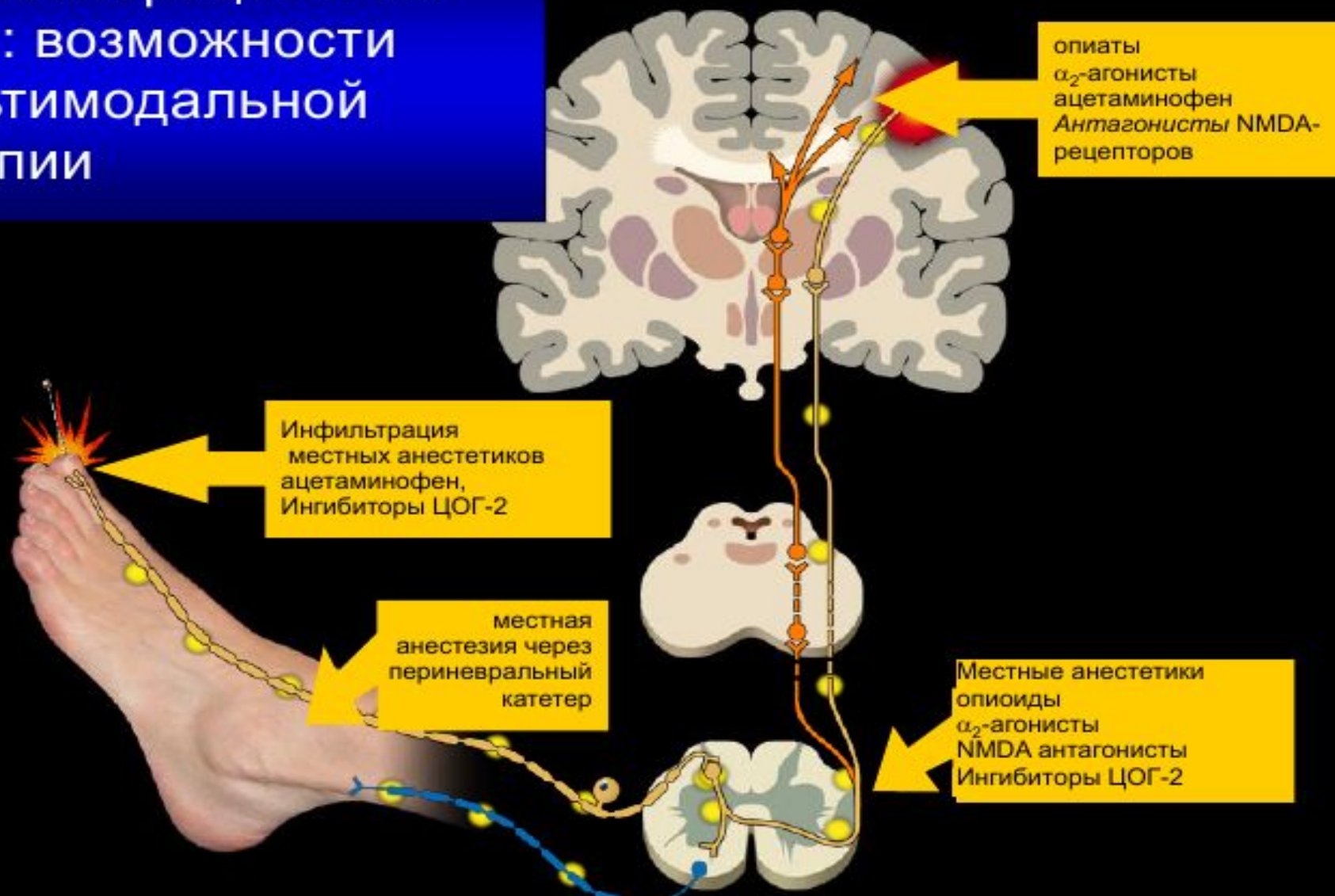
- **Формируется корой, подкорковыми структурами** и заканчивается в дорзальных рогах спинного мозга. *Нейротрансмиттерами* нисходящей системы являются моноамины (**глицин, катехоламины, серотонин, норадреналин, энкефалин, соматостатин, эндорфины, кальцитонин**).
- **Острота боли** может быть подавлена активацией высших центров коры головного мозга (гипноз, электроанальгезия, акупунктура, медитация и пр.).
- **В живом организме постоянно взаимодействуют болевая и антиболевая системы !!**

Вторичные проявления острой боли

- **Респираторная система:** болевой тормоз дыхания, гиповентиляция, нарушение кашля, расстройство газообмена
- **Кардиоваскулярная система:** гипердинамия, повышение потребности миокарда в O_2 , риск ишемии миокарда
- **Пищеварительная система:** снижение моторики ЖКТ, тошнота, рвота, парез к-ка, регургитация, аспирация
- **Мочевыделительная система:** атония мочевого пузыря, олигурия
- **Нейро-эндокринная система и метаболизм:** выброс катехоламинов, стресс-гормонов, ретенция воды, натрия, белковый гиперкатаболизм, липолиз, метаболический ацидоз



Послеоперационная боль: возможности мультимодальной терапии



Анестезия – обратимое
угнетение всех видов
чувствительности.

Местные анестетики (МА) -
выключение болевой и
других видов
чувствительности при
болезненных манипуляциях.

Местная анестезия - блокада:

1. Формирования ПД в чувствительных нервных окончаниях
 2. проведения возбуждения по нервному волокну
- при сохранении сознания.**



Местные анестетики

Местные анестетики – краеугольный камень регионарной анестезии



ВИДЫ МЕСТНОЙ АНЕСТЕЗИИ:

- **Терминальная (поверхностная, аппликационная анестезия)** смазывание кожных покровов и слизистых оболочек. закапывание, орошение.
- **Инфильтрационная анестезия** - пропитывание р-ром МА тканей в области операционного доступа.
- **Проводниковая (регионарная) анестезия** - прерывание проводимости по нервному стволу.
- **Эпидуральная и каудальная анестезия** используется при оперативных вмешательствах на органах малого таза, промежности, нижних конечностей.
- **Субарахноидальная (спинальная) анестезия** широко используется при оперативных вмешательствах на органах малого таза, промежности, нижних конечностей и др.
- **Внутрикостная анестезия** применяется при операциях на конечностях.
- **Новокаиновые блокады.** При ряде заболеваний или травмах для хорошего обезболивания показаны новокаиновые блокады.

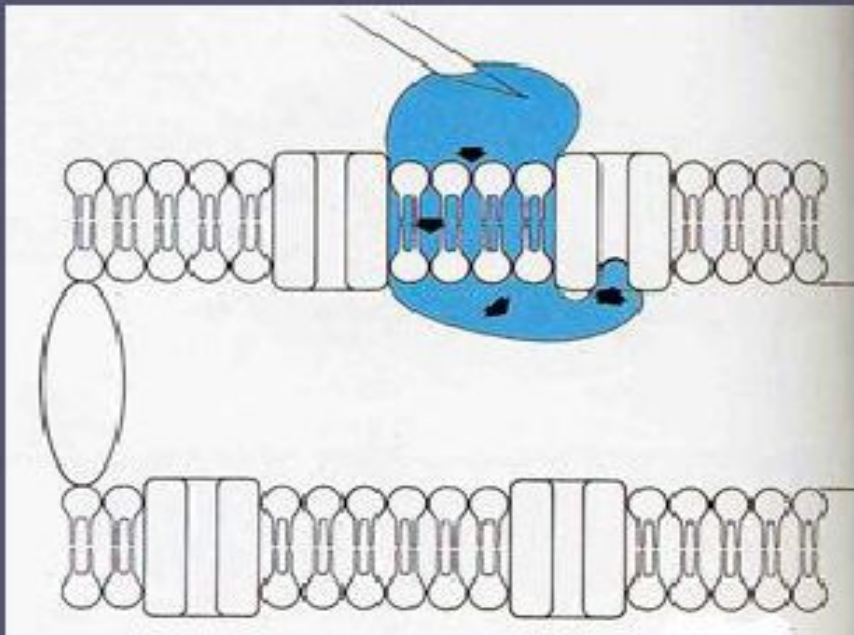
ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

1. **Гиперчувствительность.**
2. к применению сосудосуживающих средств в сочетании с МА:
 - а) Абсолютные противопоказания:
 - Нестабильная ИБС;
 - Недавно перенесенный инфаркт миокарда;
 - Недавнее коронарное шунтирование;
 - Трудноизлечимая аритмия;
 - Неконтролируемое высокое кровяное давление;
 - Закупорка сердечных сосудов;
 - Гипертиреоз;
 - диабет;
 - чувствительность к сульфитам,
 - кортико-зависимая астма,- феохромоцитома.

Эволюция местных анестетиков



В 1884 году Koller описал местные обезболивающие свойства кокаина, алкалоида, выделенного из листьев *Erythroxylon coca*



«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 «coca-in»



- 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

История местной анестезии от кокаина

до изомеров (Biscoping J et al., 2000, Ruetsch YA et al., 2001)

- Развитие органической химии привело к синтезу кокаина в 1891 году
- Синтез новых эфирных МА в 1891-1930 годах.
- Амидные МА создавались с 1898 по 1972 год.
- В 1943 Loefgren синтезировал **лидокаин**, который не был амидом, а амидным дериватом диэтиламиноуксусной кислоты.
- Все эти препараты имели различную токсичность в отношении ЦНС и ССС.
- **Бупивакаин** синтезирован в 1957 году, введен на рынок в 1965 году
- Выраженная устойчивая к терапии при токсичности в отношении ССС.
- Идентификация оптически активных изомеров семейства мепивакаина привело к созданию **ропивакаина** (чистого S-(-) **энантиомера**) и его клиническому использованию с 1996 года.
- Побочные эффекты ропивакаина были найдены очень ограниченными

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.



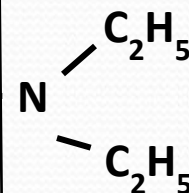
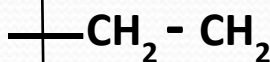
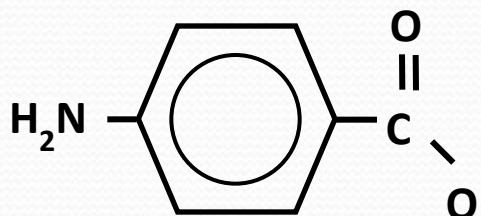
Химическая структура

Ароматическая
группа

Углеродная
цепочка

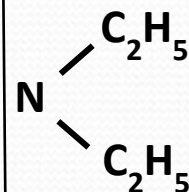
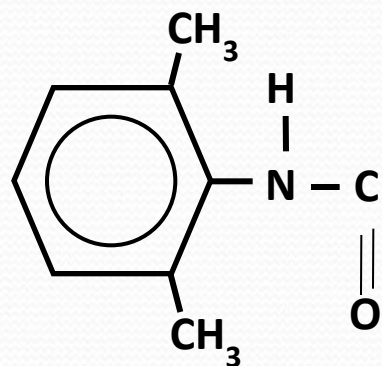
Аминогруппа

Эфир



Прокаин

Амид



Лидокаин

Классификация

Эфиры:

- ☐ Хлорпрокаин
- ☐ Кокаин
- ☐ Прокаин
- ☐ Тетракаин

Амиды:

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

свойства местного анестетика

мощность

жирорастворимость

pK

длительность
латентного
периода

pK

диффузионная
способность

концентрация
анестетика

длительность
эффекта

жирорастворимость

способность
связываться
белками

pK

характер
локального
кровотока

токсичность
системная и
локальная

жирорастворимость

способность
связываться
белками

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

Классификация местных анестетиков

1. Препараты с эфирным звеном между ароматическим концом и промежуточной цепью (прокаин, новокаин, хлорпрокаин, тетракаин)
2. Соединения с аминным звеном между ароматическим концом и промежуточной цепью (лидокаин, прилокаин, **МАРКАИН**, этидокаин)

Отличия групп МА

1. По путям метаболизма эфиры гидролизуются в плазме под воздействием псевдохолинэстеразы, а амидные разрушаются ферментами печени
2. По аллергизирующему потенциалу (при гидролизе эфиров образуется парааминобензойная кислота, что может вызвать аллергические реакции).

Физико-химические свойства местных анестетиков

Препарат (торговое название)	Тип и год внедрения в клинику	Относительная мощность	pK_a	Жирораствор имость	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

Соотношение рКа к % содержанию основных форм и время развития 50%- проводникового блока в изолированном нерве

Препарат	Хим. класс	рКа	Процент оснований при pH=7,5	Начало, мин
Прилокаин	Амид	7,7	35	204
Лидокаин	»	7,7	35	2-4
Этидокаин	»	7,7	35	2-4
МАРКАИН	»	8,1	20	5-8
Тетракаин	Эфир	8,6	5	10-15
Прокаин	»	8,9	2	14-18

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

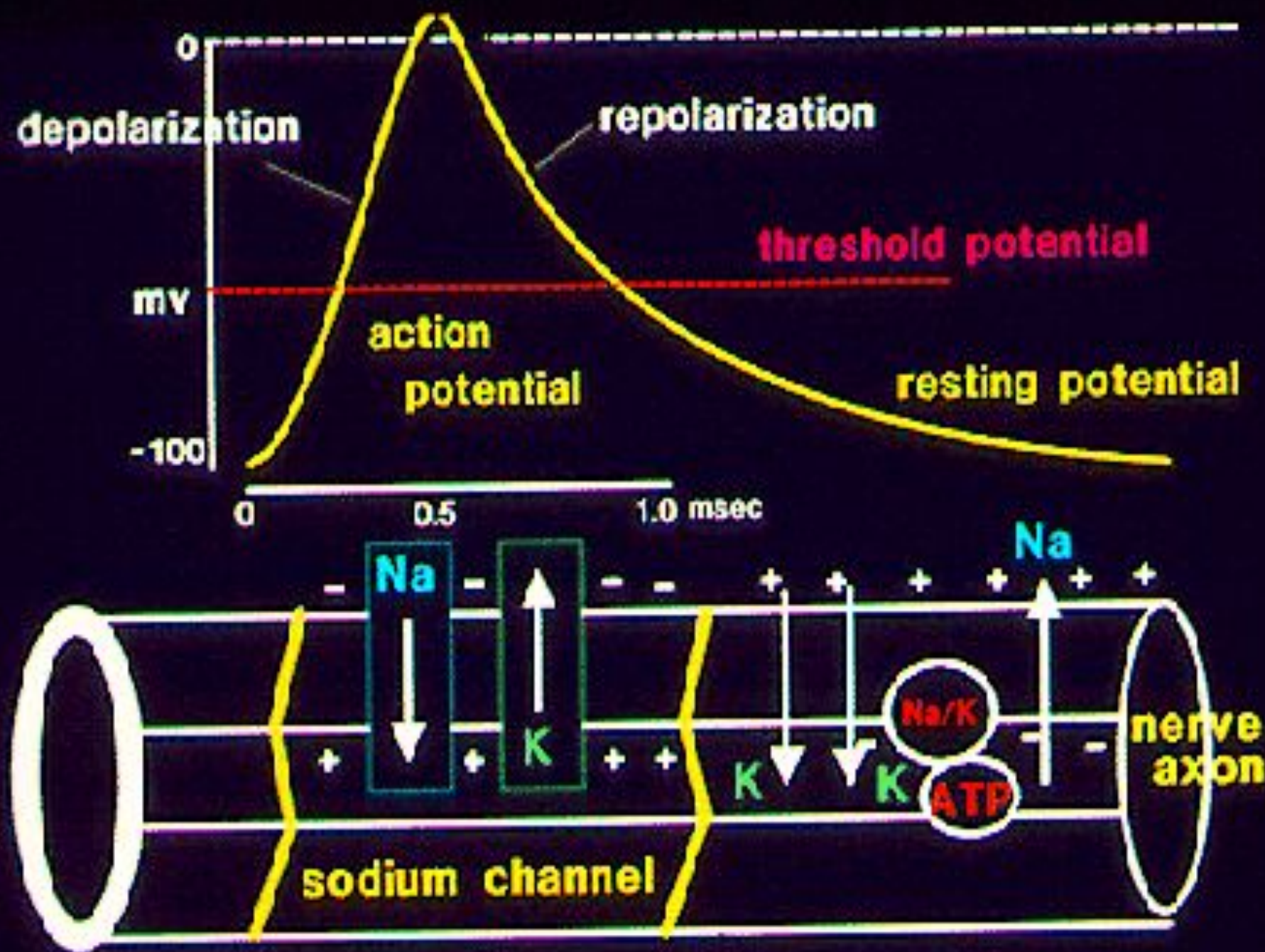
Последовательность механизмов, приводящих к блокаде проводимости по нервному волокну

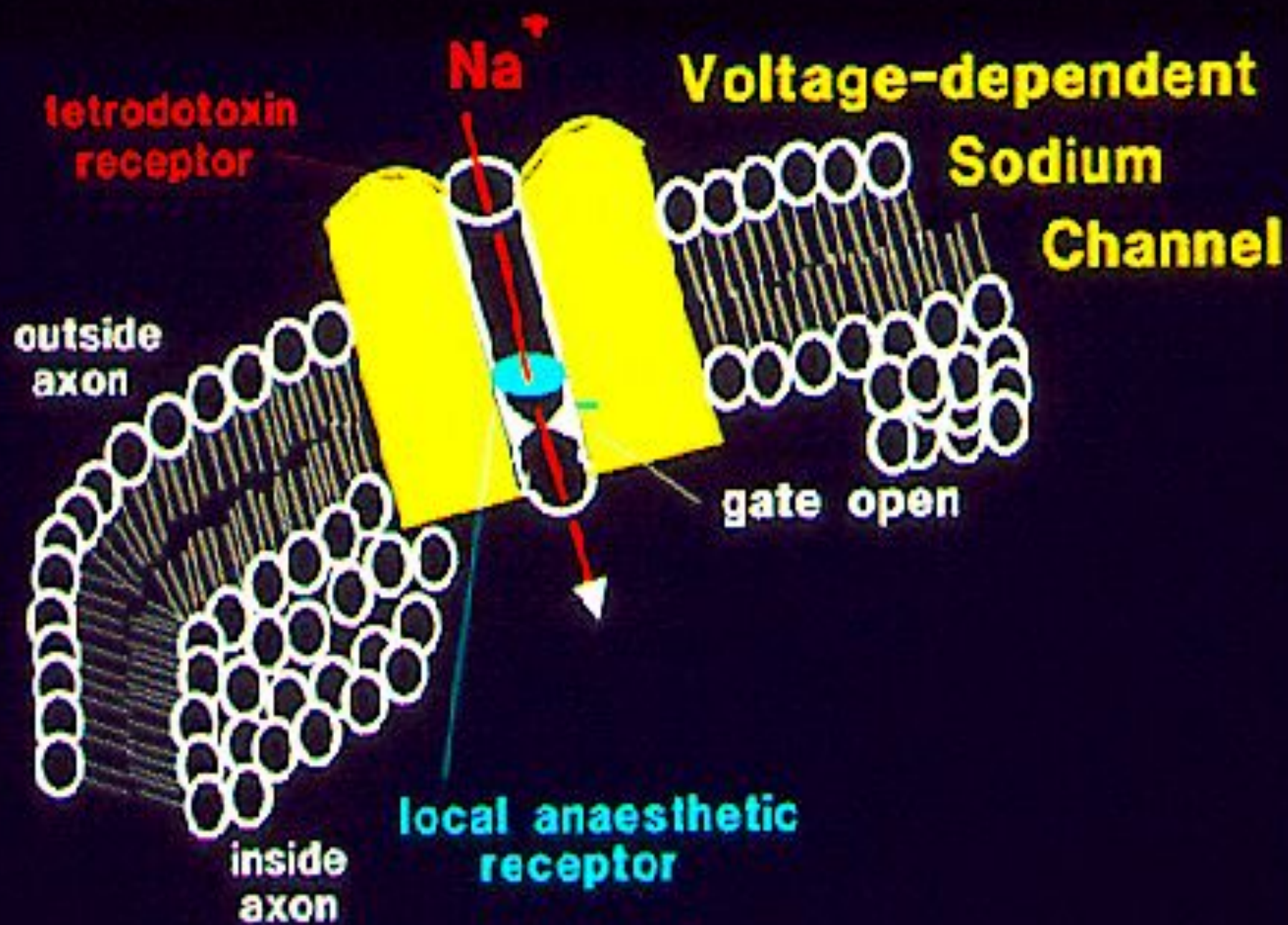
- Диффузия неионизированной формы МА через оболочку нерва и мембраны нейронов
- Проникновение катионов МА внутрь клетки и связывание с рецепторами внутренней поверхности Na^+ каналов
- Блокада Na^+ каналов
- Подавление фазы деполяризации
- Невозможность достижения порогового потенциала
- Блокада проведения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

