

Вспомогательные средства в анестезиологии Местные анестетики

Лекция профессора кафедры
анестезиологии и
реаниматологии Говоровой Н.В.

Цель лекции

- Цель: изучить механизм действия, фармакокинетику и фармакодинамику местных анестетиков, показания и противопоказания к использованию местных анестетиков.
- Формируемые компетенции: ПК 1, ПК 2, ПК 3, ПК 4, ПК 5, ПК 6, ПК 7, ПК 8, ПК 9, ПК 10, ПК 11, ПК 12.

План лекции

1. Местные анестетики – классификация, механизм действия, фармакокинетика и фармакодинамика местных анестетиков.
2. Анатомо – физиологические основы местной анестезии.
3. Подготовка к регионарной анестезии.
4. Центральные сегментарные блокады – основы анатомии сегментарных блокад.
5. Спинальная (субарахноидальная анестезия) - показания, инструменты, техника выполнения.
6. Эпидуральная анестезия - показания, инструменты, техника выполнения.
7. Периферические блокады - блокады нервных сплетений и нервов.

- Местные анестетики – лекарственные средства селективного действия, направленно обеспечивающие обратимое прерывание в первую очередь болевых импульсов в проводниках периферической нервной системы.

«Тот , кто совершает открытие, видит то,
что видят все, но думает то, что никому
не приходит в голову»

Альберт Сент-Дьерди
(1893-1986),
американский биохимик

Из истории местной анестезии

- 1860 г. – немецкий химик Niemann выделил кокаин из листьев *Erythroxylum coca*
- 1878 г. – В.К. Анреп описал местно обезболивающее действие кокаина
- 1894 г. – К. Коллер использовал кокаин для обезболивания манипуляций на роговице глазного яблока
- 1890 г. - начало опытов хирурга Карла Шлейха

Из истории местной анестезии

- 1892 г. Шлейх делает доклад на хирургическом конгрессе: «... имея это безвредное средство, я считаю более недопустимым из идейных, моральных и уголовно-правовых соображений применение опасного наркоза в тех случаях, когда достаточно употребления кокаина».

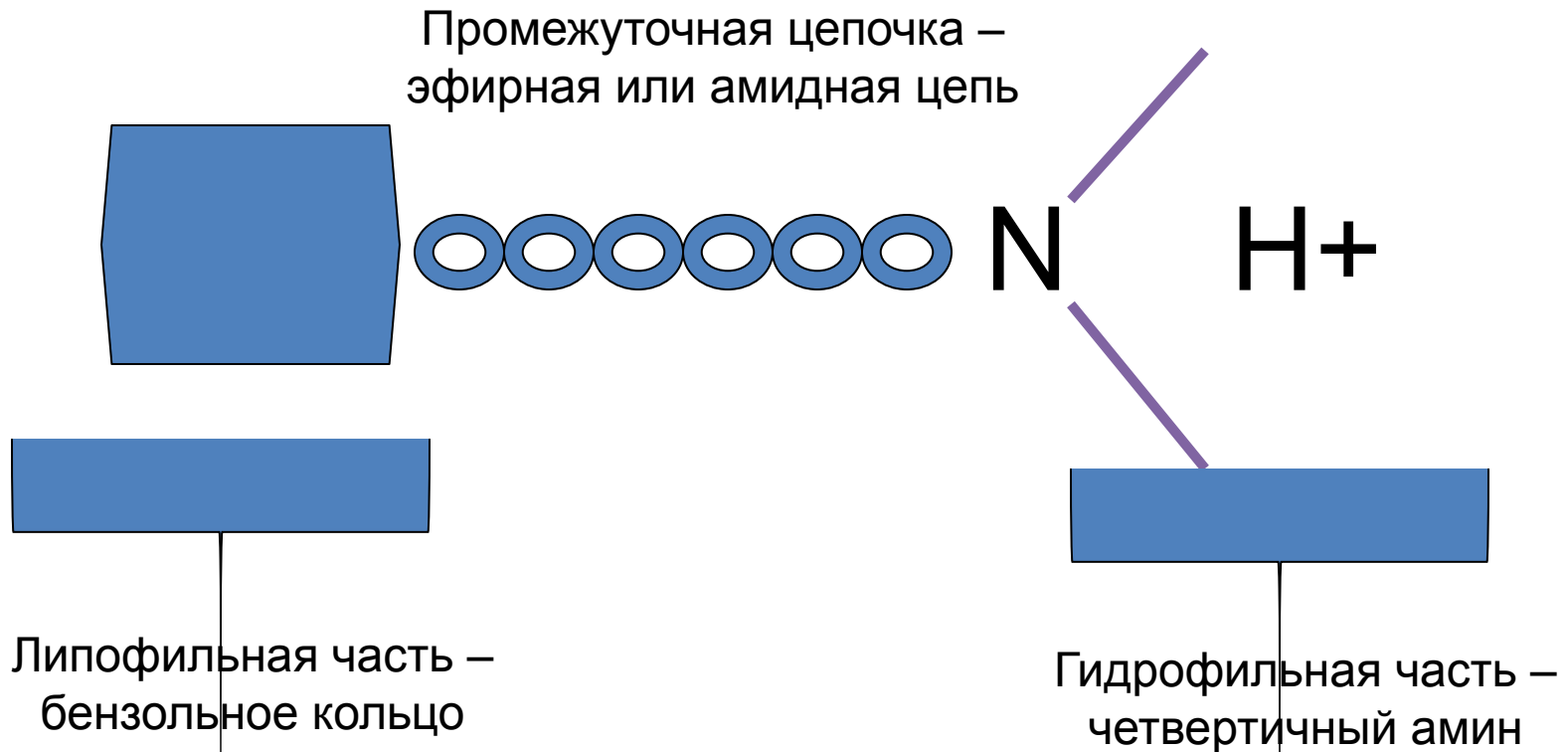
Из истории местной анестезии

- 1904 г. – появление прокаина
- 1934 г. - тетракаин
- 1946 г. – лидокаин
- 1964 г. – бипувакаин
- 1994 г. - ропивакаин

С позиции точки приложения эффекта МА различают:

- Аппликационную анестезию
- Инфильтрационную анестезию
- В/в регионарную анестезию под жгутом по А. Биру
- Проводниковые блокады периферических нервов
- Проводниковые блокады нервных сплетений
- Эпидуральную анестезию
- Субарахноидальную анестезию



Химическое строение



Классификация МА

- Аминоэфиры - МА с эфирным соединением между ароматическим остатком и промежуточной цепочкой:
 - Новокаин
 - Кокаин
 - 2-хлорпрокаин
 - Тетракаин
- Аминоамиды - МА с амидным соединением между ароматической группой и промежуточной цепочкой:
 - Лидокаин
 - Тримекаин
 - Бипувакаин
 - Ропивакаин

NB! Тип соединения с ароматической группой определяет пути метаболизма МА

- псевдохолинэстера за плазмы крови (быстро) 
- эфирные соединения
- ферменты печени (более медленно) 
- амидные анестетики

Химическое строение

- МА выпускаются в виде солей соляной кислоты
- В водном растворе диссоциируют на
 - ионизированную часть (гидрофильный четвертичный амин)
 - неионизированную часть - липофильный третичный амин
- Нервный импульс блокирует как ионизированная, так и неионизированная форма молекулы МА.
- Наиболее вероятно, что неионизированная молекула взаимодействует с Na каналами, проходя через липидную оболочку мембраны аксона. Ионизированные молекулы, возможно, поступая вместе с водой, достигают специфических рецепторов внутренней поверхности Na канала

Классификация и применение МА

	Клин применение	Конц-я, %	Начало действия	Длит-ть, ч	Макс разовая доза, мг	pH р-ра	Особые свойства
Аминоэфиры							
2-хлорпрокаин	Инфильтрационное ПНБ	1	Быстрое	0,5-1,0	1000+адр То же	2,7 – 4,0	наименьшая общаятоксичность, интратекальное введение мб нейротоксичным
	Эпидуральное	2	Быстрое	0,5-1,0	То же		
		2-3	Быстрое	0,5-1,5			
Новокаин	Инфильтрационное ПНБ	1	Быстрое	0,5-1,0	1000	5,0-6,5	Применяется для дифференцированной спинальной анестезии
	Спинальное	1-2	Медлен	0,5-1,0	1000		
		10	Среднее	0,5-1,0	200		