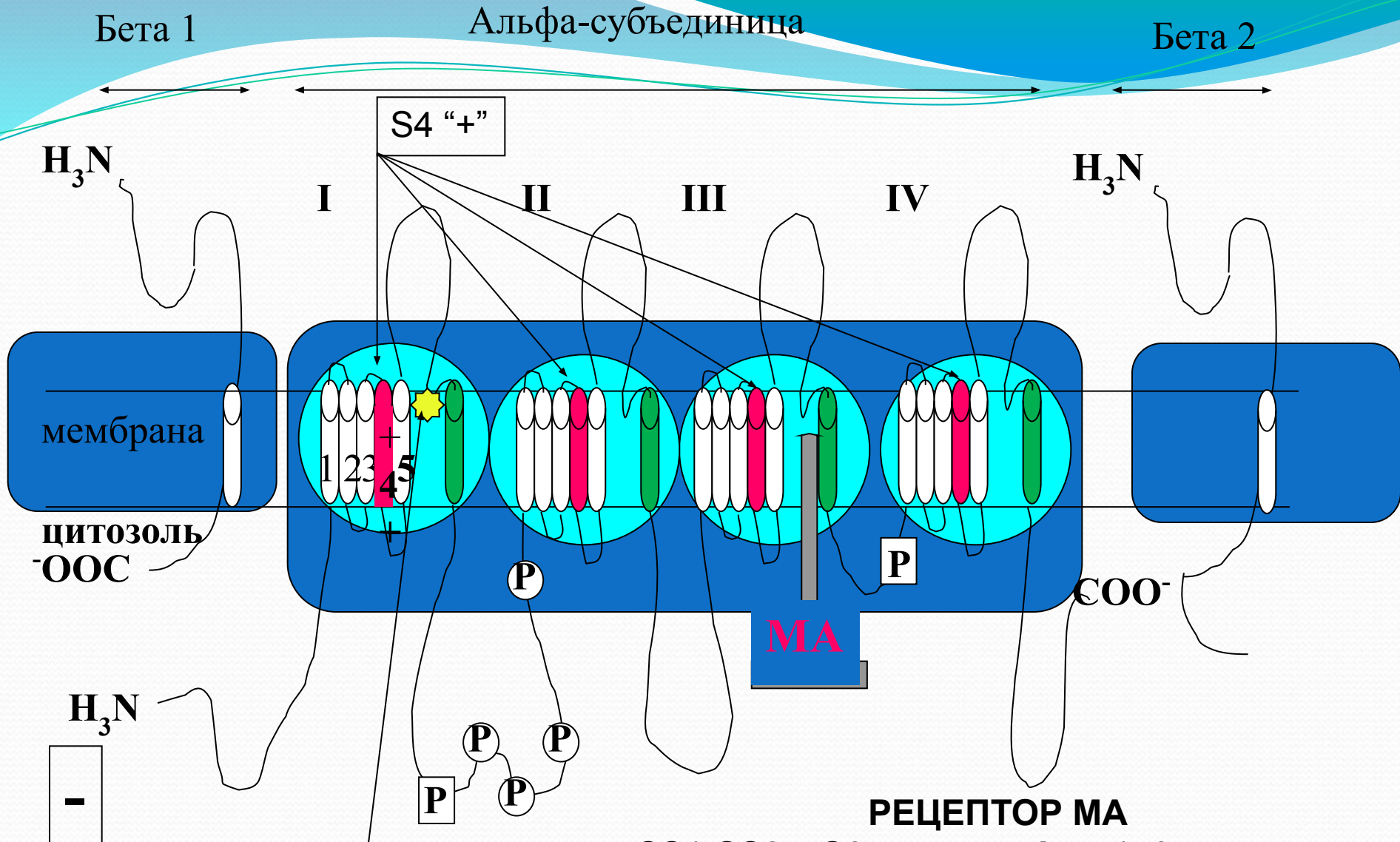
Механизм действия местных анестетиков

- Диффузия основных форм местного анестетика (МА) через оболочку нерва и нервную мембрану
- Восстановление равновесия между основными и катионными формами МА на аксиальной поверхности нервной мембраны
- Проникновение внутрь и фиксация МА в зоне рецепторов в натриевом канале.
- Блокада натриевого канала
- Угнетение проведения натрия
- Снижение скорости и степени фазы деполяризации потенциала действия
- Невозможность достигнуть порогового уровня потенциала
- Недостаточное развитие потенциала действия
- Проводниковая блокада

Механизм действия МА
блокада натриевых каналов
плазматических мембран
нервных волокон, вследствие
чего увеличивается порог
возбуждения и уменьшается
величина ПД.



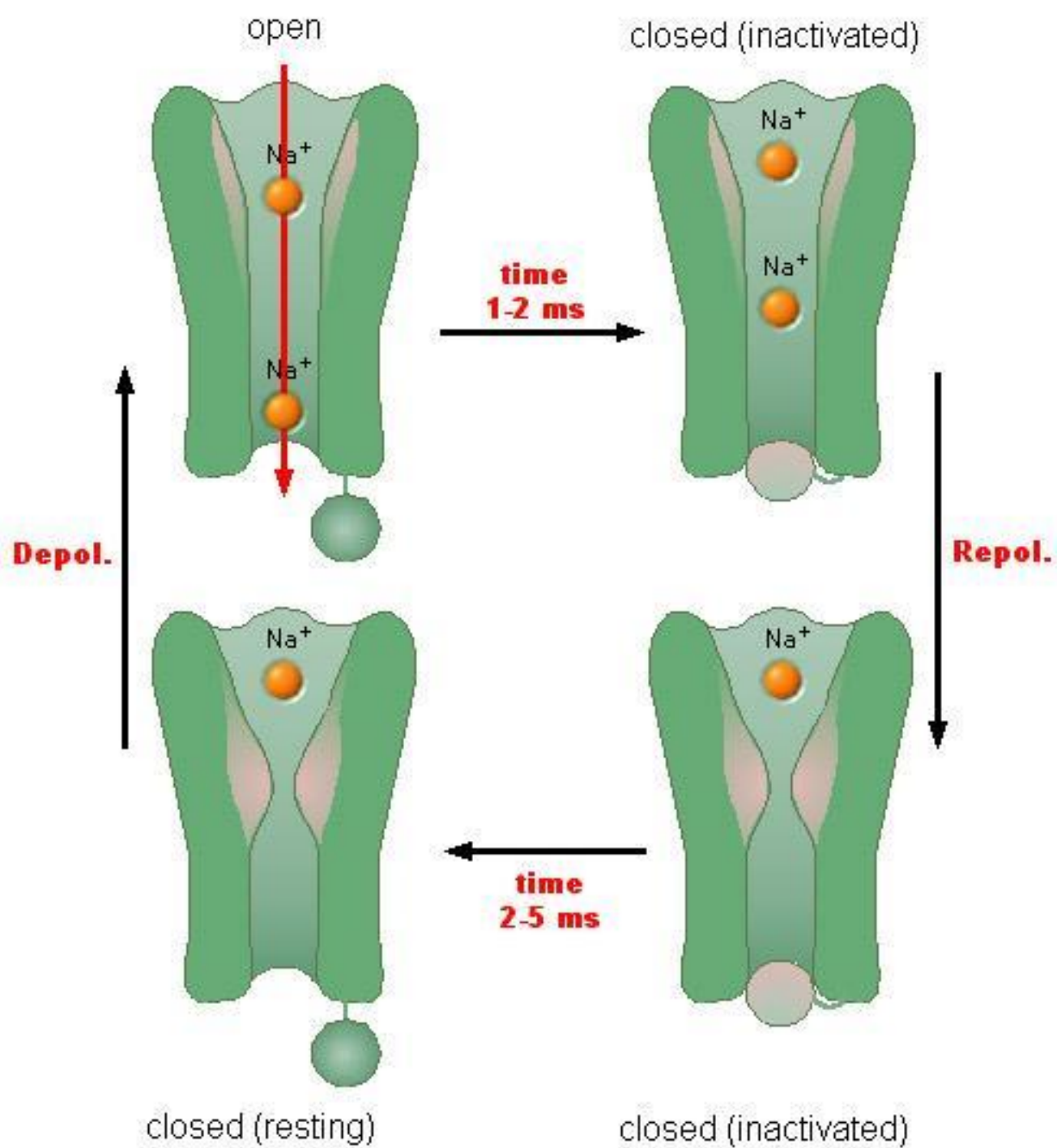




- субстрат фосфорилирования ПК-А
 - субстрат фосфорилирования ПК-С.

**Тетродотоксин,
 сакситоксин (SS2).**

РЕЦЕПТОР МА
 SS1-SS2 в S6 –домене **Фен-1764**
 (замещенная аминная группа МА)III, **Тир**
 1771 (ароматический радикал) I,
Изолейцин 1760 (наружная граница
 рецептора). IV

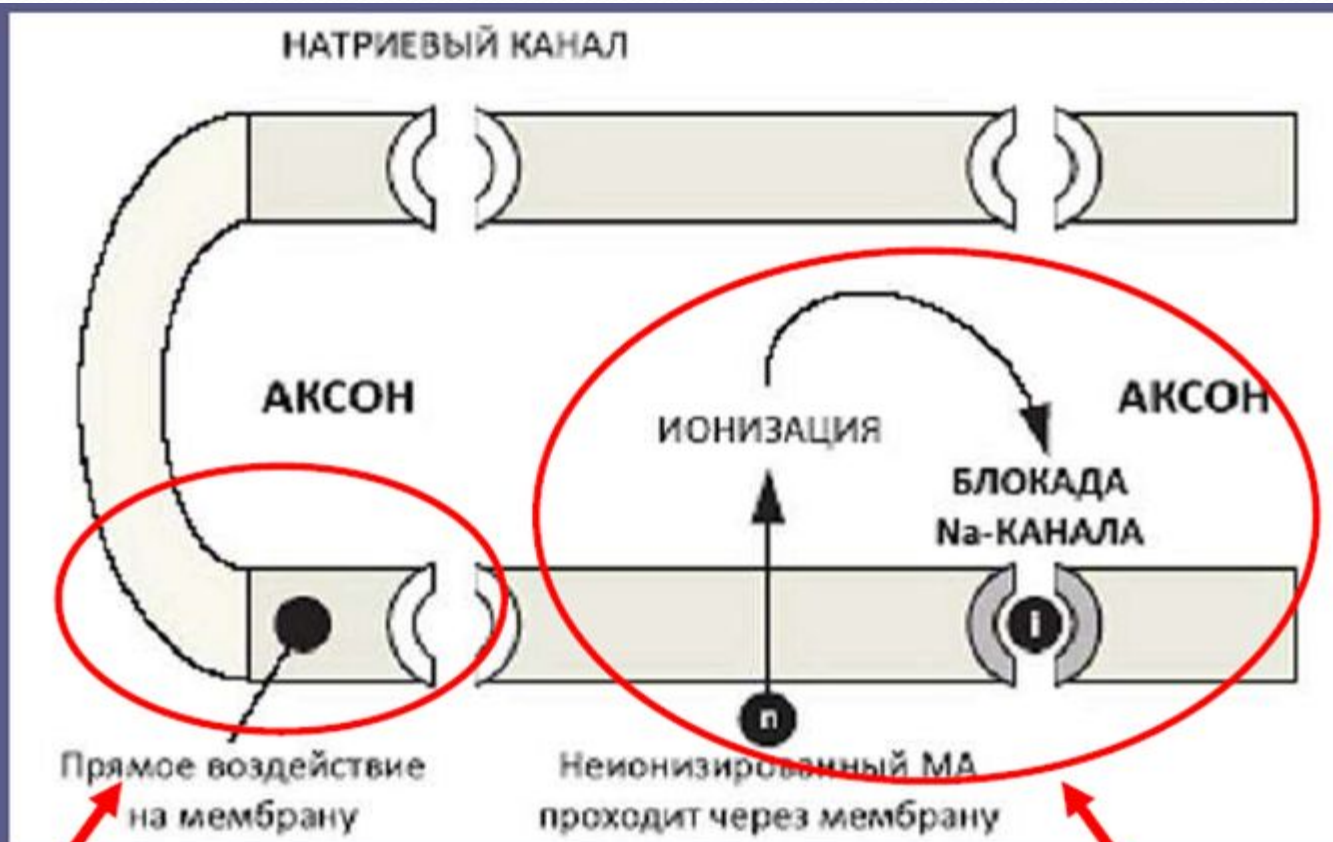


**Na⁺- каналы в состоянии покоя
имеют значительно меньшую
аффинность к МА, чем
активные (открытые) или
инактивированные каналы.**

**Т. О., эффект МА более
выражен в активных
действующих аксонах, чем в
находящихся в состоянии
покоя.**

- **Повышение уровня внеклеточного Ca^{++} частично блокирует действие МА за счет увеличения потенциала мембраны, которое переводит ее в состояние покоя.**
- **Наоборот, повышение концентрации внеклеточного K^{+} деполяризует мембранный потенциал усиливает эффект МА.**

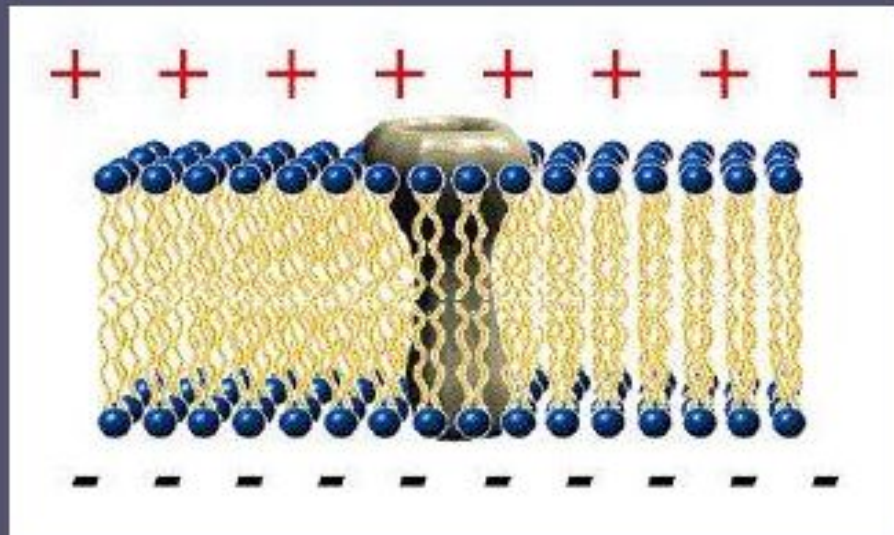
Механизм действия местных анестетиков



«Мембранное утолщение»

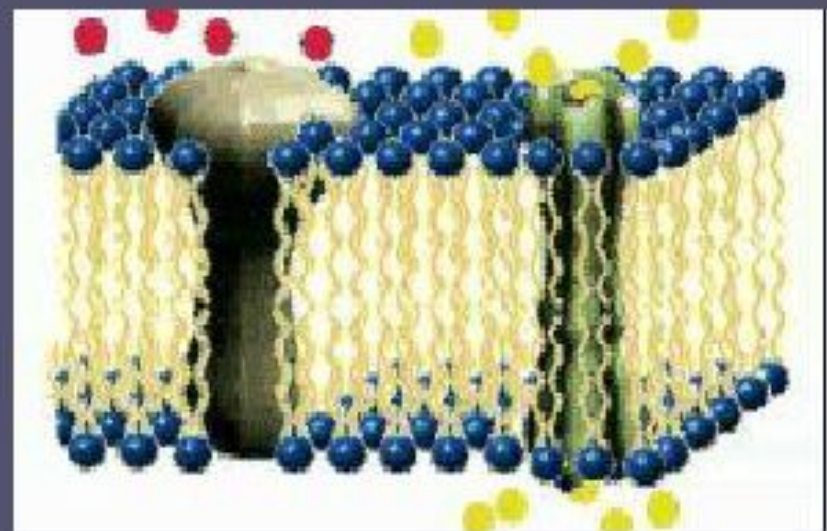
Блокада потенциала действия

Мембранные механизмы действия местных анестетиков



Блокада Na канала и
повышение
проницаемости для K⁺

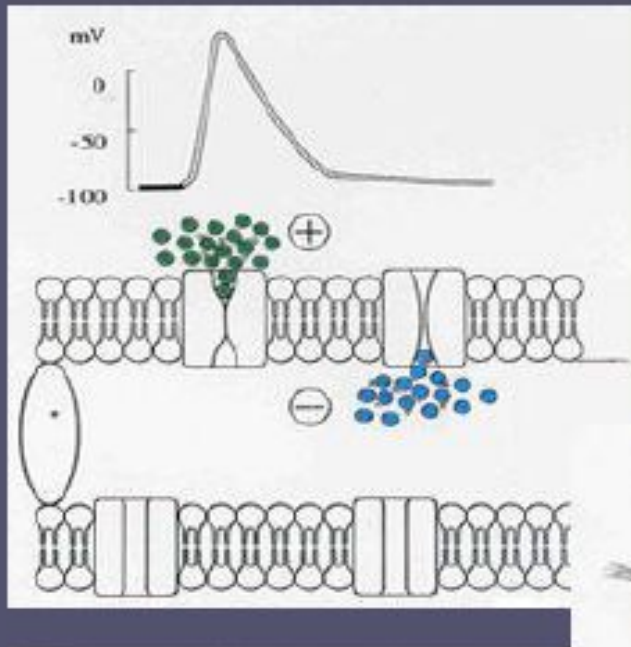
Распределение ионов в
покое



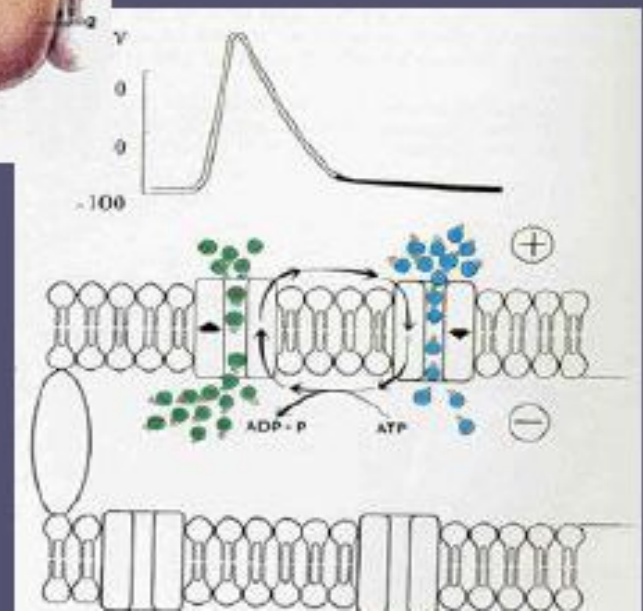
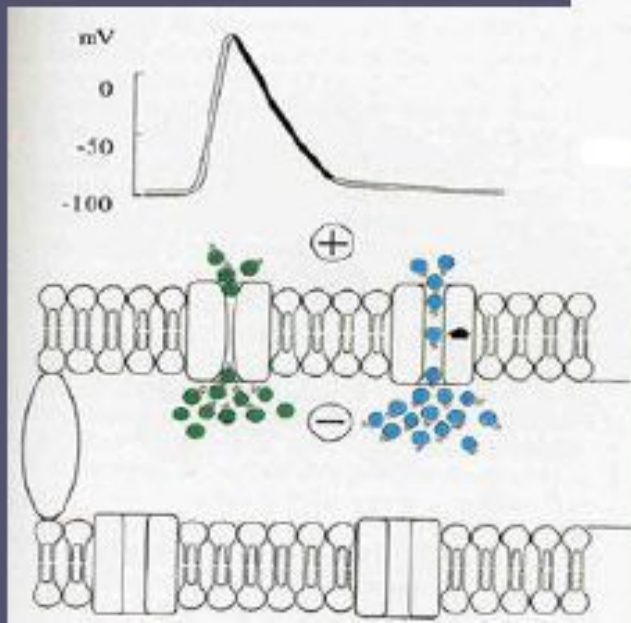
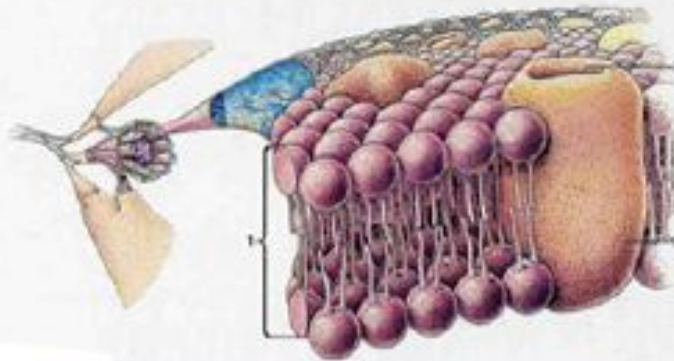
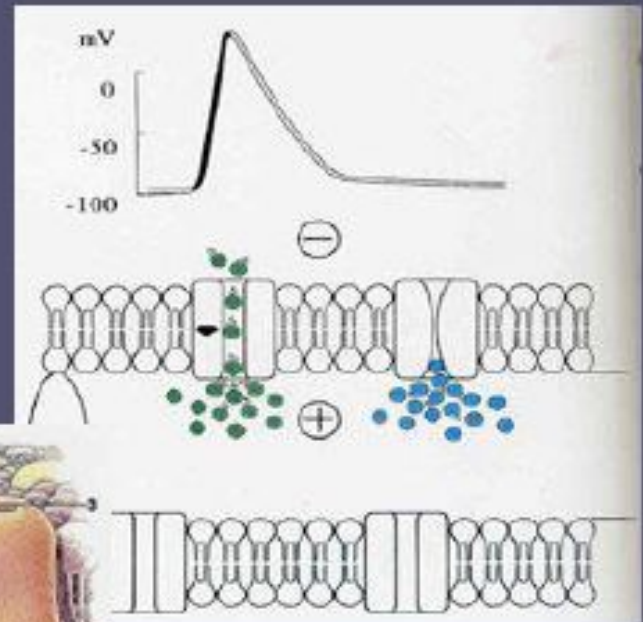
Последовательность механизмов, приводящих к блокаде проводимости по нервному волокну, может быть представлена следующим образом:

- 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

Мембранные механизмы действия местных анестетиков

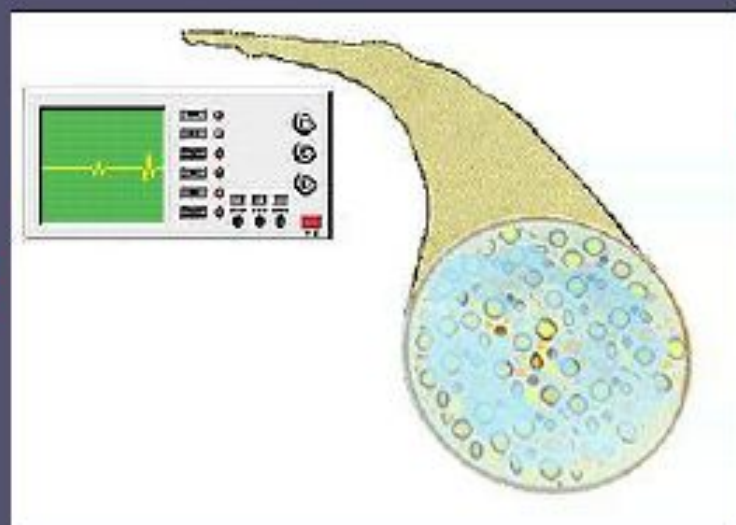
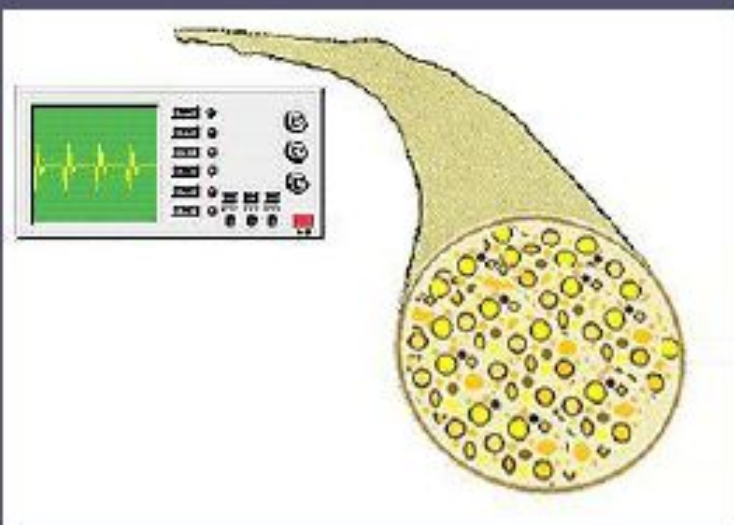
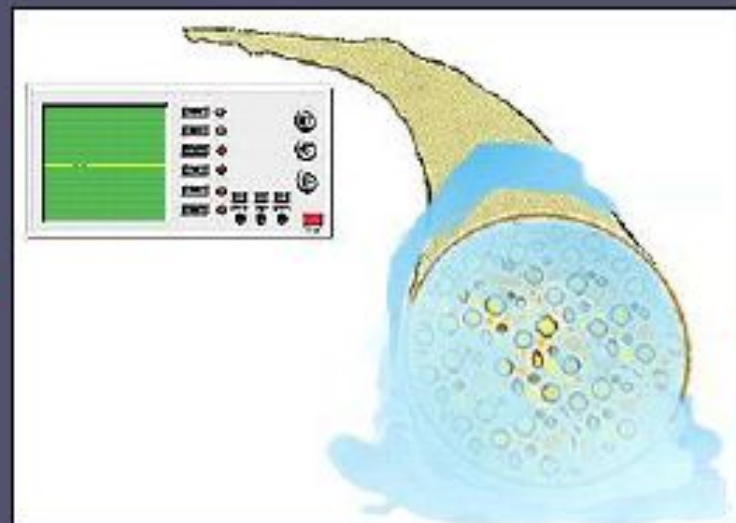
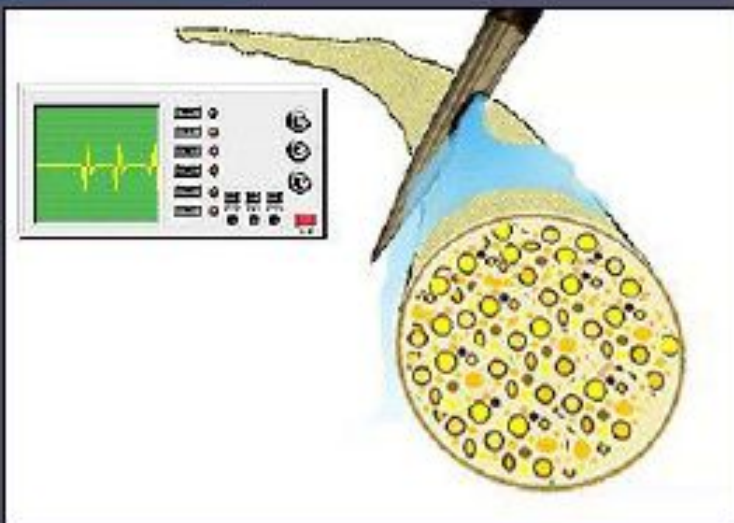


анестетиков





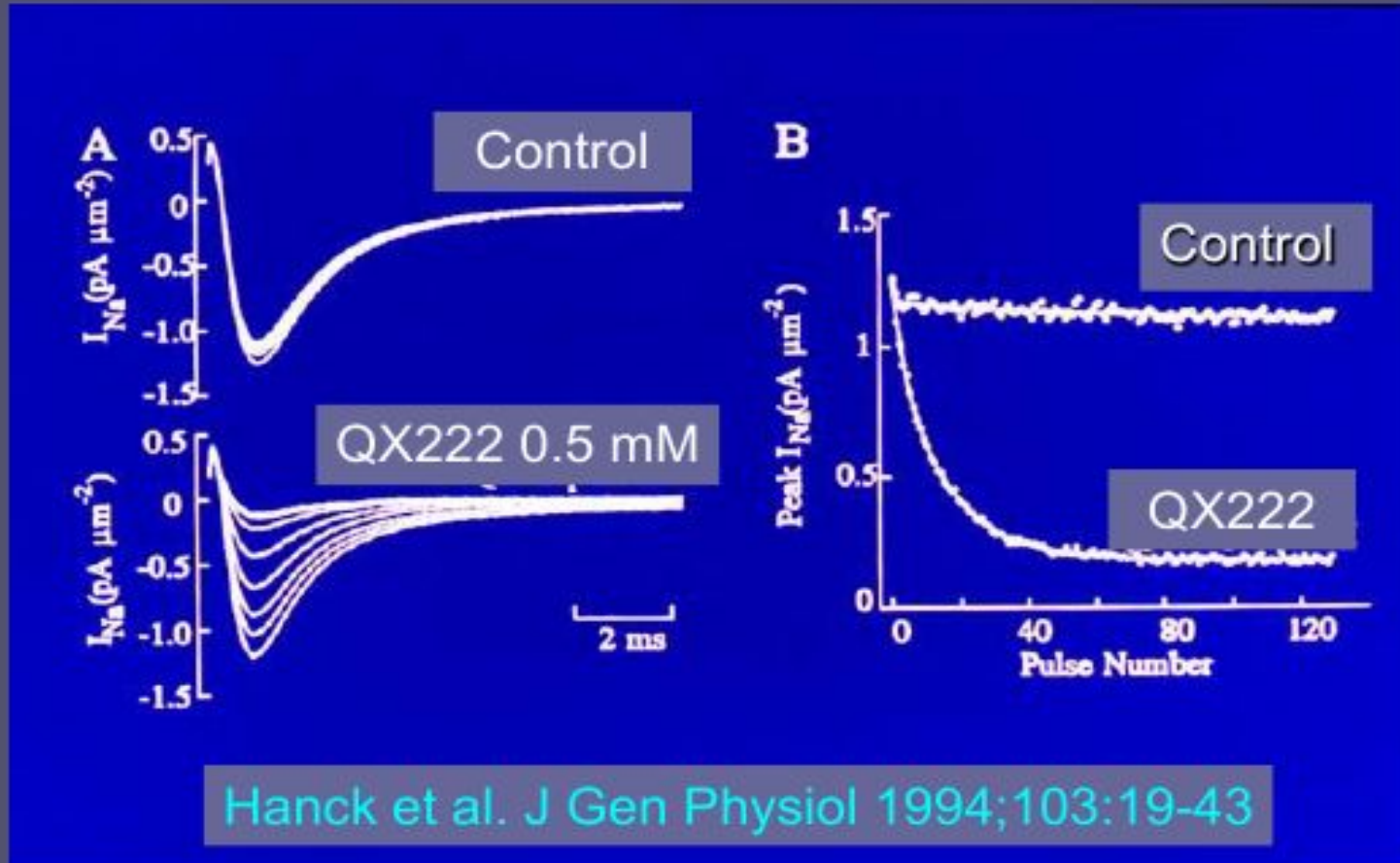
Наступление и регрессия блока нервного волокна



МА связывают и угнетают много различных рецепторов и каналов

● Каналы

■ Na



Hanck et al. J Gen Physiol 1994;103:19-43

МА связывают и угнетают много различных рецепторов и каналов

Не связывать токсические побочные эффекты МА с подавлением Na каналов!

Активность местных анестетиков в отношении Na каналов (R.L.Carpenter, 1997)

	ЛИДО	РОПИ	БУПИ
Аффинитет к Na каналам	Быстрое связывание и быстрое высвобождение	Быстрое связывание и моментальное высвобождение	Быстрое связывание и медленное высвобождение
Константа восстановления после блока (Arlock P., 1988)	0,19 с	1,4 с	2,1 с
Аритмический порог при в/в введении неанесезированым крысам (Forsberg T et. al., 1986)	20 ммоль/кг	10 ммоль/кг	5 ммоль/кг

Клинические характеристики МА:

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

Свойство местного анестетика

МОЩНОСТЬ

ЖИРОРАСТВОРИМОСТЬ

pKa

**ДЛИТЕЛЬНОСТЬ
ЛАТЕНТНОГО
ПЕРИОДА**

pKa

ДИФФУЗИЯ

**КОНЦЕНТРАЦИЯ
АНЕСТЕТИКА**

**ДЛИТЕЛЬНОСТЬ
ЭФФЕКТА**

ЖИРОРАСТВОРИМОСТЬ

**СВЯЗЬ С
БЕЛКАМИ**

pKa

**ХАРАКТЕР
ЛОКАЛЬНОГО
КРОВотоКА**

ТОКСИЧНОСТЬ

ЖИРОРАСТВОРИМОСТЬ

**СВЯЗЬ С
БЕЛКАМИ**

Характеристика местных анестетиков

	ЛИДО	БУПИ	РОПИ
Сила действия	4	16	20
Токсичность	1,4	8	7
Анестетическая активность	3	2	3
Скрытый период	5-8 минут	7-9 минут	7-9 минут
Активность	3,5 часа	8-12 часов	8-12 часов

Соотношение структуры и действия

- Характерная химическая структура: ароматическая часть -промежуточная цепь - аминная часть
- Увеличение молекулярной массы, удлинение промежуточной цепи, включение дополнительного атома углерода в ароматическую или в аминную часть анестетика усиливает собственно анестезирующие свойства препарата.
- Ароматическая часть молекулы МА обычно определяет степень его липофильности, а аминная часть ассоциируется с гидрофильностью
- Присоединение бутиловой группы к аминному концу молекулы мепивакаина повышает его липофильность, более прочно связывает его с белками – это **МАРКАИН** (бупивакаина гидрохлорид)

Клинические свойства местного анестетика

1. Сила обезболивающего действия
2. Скорость наступления обезболивания
3. Продолжительность действия
4. Способность к дифференцированной сенсорной и моторной блокаде

Физико-химические характеристики

1. Растворимость в липидах
2. Связывание с протеинами
3. pKa

Липофильность местного анестетика

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

Новокаин +

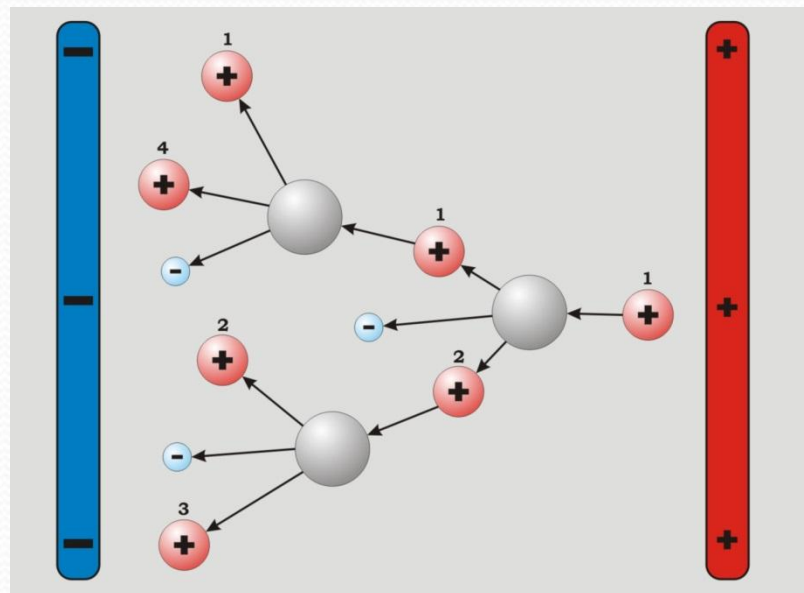
Лидокаин ++

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

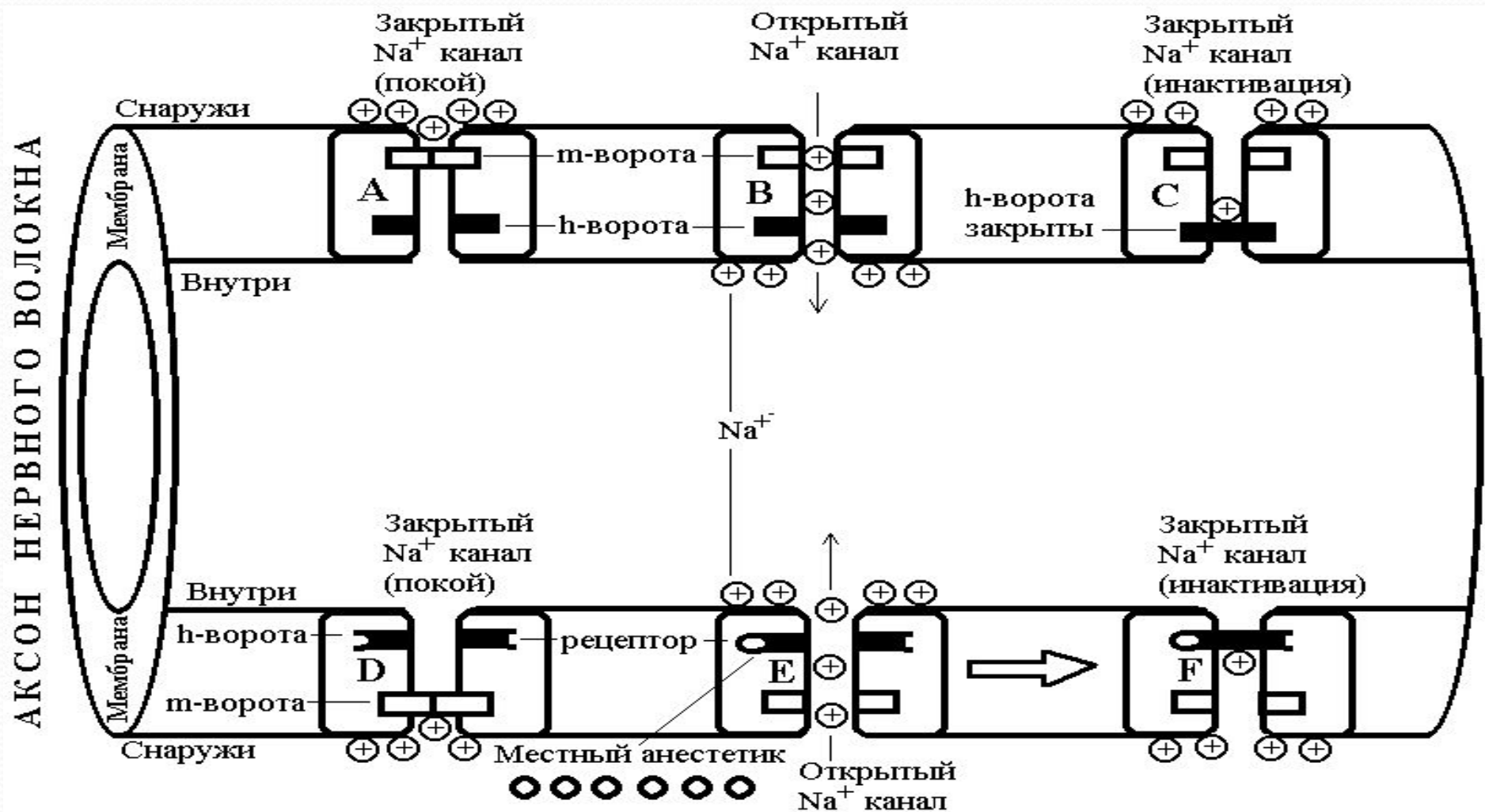


Жирорастворимость МА:

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



Значение pK_a местного анестетика

- **Разный pK_a** – разное соотношение $[B]$ и $[BH^+]$
- **Лидокаин:** pK_a 7,9, это означает, что при $pH=7,4$ 25% препарата в неионизированном виде
- **Бупивакаин:** pK_a 8,1. При pH 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

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.