Раствор МА, содержащий адреналин, имеет pH на 1,0-1,5 ниже, чем чистые растворы

Классификация и применение МА

	Клин прменение	Конц- я, %	Начало действия	Длит-ть, ч	Макс разовая доза, мг	pH р-ра	Особые свойства
Аминоэфирь							
Тетрака ин (дикаин)	Местное	2	Медлен ное	0,5-1,0	80	4,5-6,5	
	Спинально е	0,5	Быстро е	2,4	20		
Аминоамидь							
Лидокаи н	Местное	4	Быстрое	0,5-1,0	500+адр	6,5	
	Инфильтра ционное	0,5-1,0	Быстрое	1-2	500+адр		
	Регион в/в	0,25-0,	Быстрое	1-2	500		
	ПНБ	5	Быстрое	1-3	500+адр		
	Эпидуральн ое	1,0-1,5 1-2	Быстрое	1-2	200+адр		
Спинальное	5	Быстрое	0.5-1.5	100			

Классификация и применение МА

	Клин прменение	Конц-я, %	Начало действия	Длит-ть, ч	Макс разовая доза, мг	pH р-ра	Особые свойства
Аминоамиды							
Прилока ин	Регион в/в ПНБ Эпидур.	0,2-0,5 1,5-2,0 1-3	Быстро е Быстро е	1,5-3,0 1-2,5	600 600 600	4,5	Наименее токсичный амид Возможно метНв при > 600
Мепивак аин	ПНБ Эпидур.	1,0-1,5 1-2	Быстро е Быстро е	2-3 1,0-2,5	500+адр 500+адр	4,5	Длительность действия раствора без адреналина больше, чем лидокаина без адреналина. Используется, когда адреналин противопоказан

Классификация и применение МА

	Клин прменение	Конц-я, %	Начало действия	Длит-ть, ч	Макс разовая доза, мг	pH р-ра	Особые свойства
Аминоамиды							
Бупивакаин	ПНБ	0,25-0,5	Медл	4-12	200+адр	4,6-6,0	
	Эпидуральное	0,25-0,75	Среднее	2-4	150+адр		
	Спинальное	0,5-0,75	Быстрое	2-4	5-10		
Этидокаин	ПНБ	0,5-1,0	Быстрое	3-12	300+адр	4,5	Моторная и сенсорная блокада
	Эпидуральное	1,0-1,5		2-4	300+адр		
Ропивакаин - как бупивакаин							

Бупивакаин - высшие дозы

- Разовая доза 2 мг/кг
- Суточная доза 5,7 мг/кг (400 мг)

Особенности готовых форм

- Для преобладания водорастворимой ионизированной формы раствор МА подкисляется гидрохлоридом до рН 4,4-6,4
- Растворы, содержащие адреналин, должны быть кислыми, т.к. щелочная среда способствует окислению катехоламинов
- Антиоксиданты (натрия метабисульфит, ЭДТА) могут добавляться к р-рам МА для замедления их разрушения
- Антимикробные консерванты (парабены) добавляются к растворам МА, которые расфасованы во флаконы, содержащие несколько доз
 - Парабензойные соединения – мощные аллергены и могут вызвать аллергические реакции, ошибочно приписываемые местным анестетикам
 - Потенциальная цитотоксичность консервантов служит противопоказанием к применению растворов с ними для спинальной, эпидуральной или в/в регионарной анестезии