Свойства местных анестетиков

Характеристика

- Химическая связь
- Жирорастворимость
- Константа диссоциации
- Связывание с белками
- Частотно-зависимая блокада
- Сосудорасширяющее действие
- Проницаемость тканей

Коррелят

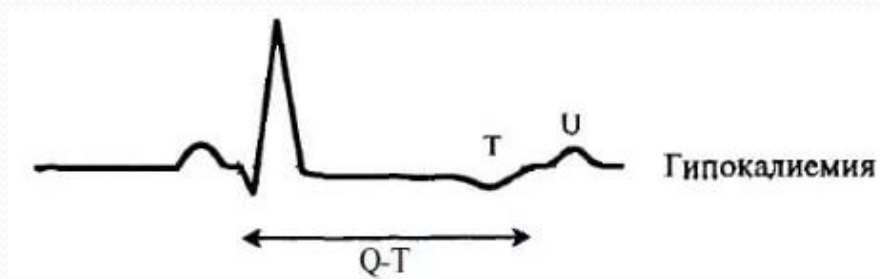
- Метаболизм
- Активность
- Быстрота действия
- Продолжительность действия
- Сенсорно-моторная диссоциация
- Длительность, видимое действие
- Быстрота действия

Увеличение ионизированной фракции

- Гиперкальциемия
- Гипокалиемия
- Ацидоз



$\text{pH} < 7$



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

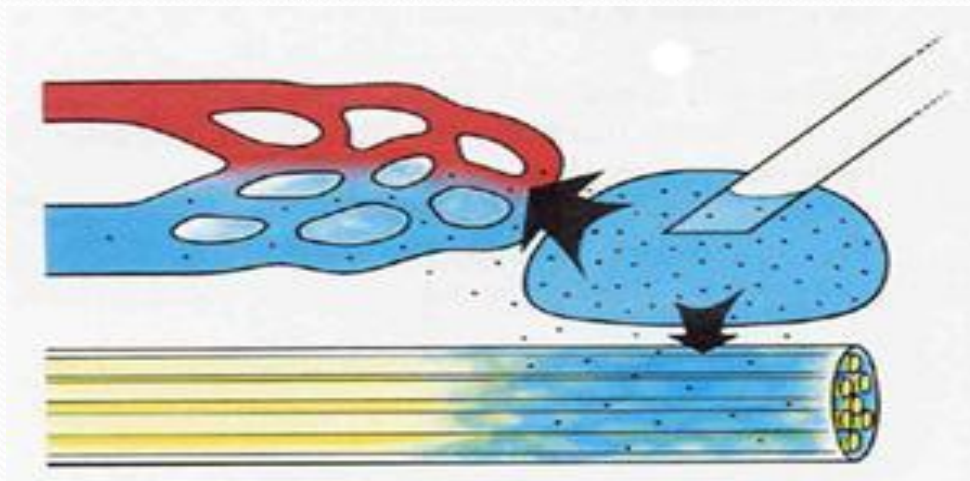
- Во многом определяет длительность действия МА
- МА с низкой способностью к связыванию с белками опасны развитием системного токсического эффекта
- Риск системной токсичности выше у пациентов с низким уровнем белков плазмы

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



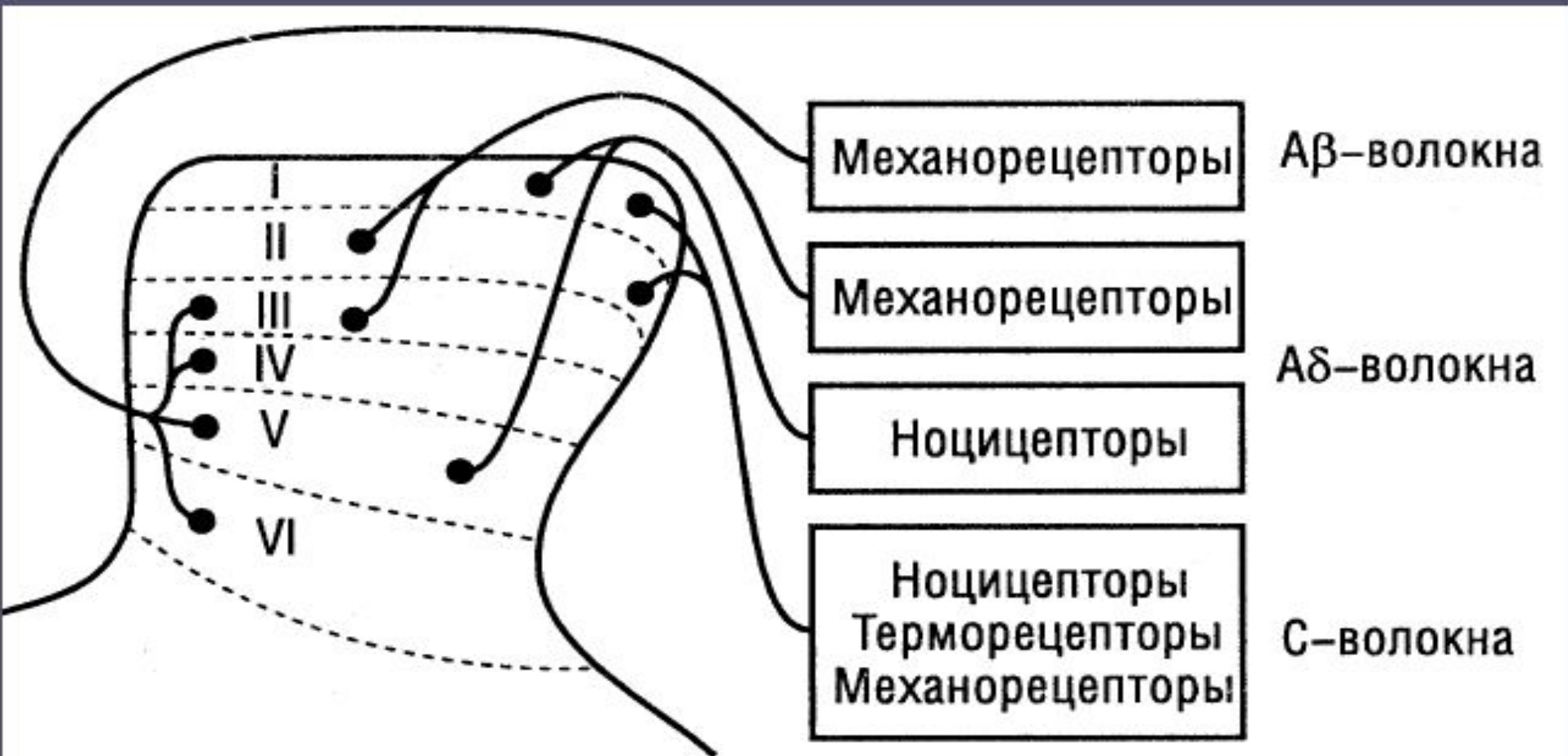
Классификация типов нервных волокон

Тип волокна	Размер (μ)	Функция
A α	15-20	Соматическое движение, проприоцепция
A β	5-12	Тактильная чувствительность, ощущение давления
A γ	3-6	Сокращение мышечных волокон
A δ	2-5	Болевая, температурная, тактильная чувствительность
B	<3	Автономная(преганглионарная)
C	0,3-1,4	Болевая чувствительность рефлекторные реакции Автономная (постганглионарная)

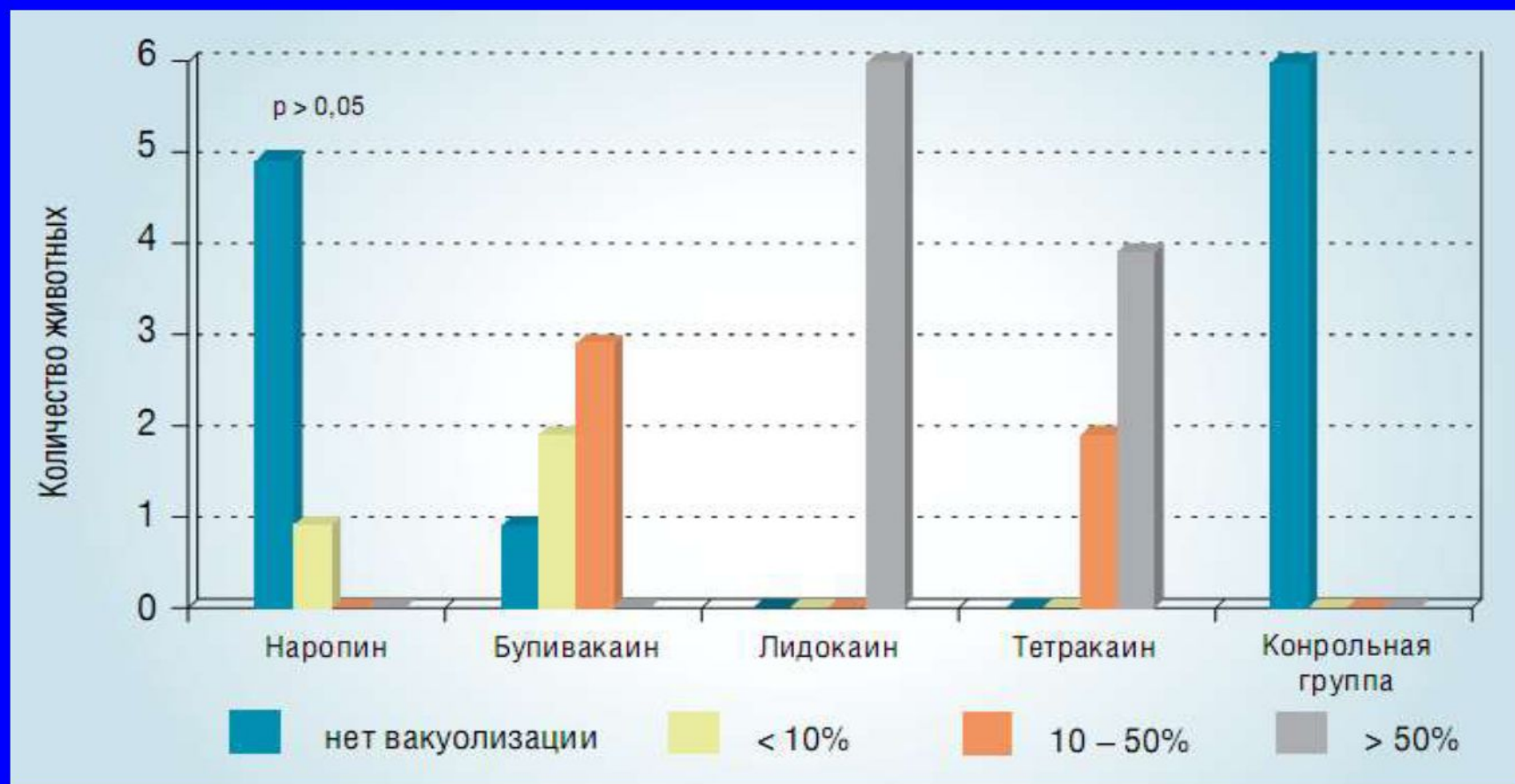
Типы нервных волокон

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

Первичные сенсорные афференты



Оценка тканевых изменений СМ

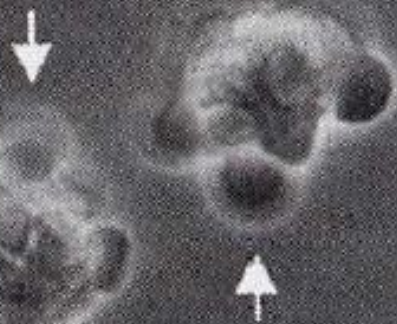
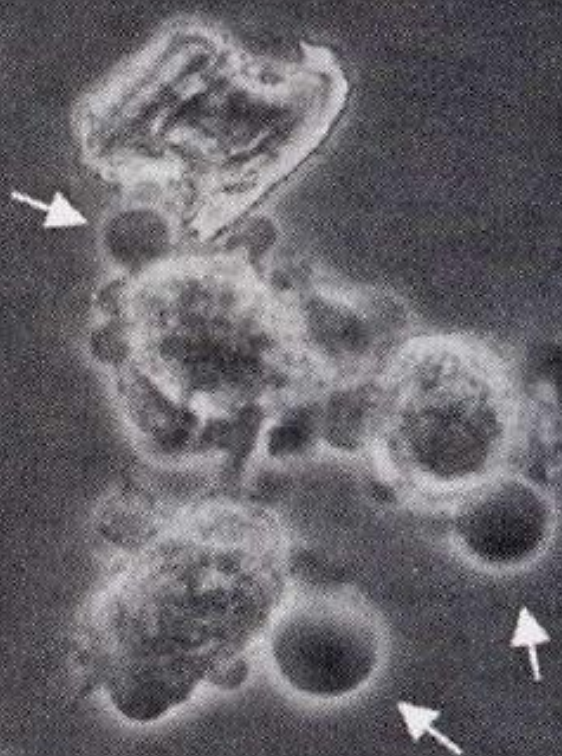
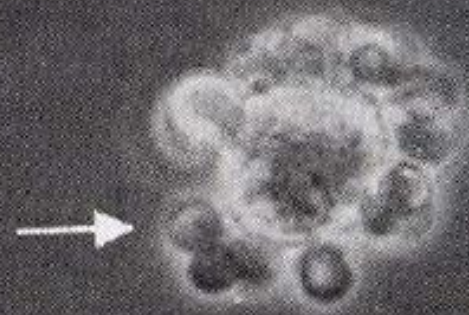


Степень гистопатологических изменений (вакуолизация в тканях спинного мозга) на 7 день после спинальной анестезии

Нейроны до контакта с лидокаином



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



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

Различия сенсорной и моторной блокады

- МАРКАИН – первый из препаратов, обладающий относительной специфичностью в отношении чувствительных волокон (широкое использование при обезболивании родов, послеоперационном обезболивании).
- МАРКАИН обладает оптимальным pK_a и липофильностью, требующимися для дифференцированной блокады (*замедленная диффузия и абсорбция из места блокады*)

Нефармакологические факторы, влияющие на качество регионарной анестезии

1. Дозировка.
2. Дополнительное введение
сосудосуживающих средств.
3. Место введения.
4. Насыщенность углекислотой и pH-
регулирование.
5. Добавки.
6. Смеси.
7. Беременность.

Дозировка

- Именно дозировка препарата, а не объем или концентрация раствора играют ведущую роль в определении анестезиологического действия
- За исключением дозы распространения анестезии, ее основные характеристики (сроки наступления, глубина и продолжительность) определяются количеством введенного препарата

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

- Существуют выраженные индивидуальные различия переносимости препаратов
- При случайном в/в введения дозы $< \text{МРД}$ 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
Бупивакаин (маркаин)	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
Ропивакаин (наропин)	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
Лидокаин	2% (20 мг в 1 мл)	300	-	-

Режимы дозирования МА (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

Вазоконстрикторы

- Цель- уменьшить сосудистую абсорбцию и позволить большему числу молекул препарата проникнуть через нервную мембрану.
- Адреналин – 1:200000 (5 мкг/мл)
- Не влияет на сроки обезболивания при эпидуральном введении МАРКАИНА (высокая липофильность ведет к повышенной абсорбции препарата эпидуральной жировой тканью, а затем постепенно освобождаясь удлиняют сроки анестезии)
- Концентрация (при низких концентрациях действие удлиняется, при высоких- отсутствует). Моторная блокада с А становится более глубокой, но не удлиняется.
- При добавлении А к МАРКАИНу его действие не удлиняется при абдоминальных операциях и пролонгируется при операциях на нижних конечностях.

Добавки и место инъекции

- Попытки использования декстрана для удлинения эффекта аналгезии привели к тому, что было понято, что это определяются анатомическими особенностями соответствующей области.
- Наиболее быстрое и непродолжительное действие МА оказывают при СА и подкожном введении
- При СА введении МАКАИНА его действие развивается через 5 минут и продолжается 3-4 часа (изотонический раствор). «Слабость» спинальных оболочек вокруг спинного мозга и непосредственное введение.
- При блокаде плечевого сплетения развитие эффекта длится 20-30 минут, а продолжительность возрастает до 10 часов. Депонирование препарата на расстоянии от нервных корешков, диффузия через тканевые барьеры, слабое рассасывание и большее количество препарата.

Насыщение углекислотой и регулирование pH

- При добавлении к раствору местного анестетика бикарбоната натрия и повышении pH, что увеличивает содержание основной незаряженной формы препарата. повышается скорость диффузии через оболочки нервов и нервные мембраны, сокращающие срок наступления анестезии.
- Клинически было показано, что добавление бикарбоната натрия к раствору МАРКАИНА и лидокаина значительно сокращает латентный период до наступления блокады плечевого сплетения и эпидуральной блокады. Одновременно с повышением pH раствора МАРКАИНА увеличивается и продолжительность вызываемой им анестезии

Смеси местных анестетиков

- Стремление компенсировать короткую продолжительность некоторых анестетиков (хлорпрокаин) и медленное наступление действия у других (бупивакаин).
- В настоящее время нет данных за преимущество каких бы то ни было смесей местных анестетиков, особенно после разработки методов катетеризации

Беременность

- Эпидуральная и спинальная анестезия у беременных наступает быстрее (уменьшение объема пространств).
- Гормональные изменения при беременности способны влиять на реактивность нервной мембраны при действии местных анестетиков
- На всем протяжении беременности дозировки любых местных анестетиков необходимо снижать

Мощность местных анестетиков

- Минимальная локальная анальгетическая концентрация (МЛАК) и средняя эффективная доза (ED_{50}) – показатели, характеризующие эффективную анальгезию у 50% пациентов.

Фармакокинетика

Активность местных анестетиков и их токсичность определяются следующими факторами:

1. абсорбция
2. распределение
3. метаболизм
4. выделение

Абсорбция

- Темпы рассасывания МА зависят от места его инъекции, использования вазоконстрикторов и фармакологических свойств самого местного анестетика
- Абсорбция МА и уровень его концентрации в крови определяются общей дозой препарата вне зависимости от путей его введения (прямая зависимость между дозой и концентрацией)
- Пик концентрации МА в крови зависит от общей дозы, но не от объема и концентрации препарата.
- Фармакологические особенности МА также влияют на их скорость и степень их сосудистой абсорбции

Распределение

- Ма проникают во все жидкие ткани среды организма, скорость из исчезновения из плазмы (тканевая редистрибуция), объем распределения и относительное потребление разными тканями зависят от физико-химических свойств самих анестетиков
- Распределение МА из крови описывается трехкомпонентной моделью (α фаза – быстрое потребление тканями с хорошей перфузией, β -фаза – распределение в медленно насыщаемых тканях, γ -фаза – метаболизм и экскреция). Для лидокаина – 1, 9,6 мин и 1,6 часа соответственно, МАРКАИН – 2,7, 28 мин и 3,5 часа.

Взаимосвязь емкости белкового связывания,
соотношения плазма/эритроциты и распределения
плод/мать у разных местных анестетиков

Препарат	Емкость белкового связывания, %	Соотношение плазма/ эритроциты	Соотношение плод/мать
Прилокаин	55	0,88	1-1,8
Лидокаин	64	1,34-2,1	0,52-0,69
Мепивакаин	77	2,6	0,69-0,71
Этидокаин	94	7,5	0,14-0,35
МАРКАИН	95	7,8	0,31-0,44

Распределение бупивакаина

- Существует корреляция между связыванием с белками крови и соотношением их содержания в плазме и эритроцитах
- **БУПИ в наибольшей степени связывается с белками крови и показывает самое высокое отношение П/Э**
- Скорость и степень диффузии (препараты преодолевают плацентарный барьер методом пассивной диффузии) прямо коррелирует со степенью связывания с белками крови матери
- **Соотношение у БУПИ в пупочной вене к уровню в материнской крови (Пв/М) самое низкое, в то время как связывание их с белками самое высокое.**

Метаболизм и выведение

- Эфиры подвергаются гидролизу в плазме крови под воздействием холинэстеразы. У прокаина (новокаина) выводится в неизменном виде с мочой. Выводится преимущественно метаболит парааминобензойная кислота (90%). Вторым метаболитом диэтиламиноэтанол выводится с мочой в неизменном виде всего на 33%.
- Лидокаин разрушается посредством оксидативного диэтилирования до образования моноэтилглициноксидина с последующим гидролизом до оксидина.
- Выведение МА из группы амидов осуществляется почками в неизменном виде не более 5%. Отмечается обратная корреляция между почечным клиренсом и их способностью связываться с белками.
- Обратная зависимость имеется между почечным клиренсом и рН что указывает на ведущую роль процессов неионной диффузии в экскреции этих препаратов

Какие новые возможности представляет БУПИ в анестезиологической практике?

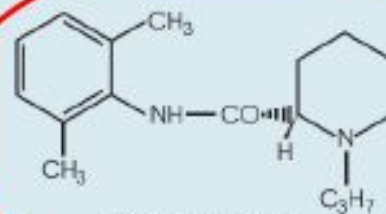
1. Дифференцированный блок.
2. Продленная послеоперационная аналгезия (болюсное введение препаратов, постоянная эпидуральная инфузия, КПЭА).
3. Односторонний спинальный блок.
4. Диагностические и лечебные блоки.
5. Акушерская анестезия и аналгезия.

Ропивакаин

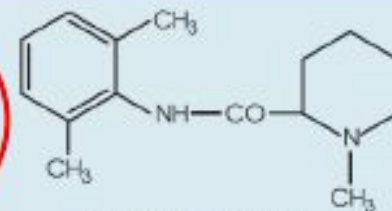
Ропивакаин близок по химическому строению к бупивакаину

Отличается структурой молекулы

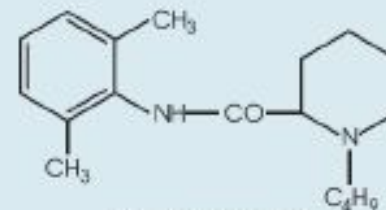
Является первым чистым S-изомером



S-(-)-ропивакаин



R,S-(±)-мепивакаин



R,S-(±)-бупивакаин

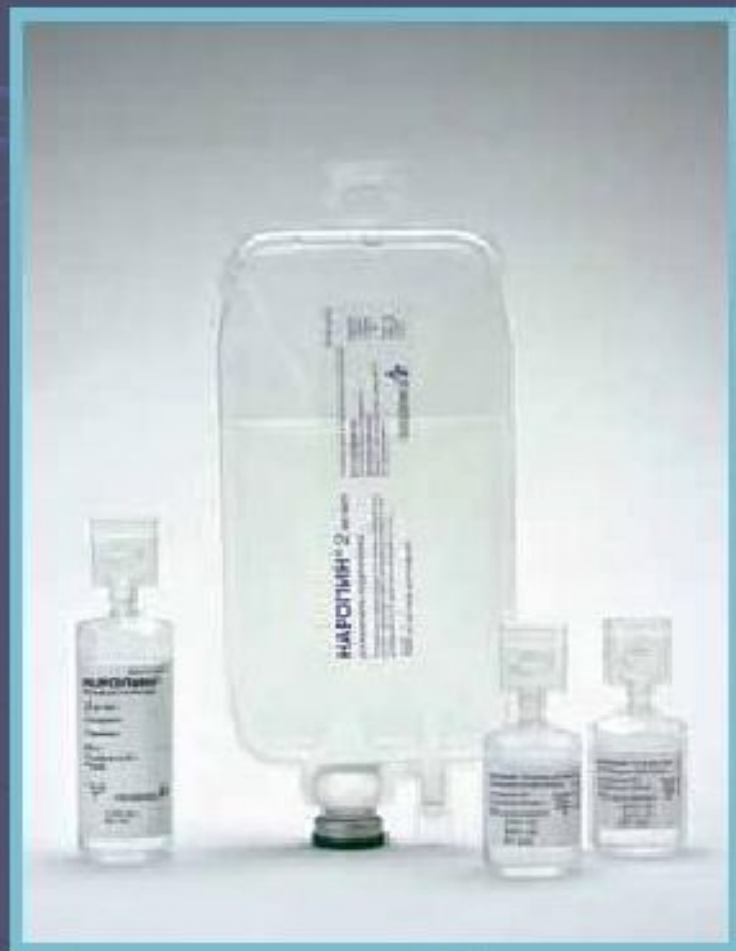
Что такое ропивакаин?

Наропин - это раствор чистой S-формы энантиомера ропивакаина гидрохлорида с низкой токсичностью и большей длительностью действия, чем R-энантиомер.

Это первый энантиометрически чистый местный анестетик имеющийся для клинической практики

Ропивакаин

- Местный анестетик амидного типа длительного действия
- Действующее вещество – ропивакаина гидрохлорид
- Запатентован в 1985 г
- Разрешен к применению в США в 1996 г
- В России зарегистрирован в 1999 г
- На Украине - в 2009 г



Ропивакаин в сравнении с бупивакаином

- Является менее сильным в угнетении сердечной деятельности
- Менее сильный в плане снижения контрактильных свойств миокарда
- Вызывает меньшее количество атриовентрикулярных блокад
- Меньше желудочковых аритмий
- Все изолированные сердца удалось запустить электрическим разрядом после достижения кардиотоксического эффекта

Местные анестетики обладают противовоспалительными свойствами!

- В низких концентрациях МА тормозят избыточную активацию ПМЯГ, их адгезию к эндотелиальным клеткам, угнетают высвобождение гистамина, снижая экссудацию плазменных компонентов

Cassuto T et al., Anesthesiology, 1990;72;302-307

Schmidt W et al., Anesthesiology, 1997;87;617-24

- Блокируют высвобождение лейкотриена B_4 , который вместе с простагландином E_2 играет основную роль в формировании тканевого отека

Hollman M., Durieux M., Anesthesiology, 2000;93;858-75

Системный противовоспалительный эффект

местных анестетиков

- Минимальные концентрации МА препятствуют избыточной миграции нейтрофилов, их адгезии к эндотелию и его повреждению, подавляют синтез свободных радикалов и препятствует повреждению легких, снижает частоту возникновения РДСВ.
- МА способствуют снижению избыточной проницаемости сосудов, снижают образование таких медиаторов как вазоактивный интестинальный пептид
- МА уменьшают зону инфаркта путем блокады адгезии нейтрофилов к эндотелию миокардиоцитов. Антиаритмический эффект МА тоже объясняют их противовоспалительным действием
- МА положительно влияют на послеоперационный парез кишечника
- Противоспалительный эффект МА является стойким и сохраняется через 36 часов после прекращения их введения (!!!).

Преимущества грудной эпидуральной аналгезии

- Повышение адекватности анестезии
- Создание условий для ранней экстубации пациентов
- Раннее восстановление моторики ЖКТ
- Улучшение показателей внешнего дыхания
- Обеспечение стабильных показателей гемодинамики в послеоперационном периоде
- Снижение числа наджелудочковых аритмий
- Снижение частоты послеоперационных легочных осложнений по сравнению пациентами не получавшими ГЭА

РАЗЛИЧИЯ ЭФФЕКТА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ УРОВНЯ ЭПИДУРАЛЬНОЙ АНЕСТЕЗИИ!!!

Грудной

- Расширяет коронарные артерии
- Уменьшает потребление миокардом кислорода
- Снижает риск развития ИМ и ишемии его после операции
- Улучшает легочные функции
- Улучшает моторику ЖКТ

Поясничный

- Расширяет артерии конечностей и малого таза
- Сужает коронарные сосуды
- Снижает доставку кислорода а к миокарду
- Вызывает моторную блокаду нижних конечностей и задержку мочи
- Не влияет на моторику ЖКТ

Механизмы снижения частоты послеоперационных тромбоэмболических осложнений в условиях длительной эпидуральной инфузии МА

Увеличение объемного кровотока в нижних конечностях за счет симпатической блокады?

- Снижение концентрации в плазме фактора VIII и Виллебранда
- На фоне длительной ЭА усиливается фибринолитическая активность за счет
 - а) предотвращения высвобождения протеинов-ингибиторов активаторов плазминогена
 - б) сохранения фоновой концентрации активаторов плазминогена
 - в) повышения синтеза активаторов плазминогена эндотелием сосудов (Rosenfeld B., 1993)
- В более ранние сроки после операции возвращается к исходному уровню плазменная концентрация антитромбина III (Donadoni R., 1989)
- МА, абсорбируясь из эпидурального пространства, сами по себе оказывают влияние на агрегацию тромбоцитов

Продленная ЭА препятствует гиперкоагуляции, не влияя на физиологические механизмы свертывания

Другие регионарные и местные техники аналгезии

8. Продленная инфузия МА в рану снижает интенсивность боли (в покое и при движении), потребность в опиатах, частоту послеоперационной тошноты и рвоты и сокращает пребывание больного в клинике; удовлетворение больного выше без разницы в частоте раневых инфекций. **(Level I)**
9. С сравнении с опиатной аналгезией, продленная блокада периферических нервов (независимо от расположения катетера) обеспечивает лучшую послеоперационную аналгезию и приводит к снижению количества используемых, а также тошноты рвоты, зуда и седации **(Level I)**.
10. В сравнении с торакальной ЭА, продленная торакальная паравертебральная блокада дает сходный уровень аналгезии, но имеет лучший профиль в отношении безопасности (реже задержки мочи, гипотензия, тошнота и рвота) чем ЭА, приводит к меньшей частоте послеоперационных респираторных осложнений **(Level I)**.
11. Интраперитонеальное использование МА после лапароскопической ХЭ улучшает послеоперационное обезболивание **(Level I)**.

ПРЕДОСТЕРЕЖЕНИЯ И ЗАМЕЧАНИЯ ПРИ РАБОТЕ РОПИВАКАИНОМ

1. Способен вызывать токсические реакции!
2. Соблюдать все правила РА.
3. Не нужно разводить другими растворами.
4. Анестезия проходит с сохраненными движениями или невыраженным двигательным блоком.
5. В некоторых областях хирургии бупивакаин может быть предпочтительнее (сосудистая хирургия).
6. Сегментарный уровень ограничен.
7. Динамика наступления блока менее заметна для больного.
8. Лучшие субъективные ощущения.
9. Не использовать для СМА.

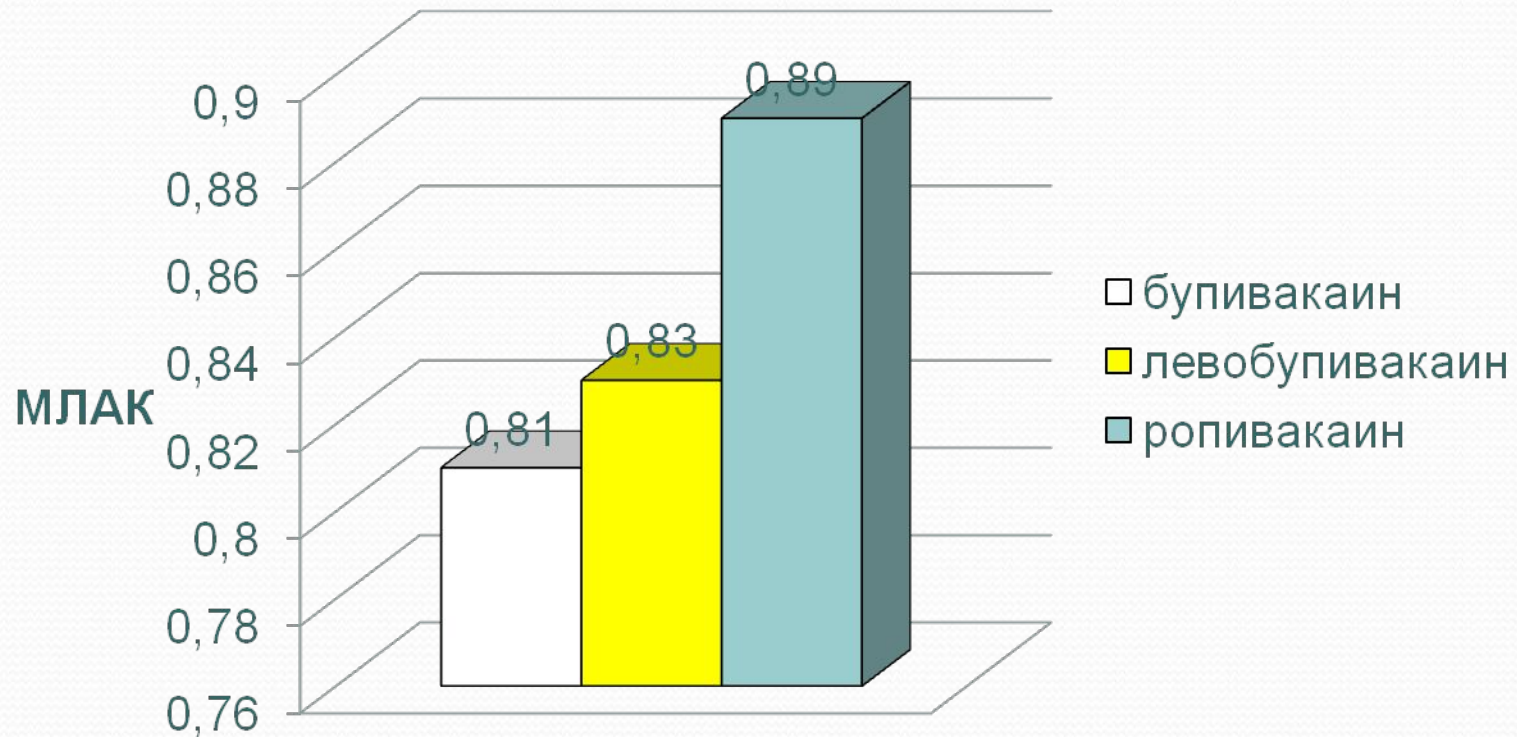
Из лекции проф. Per.H.Rosenberg (Финляндия)

- последним из МА в клинике появился левобупивакаин. В настоящее время даже на стадии клинических испытаний нет ни одной новой молекулы МА.....



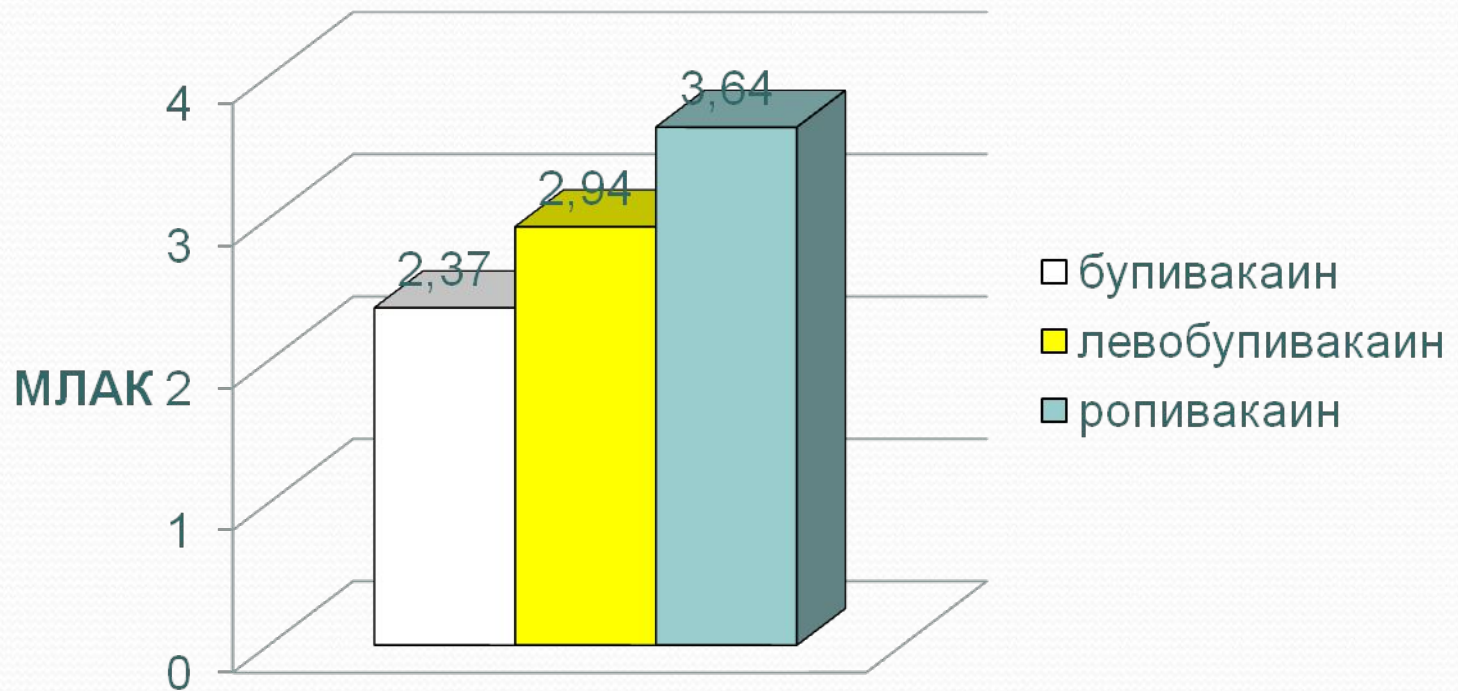
Необходимо правильно использовать свойства
имеющихся в клинике МА

Сравнительная оценка мощности МА (эпидуральная анестезия)



(Lyons et al., 1998, Polley et al., 2003, Benhamou et al., 2003)

Сравнительная оценка мощности МА (спинальная анестезия)



(Camorcia et al., 2007, Parpaglioni et al., 2006, Lee et al., 2009)

Levobupivacaine

A Review of its Use in Regional Anaesthesia and Pain Management

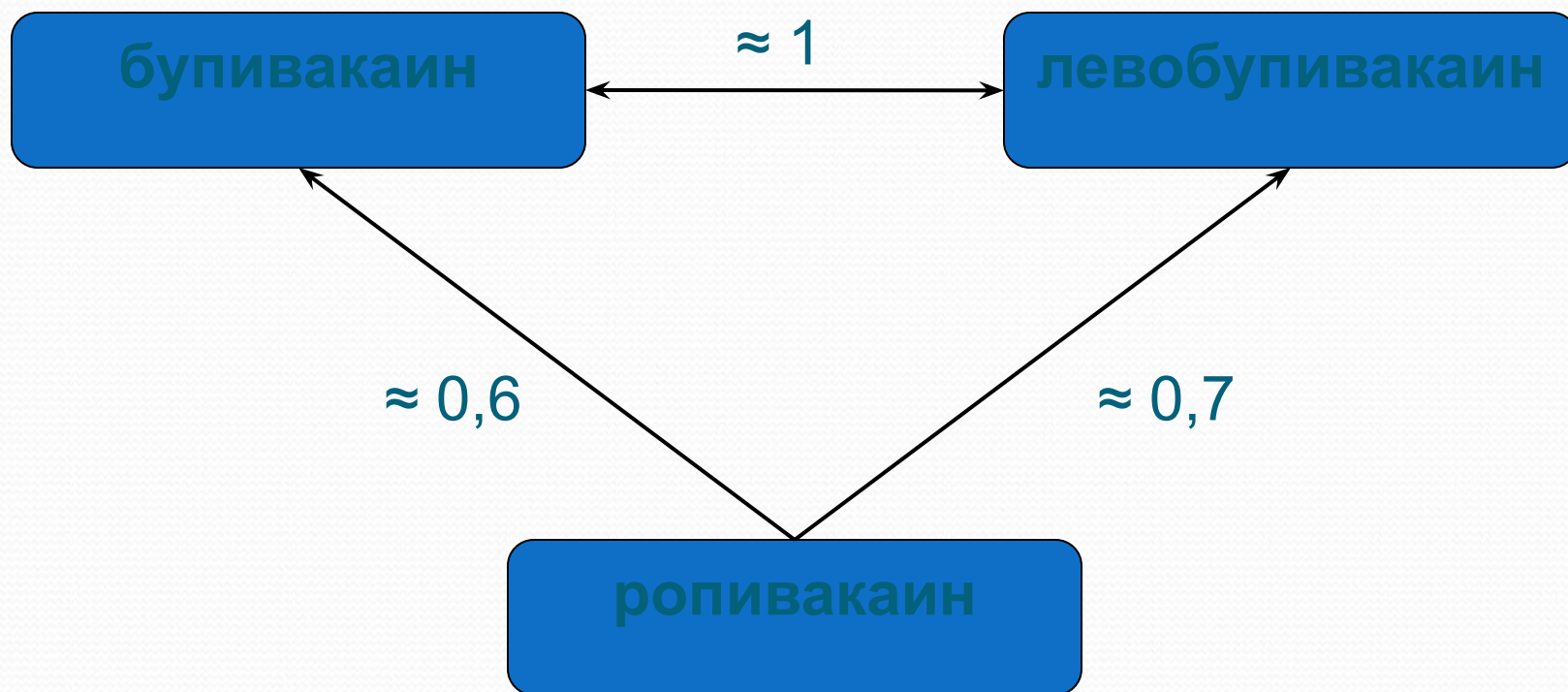
Mark Sanford and Gillian M. Keating

Adis, a Wolters Kluwer Business, Auckland, New Zealand

Drugs 2010; 70 (6): 761-791
0012-6667/10/0006-0761/\$55.55/0

- В большинстве исследований левобупивакаин превосходил по мощности ропивакаин более чем на **30%**