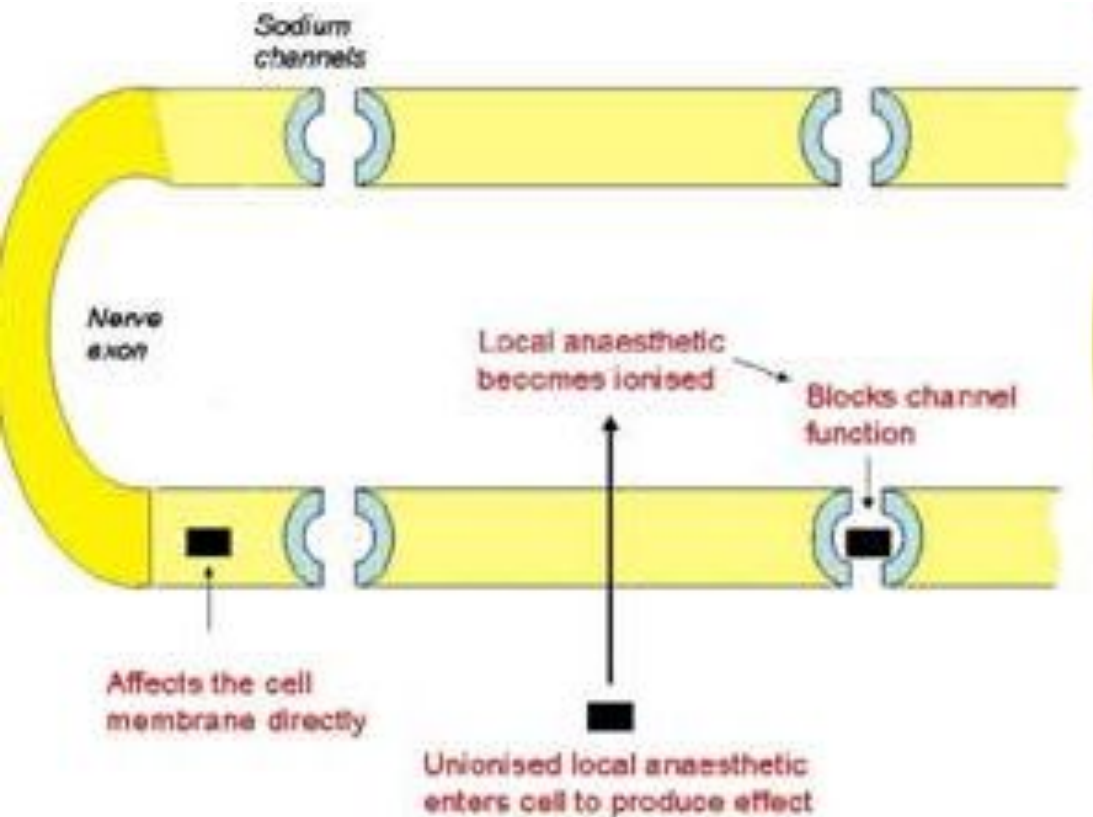
Структурно-функциональна характеристика волокон периферического нерва (M.Wood, 1982)

Тип волокна	Диаметр мкм	Наличие миелина	Скорость проведения	Функциональная роль
A- α	12-20	+++	70-120 м/с	Моторная, проприоцептивная
A- β	5-12	+++	30-70 м/с	Тактильная и чувство давления
A- γ	3-6	++	15-20 м/с	Проприоцептивная
A- δ	2-5	++	12-30 м/с	Болевая и температурная
B	1-4	+	3-15 м/с	Преганглионарная вегетативная
C	0,3-1,3	-	0,5-2 м/с	Болевая, проведение рефлексов, постганглионарная симпатическая

Основные теории механизма действия МА

- Рецепторная теория - МА взаимодействуют с рецепторами Na-каналов мембраны нервного волокна, блокируя проводимость по нерву, предотвращая их активацию и поступление натрия в клетку при деполяризации мембраны.
- Теория расширения мембраны – МА вызывают расширение мембраны, сдавливают натриевые каналы (аналогично гипотезе критического объема для общих анестетиков), посредством чего блокируют нервную проводимость
- Теория поверхностного заряда – липофильная порция МА связывается с гидрофильным звеном мембраны нервного волокна. Это обеспечивает повышение положительного заряда, так что возрастает трансмембранный потенциал. Приближающийся импульс способен снизить потенциал до порогового уровня, и возникает блок проводимости.

Только неионизированная фракция МА проходит через «мембрану нейрона» и блокирует натриевые каналы «изнутри»



Влияние МА на ЦНС

- МА легко проникают через ГЭБ, вызывая стимуляцию ЦНС, а при превышении доз - ее депрессию.
- Выраженность эффектов коррелирует с концентрацией МА в плазме.
- **Малые симптомы токсичности:** онемение языка и кожи вокруг рта, звон в ушах, головокружение, нистагм.
- При нарастании дозы – беспокойство и тремор.
- **Токсический уровень МА:** потеря сознания, судороги, остановка дыхания и остановка кровообращения.

Влияние МА на сердечно-сосудистую систему

- Расширение артериол и депрессия миокарда.
- Концентрация лидокаина от 2 до 5 мкг/мл – слабая периферическая вазодилатация, отсутствие или минимальные изменения сократимости, диастолического объема и СВ
- Концентрация от 5 до 10 мкг/мл – прогрессивное ухудшение сократимости миокарда, повышение диастолического объема и снижение СВ.
- Концентрация более 10 мкг/мл - усугубление перечисленных нарушений, приводящее в к глубокой гипотензии.
- Сердечно-сосудистые эффекты МА обычно не проявляются при большинстве регионарных анестезий, если не происходит случайной внутрисосудистой инъекции (эпидуральная анестезия)
- Некоторые анестетики обладают антиаритмическим эффектом:
 - лидокаин -
 - уменьшает скорость диастолической деполяризации,
 - длительность потенциала действия
 - эффективный рефрактерный период.