Анальгетическая мощность современных местных анестетиков. (Оценка исследований МЛАК)



Рекомендации по дозированию МА при проведении СА (на основе инструкций по применению)

Анестетик	Концентрация	доза	Длительность эффекта (час)
Бупивакаин изобар	0,5%	10-20 мг	2-4
Бупивакаин гипербар	0,5%	7,5-20 мг	1,5-3
Ропивакаин	0,5%	15-22,5 мг	1,5-3
Левобупивакаин	0,5%	15 мг	2-4

Рекомендации по дозированию МА при проведении ЭА (на основе инструкций по применению)

МА	Концентрация	Разовая доза	Длительность (час)	Макс. суточная доза
Артикаин	1% 2%	100-300 мг 100-150 мг	Не указана	400 мг
Бупивакаин	0,5%	75-100 мг (L) 25-50 мг (Th)	2-3 2-3	400 мг
Ропивакаин	0,2% 0,75% 1%	инфузия 12-28 мг/час 113-188 мг (L) 38-113 мг (Th) 150-200 мг (L)	- 3-5 3-5 4-6	670 мг
Левобупивакаин	0,5-0,75 %	50-150 мг	6-9	400 мг

Контролируемая пациентом ЭА после операций ТЭКС и ТЭТС: левобупивакаин vs ропивакаин

Расход анестетика		
	24 часа	48 часов
Левобупивакаин 0,125%	113 мл	178 мл
Ропивакаин 0,165%	141 мл	221 мл



(Smet I, Vlamincx E, Vercauteren M. Randomized controlled trial of patient-controlled epidural analgesia after orthopaedic surgery with sufentanil and ropivacaine 0.165% or levobupivacaine 0.125%. Br J Anaesth 2008 Jan; 100 (1): 99-103)

Levobupivacaine 0.5% Provides Longer Analgesia After Sciatic Nerve Block Using the Labat Approach Than the Same Dose of Ropivacaine in Foot and Ankle Surgery

Roxane Fournier, MD, Alexandre Faust, MD, Olivier Chassot, MD, and Zdravko Gamulin, MD

(Anesth Analg 2010;110:1486–9)

- Скорость развития сенсорного блока – 15 мин для обоих анестетиков

Длительность блока:

- Левобупивакаин **1605 мин (575-2400)**
- Ропивакаин **1035 мин (590-1500)**

Разница > 9 часов, т.е. $\approx 50\%$

Preincisional local infiltration of levobupivacaine vs ropivacaine for pain control after laparoscopic cholecystectomy

P. Papagiannopoulou,¹ H. Argiriadou,¹ M. Georgiou,¹ B. Papaziogas,² E. Sfyras,¹ F. Kanakoudis¹

¹ Department of Anesthesiology, Aristotle University of Thessaloniki, G. Gennimatas Hospital, Ethnikis Aminis 41, 546 35 Thessaloniki, Greece

² Second Surgical Clinic, Aristotle University of Thessaloniki, G. Gennimatas Hospital, Ethnikis Aminis 41, 546 35 Thessaloniki, Greece

Surg Endosc (2003) 17: 1961–1964

- Инфильтрация мягких тканей перед установкой троакаров 1% ропивакаином или 0,5% левобупивакаином, по 7 мл на 10 мм троакар, или по 3 мл на 5 мм троакар, в общей сложности не более 20 мл
- Интенсивность боли достоверно не различалась через 2 часа после операции, однако достоверные различия были выявлены на этапах 4 часа (**3,4±1,35** балла в группе ропивакаина и **1,05±0,8** бала в группе левобупивакаина и 24 часа (**2,45±0,6** и **0,57±0,76** балла соответственно).

Levobupivacaine Versus Ropivacaine Infiltration Analgesia for Mastopexy

A Comparative Study of 2 Long-Acting Anesthetic Drugs in Infiltrative Anesthesia for Mastopexy

Despoina Kakagia, PhD, Spartakos Fotiadis, MD,† and Gregory Tripsiannis, PhD‡
(Ann Plast Surg 2005;55: 258–261)*

- Инфильтрационная анестезия при двухсторонней мастопексии, с одной стороны - **левобупивакаин** (20 мл 0,5% + 30 мл NaCl 0,9% + адреналин 1:200000, с другой – **ропивакаин** (20 мл 0,75% + 30 мл NaCl 0,9% + адреналин 1:200000)
- Удовлетворительное качество обезболивания **левобупивакаином** сохранялось в течение **10 часов** после операции ($2,2 \pm 0,15$ балла), **ропивакаином** – только **6 часов** ($2,17 \pm 0,2$)

Levobupivacaine Versus Ropivacaine Infiltration Analgesia for Mastopexy

A Comparative Study of 2 Long-Acting Anesthetic Drugs in Infiltrative Anesthesia for Mastopexy

Despoina Kakagia, PhD, Spartakos Fotiadis, MD,† and Gregory Tripsiannis, PhD‡
(Ann Plast Surg 2005;55: 258–261)*

- Спустя 12 часов после операции 66% пациенток в группе ропивакаина нуждались в назначении анальгетиков, средняя интенсивность боли в группе **левобупивакаина** составляла **$2,67 \pm 0,18$** , в группе **ропивакаина** - **$5,17 \pm 0,22$** балла

Системная токсичность местных анестетиков (экспериментальные данные)

- в/в введение левобупивакаина 10 мг/мин вызывало менее значимое снижение ударного индекса и фракции выброса, в сравнении с введением 10 мг/мин бупивакаина.



*(Bardsley H, Gristwood R, Baker H et al.
Br J Clin Pharmacol 1998 Sep; 46 (3): 245-9)*

Системная токсичность местных анестетиков (экспериментальные данные)

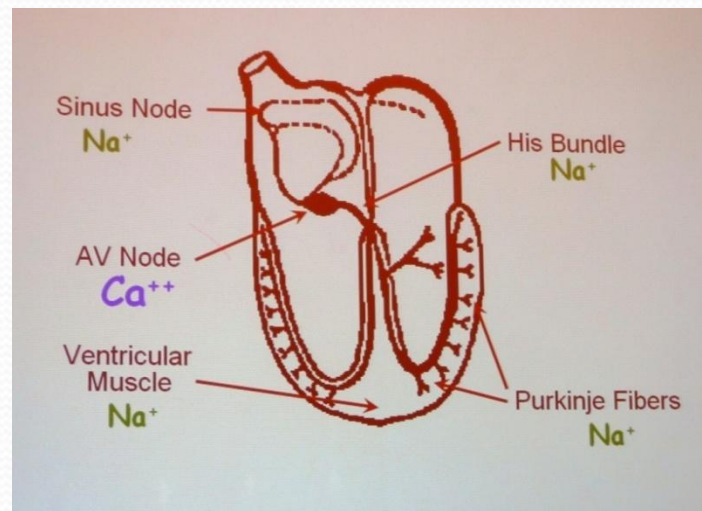
- В другом исследовании, где использовались дозы >75 мг, левобупивакаин в меньшей степени удлинял интервал QT, чем бупивакаин (3 vs 24 мсек)



(Gristwood RW, Greaves JL. Levobupivacaine: a new safer long acting local anaesthetic agent. Exp Opin Invest Drugs 1999; 8 (6): 861-76)

Левобупивакаин характеризуется меньшей кардиотоксичностью, чем бупивакаин

- Левобупивакаин характеризуется меньшим сродством к Na^+ -каналам проводящей системы сердца
- В эксперименте для инактивации Na^+ -каналов требовалась концентрация бупивакаина – **2,9** мкмоль/л, левобупивакаина – **4,8** мкмоль/л



(Valenzuela C, Snyders D, Bennett P, et al. Stereoselective block of cardiac sodium channels by bupivacaine in guinea-pig ventricular myocytes. Circulation 1995; 92: 3014-24)

Pharmacology, toxicology, and clinical use of new long acting local anesthetics, ropivacaine and levobupivacaine

Stefania Leone, Simone Di Cianni, Andrea Casati[†], Guido Fanelli

Department of Anesthesia and Pain Therapy, University Hospital of Parma, Parma (Italy)

ACTA BIOMED 2008; 79: 92-105

- В исследованиях на добровольцах – дозы левобупивакаина и ропивакаина (в/в), вызывающие первые признаки токсического действия на ЦНС, равны между собой и на 10-25% выше токсичных доз бупивакаина
- По потенциалу кардиотоксичности **бупивакаин > левобупивакаина > ропивакаина**

Clinical profile of levobupivacaine in regional anesthesia: A systematic review

Sukhminder Jit Singh Bajwa, Jasleen Kaur

Department of Anaesthesiology and Intensive Care, Gian Sagar Medical College and Hospital, Banur, Punjab, India

Journal of Anaesthesiology Clinical Pharmacology | October-December 2013 | Vol 29 | Issue 4

- Сниженная токсичность левобупивакаина обусловлена его более быстрым связыванием белками плазмы
- Связывание левобупивакаина белками плазмы выше **(97%)**, чем бупивакаина **(95%)**
- Менее **3%** левобупивакаина циркулирует в плазме в свободном виде.

Local anaesthetic drugs: adverse effects as reported through the ADROIT system in the UK^{†,‡}

Muhammad Sohaib Nazir BSc, MBBS^{1§} and Anita Holdcroft MB, ChB, MD, FRCA^{2*,¶}

¹Medical Student, Imperial College London, UK

²Imperial College London and Chelsea and Westminster Hospital, London, UK

PHARMACOEPIDEMIOLOGY AND DRUG SAFETY (2009)

- ADROIT - Adverse Drug Reporting On Line Tracking system
Анализ побочных эффектов местных анестетиков с 1967 по 2005 год
- Всего зарегистрировано **985** побочных эффектов: **797** связанных с применением лидокаина, **160**- бупивакаина, **16** – ропивакаина и **12** – левобупивакаина

Local anaesthetic drugs: adverse effects as reported through the ADROIT system in the UK^{†,‡}

Muhammad Sohaib Nazir BSc, MBBS^{1§} and Anita Holdcroft MB, ChB, MD, FRCA^{2*,¶}

¹Medical Student, Imperial College London, UK

²Imperial College London and Chelsea and Westminster Hospital, London, UK

PHARMACOEPIDEMIOLOGY AND DRUG SAFETY (2009)

- Наибольшее количество судорог и асистолий при использовании **бупивакаина**. Всего 17 летальных исходов на 160 побочных эффектов, связанных с применением **бупивакаина (11%)**
- Для сравнения, на 797 побочных эффектов **лидокаина** было зарегистрировано 16 летальных исходов **(2%)**
- Не зафиксировано летальных исходов, связанных с применением **ропивакаина** или **левобупивакаина**

Clinical Presentation of Local Anesthetic Systemic Toxicity

A Review of Published Cases, 1979 to 2009

Guido Di Gregorio, MD, Joseph M. Neal, MD,† Richard W. Rosenquist, MD,‡ and Guy L. Weinberg, MD§*

(Reg Anesth Pain Med 2010;35: 181–187)

- Анализ случаев системной токсичности МА (СТМА) за 30-летний период (MEDLINE-PubMed и др.источники)
- Выявили 93 случая СТМА
- 55% случаев СТМА связано с бупивакаином, 30% - с ропивакаином, 4% - с левобупивакаином, 11% - другие МА

REVIEW ARTICLE

Hypotension, subarachnoid block and the elderly patient

L. A. H. CRITCHLEY

Частота гипотензии при СА (особенно у пациентов старшего возраста) варьирует от 25 до 69% (в зависимости от критериев оценки)

Hemodynamic impact of isobaric levobupivacaine versus hyperbaric bupivacaine for subarachnoid anesthesia in patients aged 65 and older undergoing hip surgery

Rosa Herrera^{1†}, Jose De Andrés^{2†}, Luis Estañ³, Francisco J Morales Olivas^{3†}, Inocencia Martínez-Mir^{4†} and Thorsten Steinfeldt⁵

Herrera et al. *BMC Anesthesiology* 2014, **14**:97
<http://www.biomedcentral.com/1471-2253/14/97>

- 120 пациентов I-IV класса ASA (≥ 65 лет), оперированных по поводу переломов бедра
- СА левобупивакаином 0,5% изобар 5-15 мг + фентанил 50 мкг/мл или бупивакаином 0,5% гипербар 5-15 мг + фентанил 50 мкг/мл

Hemodynamic impact of isobaric levobupivacaine versus hyperbaric bupivacaine for subarachnoid anesthesia in patients aged 65 and older undergoing hip surgery

Rosa Herrera^{1†}, Jose De Andrés^{2†}, Luis Estañ³, Francisco J Morales Olivas^{3†}, Inocencia Martínez-Mir^{4†} and Thorsten Steinfeldt⁵

Herrera et al. *BMC Anesthesiology* 2014, **14**:97
<http://www.biomedcentral.com/1471-2253/14/97>

- Частота гипотензии достоверно выше в группе бупивакаина **(38%)**, по сравнению с группой левобупивакаина **(13%)**
- В группе бупивакаина частота развития послеоперационной недостаточности кровообращения (в пределах 48 часов после операции) - **8,3%**, в группе левобупивакаина - **0**
- Объясняют негативным воздействием мероприятий по коррекции гипотензии – расширенной инфузионной терапии и применению вазопрессоров

Частота гипотензии, потребовавшей введения эфедрина, при операциях на нижнем этаже брюшной полости в условиях СА

Бупивакаин (%)	Левобупивакаин (%)	Ропивакаин (%)
43	25	18

(Mantouvalou M, Ralli S, Arnaoutoglou H. Spinal anesthesia: comparison of plain ropivacaine, bupivacaine and levobupivacaine for lower abdominal surgery. Acta Anaesthesiol Belg 2008; 59 (2): 65-71)

Частота гипотензии при ТУР в условиях СА бупивакаин vs левобупивакаин

	Бупивакаин (%)	Левобупивакаин (%)
Частота гипотензии	11	6
Потребность во введении эфедрина	9	3

(Vanna O, Chumsang L, Thongmee S. Levobupivacaine and bupivacaine in spinal anesthesia for transurethral endoscopic surgery. J Med Assoc Thai 2006; 89 (8): 1133-9

Противопоказания

Общие противопоказания к регионарной анестезии.

Гиперчувствительность к левобупивакаину или вспомогательным веществам препарата, а также к местным анестезирующим средствам группы амидов

Внутривенная регионарная анестезия (например, блокада по Биру).

Значительное снижение артериального давления (например, при кардиогенном или гиповолемическом шоке).

Парацервикальная блокада в акушерской практике (см. раздел «Применение при беременности и в период грудного вскармливания»).

Дозировка 7,5 мг/мл противопоказана в акушерской практике из-за повышенного риска развития кардиотоксичности при введении бупивакаина.

С осторожностью

Введение препарата длительностью более 24 часов.

Левобупивакаин следует с осторожностью применять у пациентов, получающих антиаритмические препараты со свойствами местных анестетиков (мексилетин) и антиаритмические препараты III класса (при применении последних могут развиваться аддитивные токсические эффекты).

Регионарная анестезия у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, в частности, с тяжелыми нарушениями ритма сердца.

У пациентов с предшествующими заболеваниями центральной нервной системы.

У пациентов, получающих другие местные анестетики либо препараты, схожие по структуре с местными анестетиками амидного типа.

У пациентов с заболеваниями печени или со снижением печеночного кровотока (например, при циррозе или алкогольной болезни печени).



***«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

Дополнительные факторы, которые необходимо принимать во внимание. Возраст.

- У пациентов пожилого возраста снижен клиренс МА (снижение органного кровотока)
- Изменения морфологии нервной ткани, аксональная дегенерация, изменения объема жировой ткани повышают чувствительность аксонов к действию МА
- Существует опасность кумуляции при повторных болюсных введениях или длительной инфузии
- У пациентов старше 70 лет средние рекомендуемые дозы МА должны быть снижены на 10-20%

Дополнительные факторы, которые необходимо принимать во внимание. Печеночная недостаточность.