Влияние на нейро-мышечную проводимость

- МА могут влиять на нейромышечную проводимость и потенцировать эффекты деполяризирующих и недеполяризирующих миорелаксантов.
- Имеются единичные сообщения о развитии синдрома злокачественной гипертермии при использовании бипувакаина.

Фармакодинамика МА

- Мощность МА коррелирует с растворимостью в жирах, потому что его действие зависит от способности проникать в гидрофобные структуры.
- K_M – это минимальная концентрация МА, блокирующая распространение импульса по нервному волокну (аналогичен МАК ингаляционных анестетиков). K_M - представляет собой меру относительной мощности, которая зависит:
 - Диаметра, типа и миелинизации нервных волокон
 - рН (кислая среда ослабляет действие МА)
 - Частоты стимуляции нерва (доступность специфических рецепторов для МА усиливается при многократном открытии Na каналов)
 - Концентрации электролитов (гипокалиемия и гиперкальциемия ослабляют действие МА).

Жирорастворимость

- Липофильные МА легко проникают через оболочку нерва (эпиневрй).
- Наиболее жирорастворимые МА являются более мощными и обладают большей продолжительностью действия

Фармакокинетика МА – связывание с белками

- Увеличение продолжительности действия МА коррелирует с высокой способностью задерживаться в плазме.
- С одной стороны, связывание с белками уменьшает количество свободного МА, которое способно к диффузии, а с другой стороны – оно обеспечивает депонирование для поддержания анестезии.

Константа диссоциации pK_a

- pK_a – это значение pH , при котором удельная масса ионизированной и неионизированной фракции препарата одинакова.
- Для лидокаина $pK_a=7,8$. Если лидокаин попадает в более кислую среду, например при $pH=7,4$, то более половины препарата существует в ионизированной положительно заряженной форме.

Константа диссоциации pK_a

- Чем ближе pK_a к физиологическому значению pH , тем выше концентрация неионизированной фракции, проникающей через мембрану нейрона, тем быстрее начинает действовать МА.

Влияние pH на диссоциацию местных анестетиков (% от общего количества в ионизированной форме)