- Фармакокинетика всех МА претерпевает изменения при нарушениях функции печени
- В терминальной фазе печеночной недостаточности клиренс МА снижается $\approx$ на 60%
- В то же время (!) плазменная концентрация препаратов при этом практически не изменяется
- Защитную роль играет повышение концентрации кислого α -гликопротеина, связывающего МА
- Однако повторное введение МА или инфузия требуют снижения доз на 20-50% от средних рекомендуемых

Дополнительные факторы, которые необходимо принимать во внимание. Недостаточность кровообращения

- НК может вызвать снижение клиренса МА за счет снижения перфузии печени и почек
- После в/в введения лидокаина в дозе 0,5 мг/кг концентрация в плазме у пациентов с НК аналогична таковой после введения лидокаина в дозе 1 мг/кг
- Однако, низкий сердечный выброс не оказывает влияния на плазменную концентрацию препаратов с высокой способностью связываться с белками – бупивакаина, ропивакаина и левобупивакаина
- При декомпенсированной НК дозы МА должны быть снижены на 10-20% от средних рекомендуемых

Современные местные анестетики с точки зрения безопасности регионарной анестезии



```
graph TD; A[Токсичность] --- B[Локальная]; A --- C[Системная]; B --- D[Нейро-токсичность]; B --- E[Мио-токсичность]; C --- F[Воздействие на ЦНС]; C --- G[Кардио-токсичность];
```

Токсичность
МА

Локальная

Нейро-
ТОКСИЧНОСТЬ

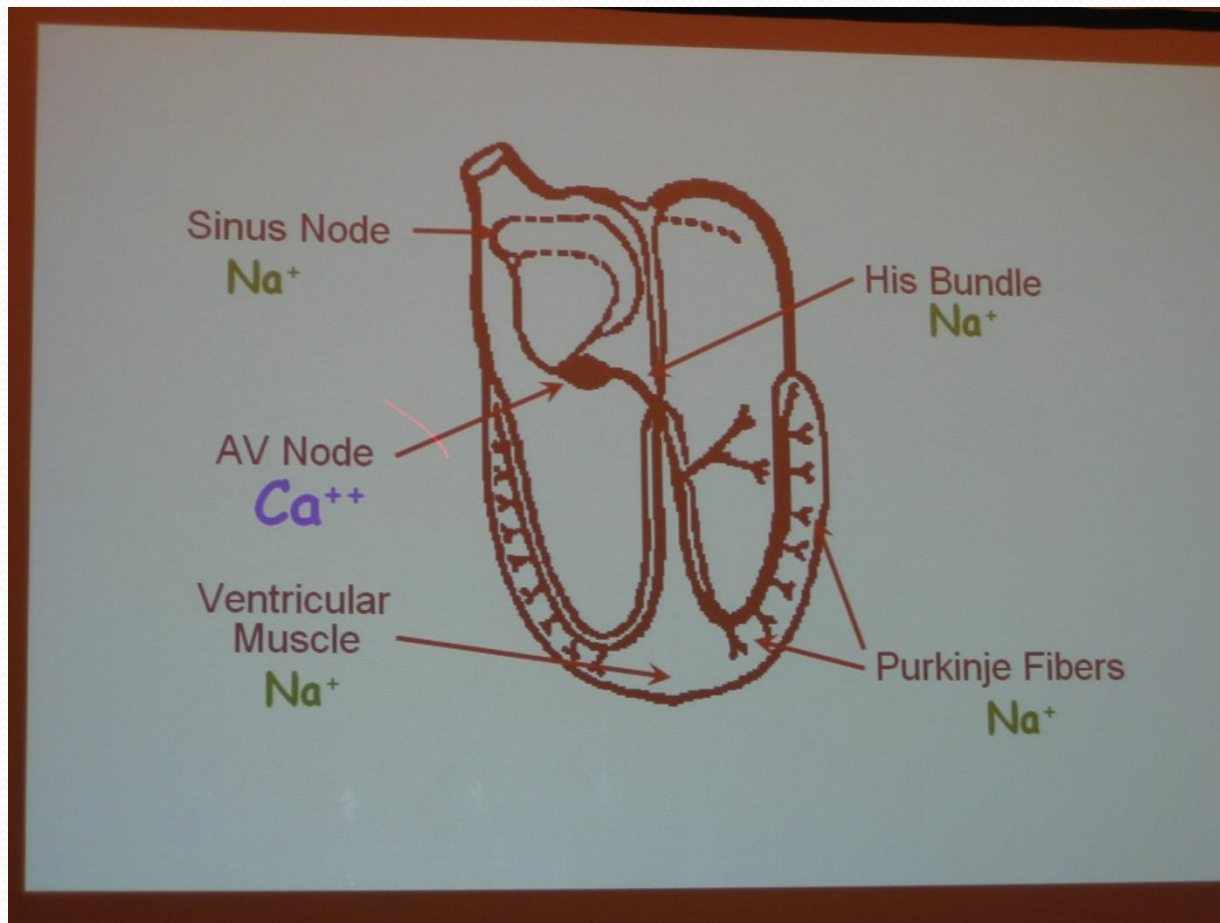
Мио-
ТОКСИЧНОСТЬ

Воздействие
на ЦНС

Кардио-
ТОКСИЧНОСТЬ

Системная

В проводящей системе сердца тоже Na^+ - каналы



Системная токсичность. Воздействие на миокард

- Блокада Na-каналов нарушает A-V-проводимость
- Токсические концентрации МА угнетают синтез АТФ в митохондриях

*Cardiac Arrest Following Regional Anesthesia
with Etidocaine or Bupivacaine*

ANESTHESIOLOGISTS have generally believed that cardiac arrest following injection of clinical doses of local anesthetics could be prevented by prompt oxygenation and, if necessary, blood pressure support. However, this may not always be the case in susceptible individuals who have been given inadvertent intravascular injections of clinical doses (100-200 mg) of potent, highly lipid soluble and protein-bound amide local anesthetic agents such as etidocaine and bupivacaine.

The report by Prentiss of sudden cardiac arrest following caudal anesthesia with etidocaine¹ is the sixth anecdotal case to my knowledge of sudden cardiovascular collapse immediately after the presumed intravascular injection of clinical doses of bupivacaine and now etidocaine. The other cases also occurred in the operating room under the direct supervision of anesthesiologists and following negative aspiration tests. Sudden cardiovascular collapse (ventricular fibrillation or ventricular tachycardia, cardiac asystole, or complete heart block with P waves only) occurred almost immediately after rapid injection of the local anesthetic agent, so that antecedent hypoxia probably was not an etiologic factor. Resuscitation has generally been difficult, with cardiac massage needed for 45 min or longer. Only two of these cases have been previously reported. Cardiac arrest was attributed to a "total spinal" in the first case.² This diagnosis is questionable since ventricular fibrillation occurred immediately after removal of the needle from the interscalene space after injection of bupivacaine, 0.5 per cent, 40

ml. Hodgkinson³ reported ventricular tachycardia at cesarean section after an epidural injection of bupivacaine, 0.75 per cent, 2 ml, and 10 ml 5 min later. There was an immediate onset of severe convulsions. Endotracheal intubation was performed after administration of succinylcholine, 100 mg, and the patient ventilated with pure oxygen. Ventricular tachycardia developed approximately 3 min after the onset of seizures, which responded to DC electric shock. Cardiac resuscitation was rapid in the latter two cases.

The other three cases occurred at: 1) Stanford Medical Center, bupivacaine, 0.5 per cent, 40 ml, for axillary block; 2) Santa Clara Valley Medical Center, bupivacaine, 0.5 per cent, 40 ml, for interscalene block; 3) Oakland Naval Hospital, bupivacaine, 0.5 per cent, 25 ml, with chloroprocaine, 2 per cent, 15 ml, for Bier block, in which the tourniquet suddenly deflated. In addition, a maternal death secondary to convulsions and cardiovascular collapse occurred following administration of bupivacaine, 0.5 per cent, for caudal anesthesia (test dose 5 ml followed by 15 ml). This patient, however, had three seizures over a 3-min period before cardiovascular collapse was ascertained, so that hypoxia may well have been a contributory factor.

The cardiovascular system is considered more resistant than the central nervous system (CNS) to local anesthetic toxicity. When artificial ventilation is maintained, the dose needed to produce cardiovascular collapse may be several times larger than that which causes respiratory paralysis.⁴ However, the relative cardiovascular toxicity of local anesthetic agents does not parallel that for the respiratory system. Steinhaus⁵ demonstrated that for procaine the cardiovascular depressant dose was more than

Accepted for publication February 20, 1979.

Key words: Anesthetic techniques: regional. Anesthetics, local: bupivacaine; etidocaine. Complications: arrest, cardiac.

GEORGE A. ALBRIGHT, M.D.
Assistant Professor of Anesthesia
Department of Anesthesia
Stanford University School of Medicine
Stanford, California 94305

● Все современные
достижения фармакологии
местных анестетиков
обусловлены выявленным
в конце 1970-х годов
кардиотоксическим
эффектом бупивакаина

Проблемы токсичности местных анестетиков в прошлом?

Понедельник 11 Февраля 2001

- **Смертельная инъекция.** Начато расследование смерти пациента после ошибочного введения обезболивающего препарата. Старший врач-консультант Royal Sussex County Hospital в Брайтоне (Англия) подозревается **во внутривенной инъекции бупивакаина** вместо введения в ПОЗВОНОЧНИК



Токсичность

- Общая токсичность (ЦНС, сердечно-сосудистая система - непосредственно воздействие на сердце, прямое действие на периферические сосуды, различные системные эффекты, аллергические реакции)
- Местное токсическое действие

Токсичность местных анестетиков

```
graph TD; A[Токсичность местных анестетиков] --> B[Местная токсичность]; A --> C[Аллергические реакции]; B --> D["-Нейротоксичность<br>-Миотоксичность"]; C --> E["-Типично для эфирных МА в связи с образованием ПАБК.<br>-Может быть связана с консервантами в амидных МА.<br>-Гиперчувствительность<br>-Анафилаксия"]
```

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

```
graph TD; A[Токсичность местных анестетиков] --> B[Системная токсичность]; B --> C[ЦНС]; B --> D[Сердце]; C --> E[Сердце]; C --> F[Прочее];
```

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)

Токсичность для ЦНС

- Первый симптом – головокружение, затем нарушение зрения (расплывчатость предметов) и слуха (шум в ушах). Возможны дезориентация и сонливость.
- Объективно – приступы дрожи, мышечные подергивания и тремор. Вначале мышцы лица и дистальных отделов конечностей, затем генерализованные клонико-тонические судороги. Затем распространенная депрессия с нарушениями дыхания до апноэ.

Токсичность для ЦНС

- Существует корреляция между силой анестетического действия при внутривенном введении и развитием токсических изменений ЦНС.
- Токсические эффекты ЦНС от бупивакаина, этидокаина и лидокаина определяются при дозах в соотношении 1:2:4. Точно такая же зависимость и в соотношении обезболивающего действия.
- Развитие токсических эффектов со стороны ЦНС во многом зависит от темпов инфузии препаратов и скорости нарастания их концентрации.
- КЩС существенно изменяет реакцию ЦНС на МА. Имеет место потенцирующий э
- **Эффект ацидоза и/или гиперкапнии на конвульсивный порог зависит от**
 1. **повышения кровотока в мозге вследствие гиперкапнии**
 2. **падения внутриклеточного рН из-за диффузии CO₂ через нервную мембрану**
 3. **переход основных форм МА в катионные с повышение интраневрального уровня активных форм МА в условиях внутриклеточного ацидоза**
 4. **катионы плохо диффундируют через мембранные клетки, происходит «захватывание ионов»**

ЦНС токсичность МА

- Прогрессирование симптомов и признаков с повышением концентрации МА
 - Головокружение
 - Ползание мурашек
 - Слабость
 - Онемение вокруг рта
 - Болтливость
 - Дрожь
 - Миоклонусы
 - Судороги
 - Угнетение ЦНС
- Конвульсивные дозы МА обратно пропорциональны силе МА
- Ацидоз, гиперкапния ↓ конвульсивные дозы
- Беременность снижает дозы, но не концентрацию, вызывающую судороги
- ССС токсичность требует больших доз и концентраций МА, чем ЦНС токсичность

Токсичность для ЦНС

- Первый симптом – головокружение, затем нарушение зрения (расплывчатость предметов) и слуха (шум в ушах). Возможны дезориентация и сонливость.
- Объективно – приступы дрожи, мышечные подергивания и тремор. Вначале мышцы лица и дистальных отделов конечностей, затем генерализованные клонико-тонические судороги. Затем распространенная депрессия с нарушениями дыхания до апноэ.

Развитие симптомов токсичности при применении лидокаина по мере повышения дозы (*Barash P.G. et al., 2001*)

Онемение языка (3 мкг/мл)

Головокружение (5 мкг/мл)

Нарушение зрения (7 мкг/мл)

Подергивания мышц (8 мкг/мл)

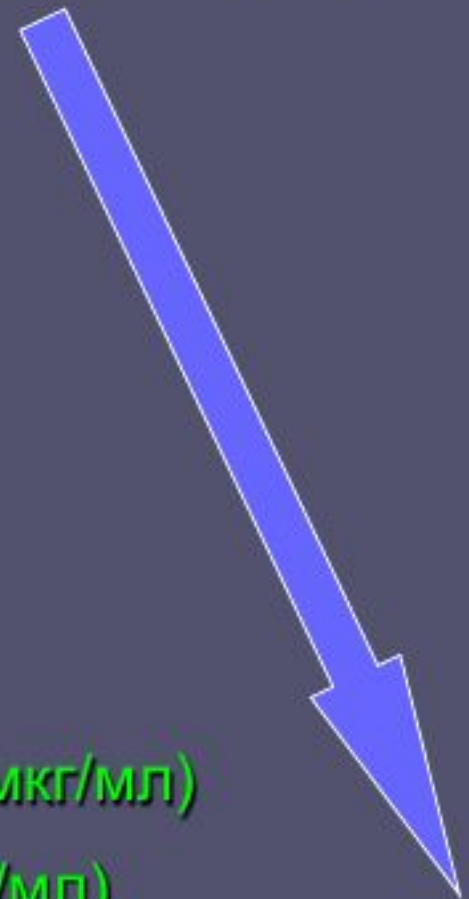
Потеря сознания (9 мкг/мл)

Судороги (11 мкг/мл)

Кома (15 мкг/мл)

Остановка дыхания (20 мкг/мл)

Угнетение ССС (25 мкг/мл)



ЦНС токсичность МА

- Прогрессирование симптомов и признаков с повышением концентрации МА
- Головокружение
- Ползание мурашек
- Слабость
- Онемение вокруг рта
- Болтливость
- Дрожь
- Миоклонусы
- Судороги
- Угнетение ЦНС
- Конвульсивные дозы МА обратно пропорциональны силе МА
- **Ацидоз, гиперкапния ↓ конвульсивные дозы**
- Беременность снижает дозы, но не концентрацию, вызывающую судороги
- **ССС токсичность требует больших доз и концентраций МА, чем ЦНС токсичность**

Токсичность для ЦНС

- Существует корреляция между силой анестетического действия при внутривенном введении и развитием токсических изменений ЦНС.
- Токсические эффекты ЦНС от бупивакаина, этидокаина и лидокаина определяются при дозах в соотношении 1:2:4. Точно такая же зависимость и в соотношении обезболивающего действия.
- Развитие токсических эффектов со стороны ЦНС во многом зависит от темпов инфузии препаратов и скорости нарастания их концентрации.
- КЩС существенно изменяет реакцию ЦНС на МА.

имеет место потенцирующий эффект

ацидоза и гипоксии на токсичность МА!!!

Миотоксичность

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

Бупивакаин >> ропивакаин > лидокаин

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

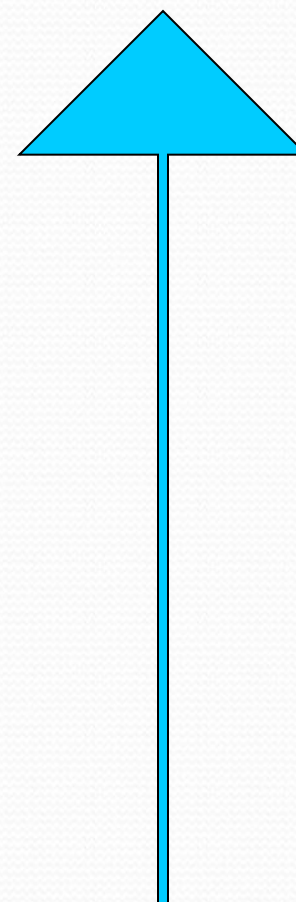
Системная токсичность местных анестетиков

- 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

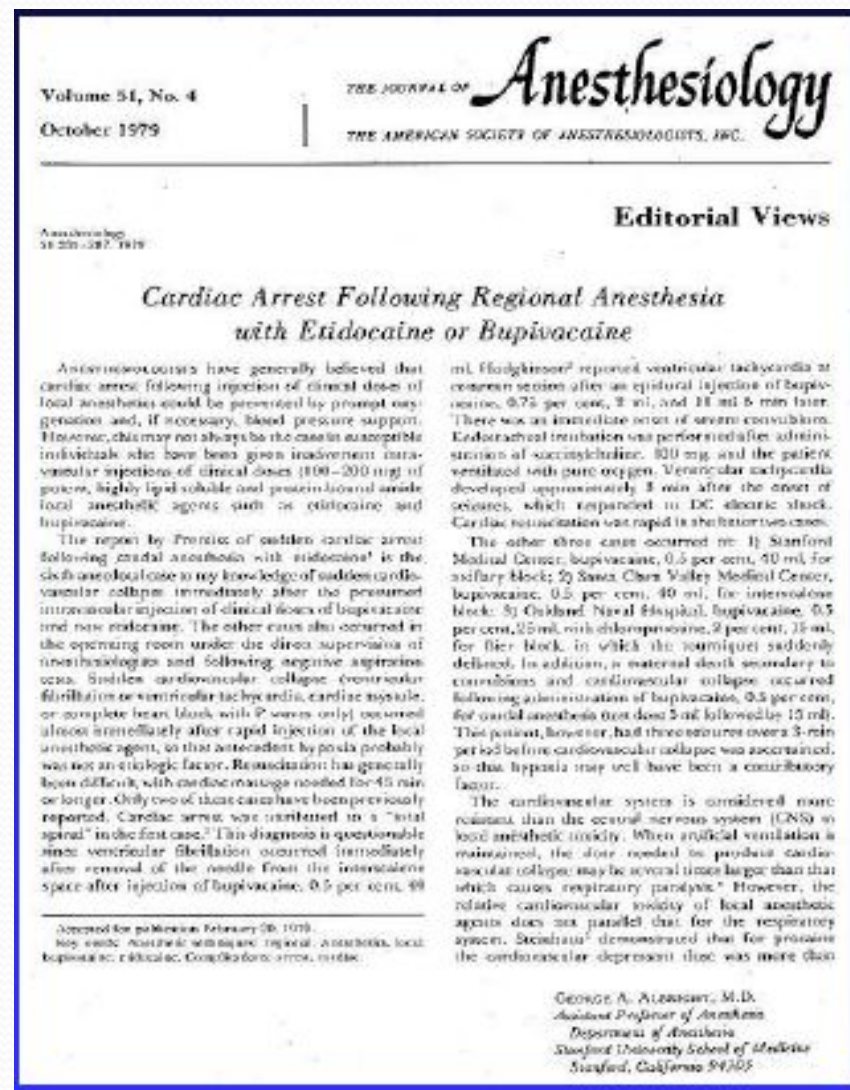
- Остановка сердца
- Остановка дыхания
- Судороги
- Отсутствие сознания
- Мышечные подергивания
- Моторное возбуждение
- Онемение языка



Системная токсичность Воздействие на миокард

□ Блокада Na – каналов
нарушает AV проводи-
мость

□ Токсические
концентрации местных
анестетиков угнетают
синтез АТФ в
митохондриях



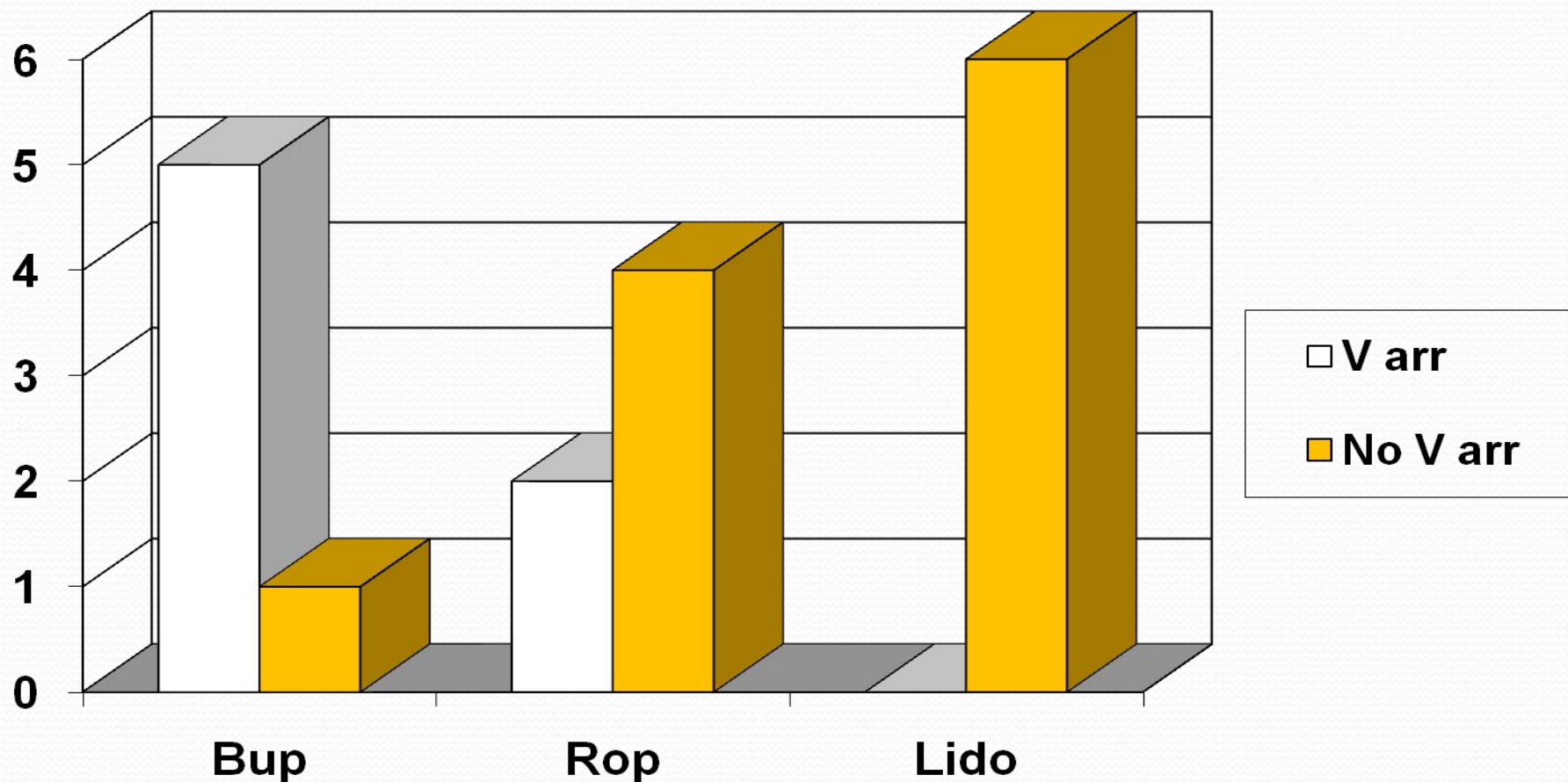
Кардиотоксичность БУПИВАКАИНА в сравнении с лидокаином

1. Соотношение дозы, вызывающей коллапс и дозы, вызывающей судороги у бупивакаина ниже, чем у лидокаина.
2. После в/в быстрого введения больших доз бупивакаина возможны фатальная фибрилляция и желудочковая аритмия
3. Кардиотоксическое действие бупивакаина в период беременности выражено сильнее.
4. СЛЦР затруднена при сердечно-сосудистом коллапсе, вызванном бупивакаином.
5. Кардиотоксическому действию бупивакаина в значительной степени способствуют ацидоз и гипоксия.

Связывание с рецепторами Na каналов миокарда- нарушение AV проводимости

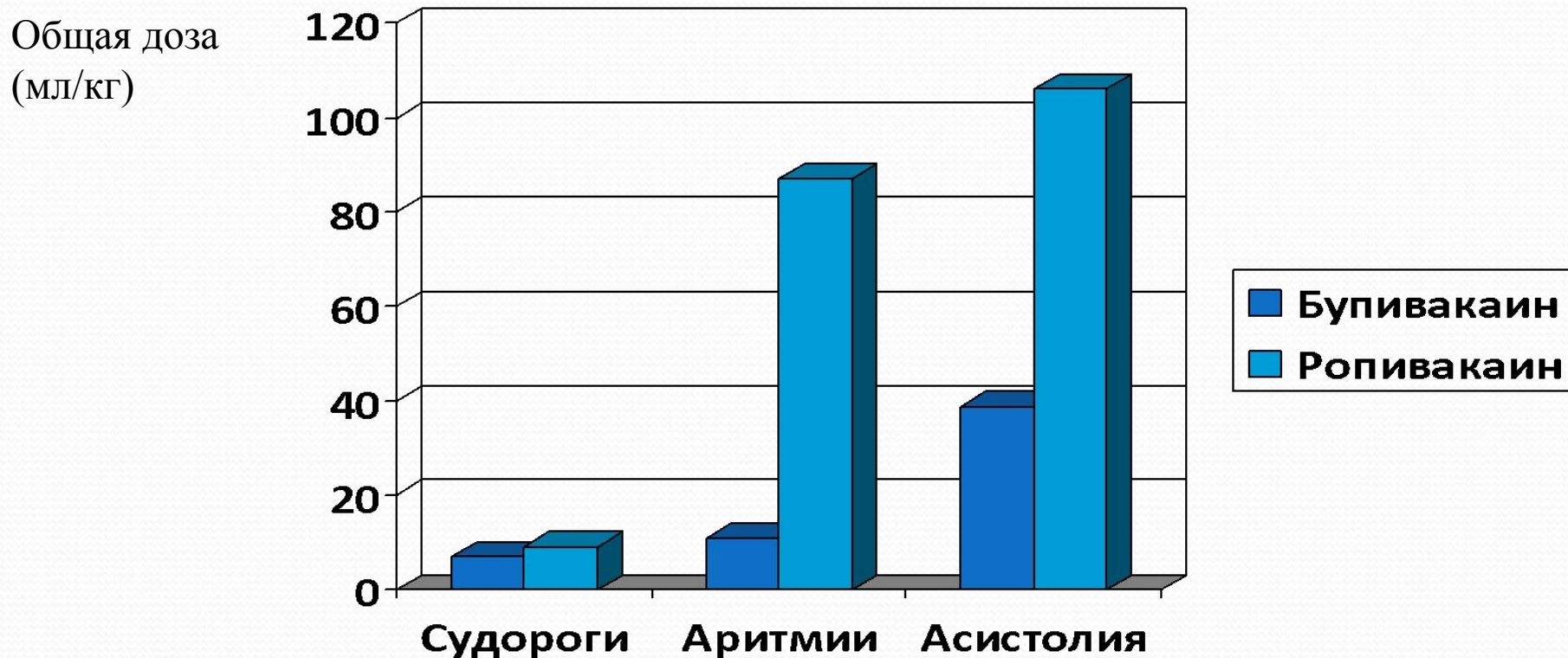
Лидокаин	Быстрое связывание Быстрое высвобождение	0,1 секунды
Ропивакаин	Быстрое связывание Промежуточное высвобождение	1,0 секунда
Бупивакаин	Быстрое связывание Медленное высвобождение	1,5 секунды

Желудочковые аритмии после 2-х кратного превышения максимальной дозы:



Feldman et al Anesth Analg 1989;69:794-801

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

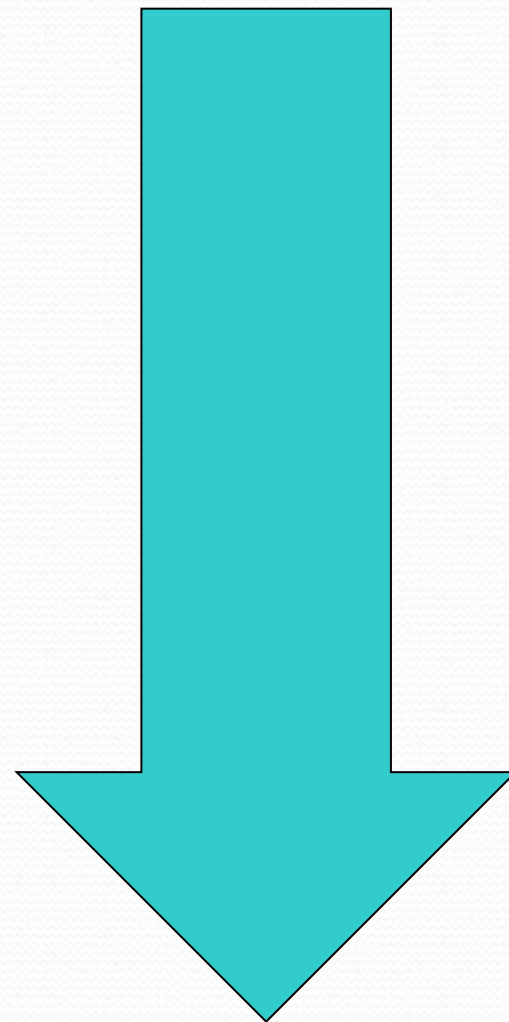
Публикации об осложнениях проводниковой анестезии ропивакаином (продолжение)

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

Системная токсичность

Место введения

- Блокада седалищного и бедренного нервов
- Блокада плечевого сплетения
- Эпидуральная блокада
- Каудальная 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 Т)

Соотношение токсических доз, вызывающих коллапс, и конвульсивных доз (СС/ЦНС) и соотношений концентраций в ткани сердца и в крови лидокаина, бупивакаина и этидокаина у взрослых овец

	Лидокаин	БУПИ	Этидокаин
СС/ЦНС соотношений доз	7,1±1,1	3,7±0,5	4,4±1,9
СС/ЦНС соотношение уровня в крови	3,6±0,3	1,6±0,1	1,7±0,2
Сердечная ткань	2,0±0,5	3,8±0,6	3,5±0,7

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

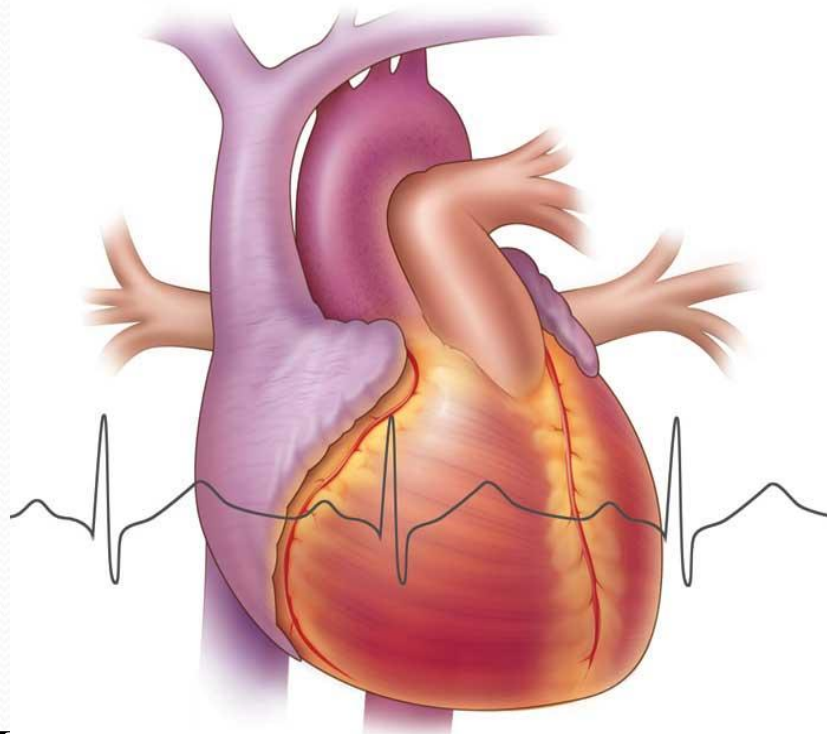
3. Лечение

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
- ☐ тахиаритмии



**РАССМОТРЕТЬ НЕОБХОДИМОСТЬ 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.*].

Теории

1. Теория “липидного смыва” – липофильные молекулы МА растворяются в жирной среде, что инактивирует их для тканей.
2. Метаболическое угнетение – бупивакаин угнетает продукцию жирных кислот на внутренней митохондриальной мембране. Липиды тормозят эти процессы и способствуют оксидации главного источника энергии для сердца.
3. Stehr et al показали, что инфузия имеет позитивный инотропный эффект в изолированном сердце

Stehr SN, Pexa A, Hannack S, Heintz A, Heller AR, Deussen A, Koch T, Hubler M. The effects of lipid infusion on myocardial function and bioenergetics in l-bupivacaine toxicity in the isolated rat heart. *Anesth Analg* 2007;104:186–92

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 введения, диффузия в сосудистое русло)

1

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 // Anaesthesist. — 2007. — Vol. 56, № 5. — P. 449-453.

Лечение токсичности МА

Наличие аллергии

- Стероиды
- H1 гистамино-блокаторы
- При тяжелых реакциях
 - Инфузия жидкостей
 - Адреналин

Токсичность ЦНС

- Не лечите слабые реакции
- Судороги: поддерживать проходимость ВДП, O₂
 - Купировать судороги тиопенталом, мидазоламом или пропофолом
 - Интубировать пациентов с полным желудком

Лечение СС токсичности вызванной МА

- Следовать рекомендациям ACLS (advanced cardiac life support)
 - Заменить лидокаин амиодароном
 - Заменить адреналин вазопрессином
- Рассмотреть ИК или липидные эмульсии при неэффективности стандартной терапии

ПРОЕКТ

Затверджено
наказ МОЗ України
від __.__.200__ р. № ____

**Клінічний протокол
надання медичної допомоги хворим і
постраждалим з тяжким отруєнням
місцевим анестетиком (МА)**

Код МКХ-10: T41.3

Диференційна діагностика

1. **Зомління (синкопа)** також проявляється непритомністю (інколи – з конвульсіями), брадикардією, артеріальною гіпотензією, зазвичай – ще до введення МА, особливо – у сидячому положенні, у стоматології – при закиданні голови. Укладання на спину, як правило, призводить до полегшення.
2. **Високий або навіть тотальний спинномозковий блок**, можливий при ненавмисному введенні МА до субарахноїдального простору під час виконання епідуральної анестезії (включно з каудальною), паравертебральної блокади на будь-якому рівні, інтерскаленної блокади плечового сплетення, блокади зірчастого вузла, також проявляється брадикардією, артеріальною гіпотензією, при рівні блоку вище С4 – апное, а при тотальному блоку – ще й непритомністю та максимальним розширенням обох зіниць. Перша допомога – ШВЛ, при брадикардії – атропін, при артеріальній гіпотензії – симпатоміметики.
3. **Високий або навіть тотальний епідуральний блок**, можливий при надмірному об'ємі МА при епідуральній анестезії, також проявляється брадикардією, артеріальною гіпотензією, при рівні блоку вище С4 – апное, але без непритомності та розширення зіниць. Перша допомога – ШВЛ, при брадикардії – атропін, при артеріальній гіпотензії – симпатоміметики.
4. **Анафілактичний шок на МА, особливо – амідні, буває казуїстично рідко (більш вірогідно – на будь-який компонент премедикації)**. Також проявляється артеріальною гіпотензією, інколи – порушеннями свідомості (без конвульсій). Але першим проявом зазвичай буває бронхоспазм (свистячі хрипи на видиху, скарги на задиху), нерідко буває кропивниця (набряк шкіри з почервонінням). Перша допомога – адреналін, глюкокортикоїди, антагоністи гістамінових рецепторів.

Лікувальна програма

1. Припинити введення МА.
2. Кликати на допомогу.
3. Підтримувати прохідність дихальних шляхів, при потребі та можливості – інтубацією трахеї. Якщо самостійна або штучна вентиляція легень можлива без інтубації трахеї, краще її не виконувати (може перервати вентиляцію на значний час і спровокувати асистолію).
4. Подавати 100% кисень (при наявності) і забезпечити достатню вентиляцію, при потребі – штучну вентиляцію (гіпервентиляція знижує рН при метаболічному ацидозі, зменшуючи ризик серцевих аритмій).
5. Перевірити або забезпечити венозний доступ.
6. При зниженні ЧСС до 60 уд./хв – внутрішньовенно атропін (0,02 мг/кг, але не більше 1 мг).
7. При зниженні ЧСС до 30 уд./хв – внутрішньовенно адреналін (порціями по 0,01 мг/кг, дорослим – по 0,3-0,5 мг) до підвищення ЧСС. Якщо ЧСС не зростає – масаж серця.
8. Якщо судоми не припинилися самі, спробувати усунути їх мінімальними повторними дозами бензодіазепінів (мідазолам, діазепам) або тіопенталу, маючи на увазі, що останній може спричиняти брадикардію та зниження артеріального тиску, особливо без премедикації атропіном.

9. Постійно оцінювати стан серцево-судинної системи.

При зупинці серця:

А. Розпочати серцево-легеневу реанімацію (СЛР) за стандартними протоколами.

Б. Усувати аритмії за стандартними протоколами, з урахуванням того, що аритмії можуть бути стійкими.

В. При тривалій безуспішній реанімації розглянути доцільність застосування **жирової емульсії (Інтраліпід 20%)** за наступним протоколом (у дужках курсивом – дози для дорослого з масою тіла 70 кг):

а) внутрішньовенно впродовж 1 хвилини – болюс емульсії, 1 мл/кг (дорослому – болюс 100 мл);

б) продовжити СЛР;

с) розпочати внутрішньовенну інфузію емульсії, 0,25 мл/кг за хвилину (дорослому – 400 мл за 20 хвилин);

д) якщо адекватний кровообіг не відновився, повторити болюс двічі з 5-хвилинним інтервалом (дорослому – ще два болюси по 100 мл із 5-хвилинним інтервалом);

е) через 5 хвилин після того, якщо адекватний кровообіг не відновився, підвищити темп інфузії до 0,5 мл/кг за хвилину (дорослому – 400 мл за 10 хвилин);

ф) **продовжувати СЛР та інфузію жирової емульсії до відновлення стабільного адекватного кровообігу.**

Примітки:

А. Лікування жировою емульсією буде ефективним лише за умови продовження безперервної СЛР.

Б. Відновлення серцевої діяльності після інтоксикації МА тривалої дії (бупівакаїн, ропівакаїн) може вимагати тривалої СЛР.

В. Пропофол, хоч усі його препарати розчинені в Інтраліпіді, не може застосовуватись замість жирової емульсії, оскільки тоді до інтоксикації МА додасться інтоксикація пропофолом.

Г. Робочі місця, де застосовуються значні дози МА, мають бути оснащені:

- а) такими ж моніторами, як при проведенні наркозу;
- б) повним реанімаційним оснащенням;
- в) жировою емульсією **(Інтраліпід 20%)** – 0,5–1 л

Новые исследования по токсичности МА

- При токсических эффектах местных анестетиков адреналин может быть неэффективен и его введение приводит к возникновению отека легких.
- [Reinikainen M, Hedman A, Pelkonen O, Ruokonen E.](#)
Cardiac arrest after interscalene brachial plexus block with ropivacaine and lidocaine. *Acta Anaesthesiol Scand* 2003 Aug;47(7):904-6.
- **Заменяют ли жировые эмульсии адреналин для СЛЦР в этих случаях?**

Использование жировых эмульсий для лечения сердечно-сосудистого коллапса, вызванного МА, должно рассматриваться среди методов выбора.

- [Sadr Azodi O. et .](#) Resuscitation with lipid versus epinephrine in a rat model of bupivacaine overdose. *al Anaesthesia* 2009;64:259-65

Адреналин нарушает липидную реанимацию при передозировке бупивакаина: пороговый эффект

При добавлении сверхпороговых доз адреналина к протоколу инфузии жировой эмульсии нарушается восстановление гемодинамических и метаболических параметров во время реанимации при асистолии, вызванной бупивакаином.

[Epinephrine Impairs Lipid Resuscitation from Bupivacaine Overdose: A Threshold Effect](#)

Hiller DB.; Gregorio GD; Ripper R; Kelly K; Massad, M; Edelman L; Edelman G; Feinstein DL.; Weinberg, GL.

[Anesthesiology. 111\(3\):498-505, September 2009.](#)

Клинолеик и системная ТОКСИЧНОСТЬ местных анестетиков

- Клинолеик 20% и Интралипид 20% продемонстрировали **одинаковую связывающую способность** в отношении местных анестетиков (бупивакаин и ропивакаин)

Evans JA et al. Binding of local anaesthetics to the lipid emulsion Clinoleic™ 20%. Anaesth Intensive Care. 2013 Sep;41(5):618-22.

Пути снижения системной токсичности

1. Процедуры регионарной анестезии никогда (!) не проводить при отсутствии реанимационного оборудования и надежного (!) венозного доступа
2. Должны быть предприняты меры осторожности для того, чтобы избежать высоких концентраций МА в крови (при нахождении места инъекции в непосредственной близости от кровеносных сосудов нужны частые аспирации, осторожная фиксация иглы, обязательно использование тестовых доз и дробные инъекции).
3. Необходимость тщательного наблюдения даже в случае отрицательного результата от введения тестовой дозы.
4. Наличие в непосредственной близости 20% Интралипида не менее 500 мл.

Выводы

1. Безопасность использования местных анестетиков — приоритет.
2. **Аллергические реакции на местные анестетики крайне редки!!!**
3. Современные методы идентификации, визуализации при регионарной анестезии имеют важное значение.
4. **Токсические реакции на местные анестетики являются потенциально летальными!**
5. Жировые эмульсии повышают эффективность реанимационных мероприятий.
6. **Препаратом выбора является 20% Интралипид.**
7. Необходимо единообразие в подходах (протоколы) для специалистов всех специальностей, использующих в работе местные анестетики (лор, ЧЛХ и др.).