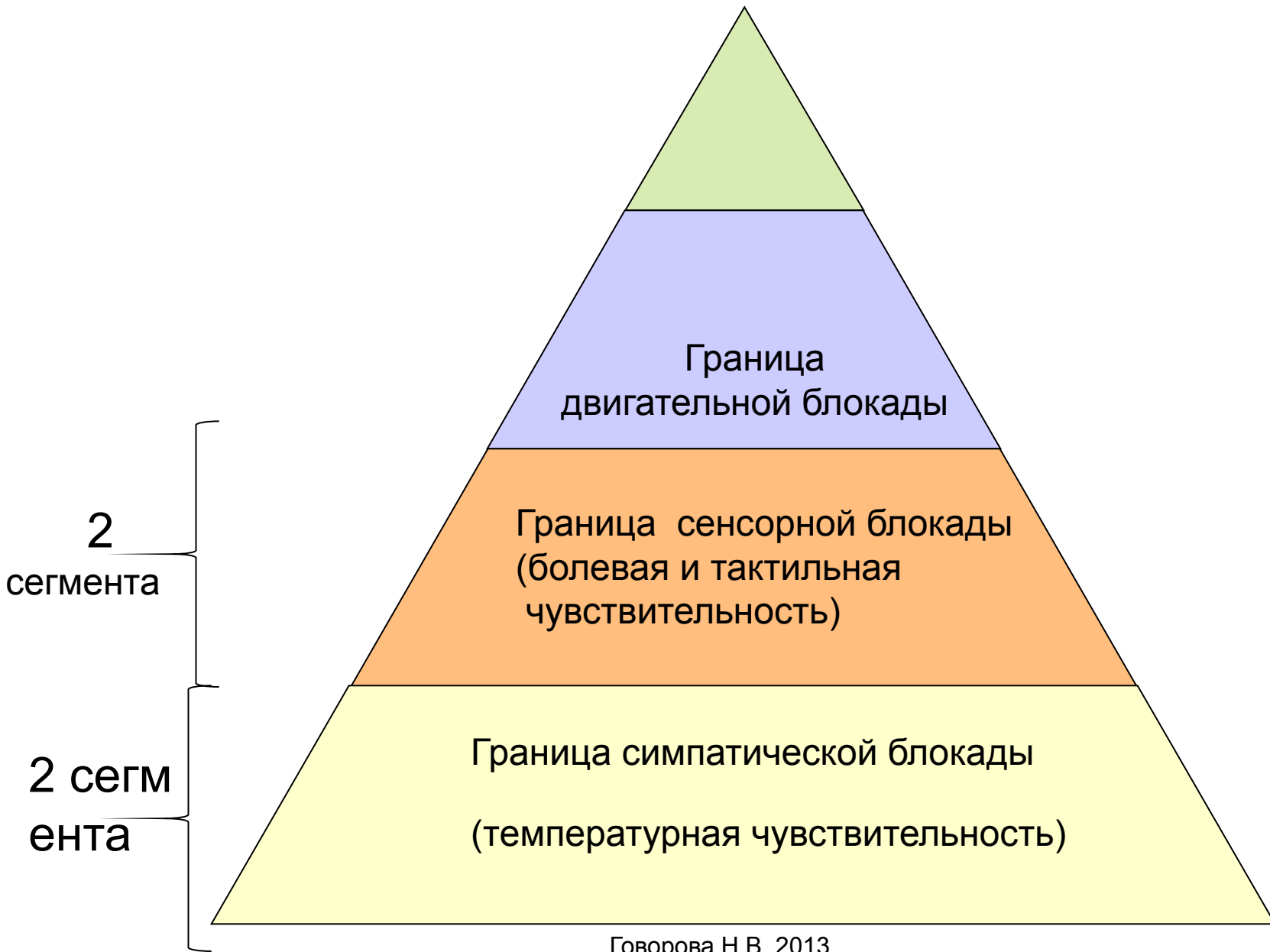
	pKa	pH 7,4	pH 7,0	pH 7,8
2-Хлорпрокаин	9,1	2	0,8	5
Новокаин	8,9	3	1	7
Тетракаин	8,6	14	6	28
Лидокаин	7,9	24	11	48
Мепивакаин	7,6	39	20	61
Бупивакаин	8,1	17	7	23
Этидокаин	7,7	24	11	44
Ропивакаин	8,1	17	7	23

Дифференцированная блокада

- Нервный корешок составляют волокна различных типов (α , β , γ , δ) поэтому начало анестезии не будет одномоментным
- Км МА варьирует в зависимости от типа нервного волокна:
 - Мелкие миелиновые волокна блокировать легче, чем крупные безмиелиновые
 - А γ и В-волокна блокировать легче, чем крупные А α и безмиелиновые
 - Полной блокады наиболее резистентных волокон может и не наступить, т.к. имеет место диффузия и разведение МА

Дифференцированная блокада

- Сегменты, в которых получена блокада одних и не произошло блокирования других видов чувствительности, называют **зоной дифференцированной блокады.**
- При проведении анестезии важно оценить какая блокада достигнута:
 - Температурная (симпатическая)
 - Болевая (сенсорная, чувствительная)
 - Двигательная (моторная)



Дифференцированная блокада

- Различная степень блокады соматических волокон может создать клинические проблемы.
- Ощущение сильного давления или значительных двигательных воздействий передается посредством С-волокон, которые трудно блокировать.
- Граница моторной блокады может проходить гораздо ниже, чем сенсорной. Следовательно, у больного сохраняется способность движений в оперируемой конечности, что может препятствовать работе хирурга.
- Тревожные больные могут воспринимать тактильные ощущения от прикосновения как болевые.

Длительность действия

- Зависит от степени связывания МА с белками (α_1 -гликопротеин), вероятно потому, что рецептор МА также представляет собой белок.
- На длительность действия влияют параметры фармакокинетики, определяющие абсорбцию препарата.

Физико-химические и фармакологические свойства МА (по В.Г. Сосино, 1986 дополнениями)

МА	Молек масса	pKa	Связыван ие с белком, %	Начало действия	Относит мощность	Продолж действия
Аминоэфирь						
Прокаин	236	8,9	6	Медлен- ное	1	Короткая
Тетракаин	264	8,5	76	Медлен- ное	8	Длитель- ная
Аминоамидь						
Лидокаин	234	7,9	64	Быстрое	2	Средняя
Прилокаин	220	7,9	55	Быстрое	2	Средняя

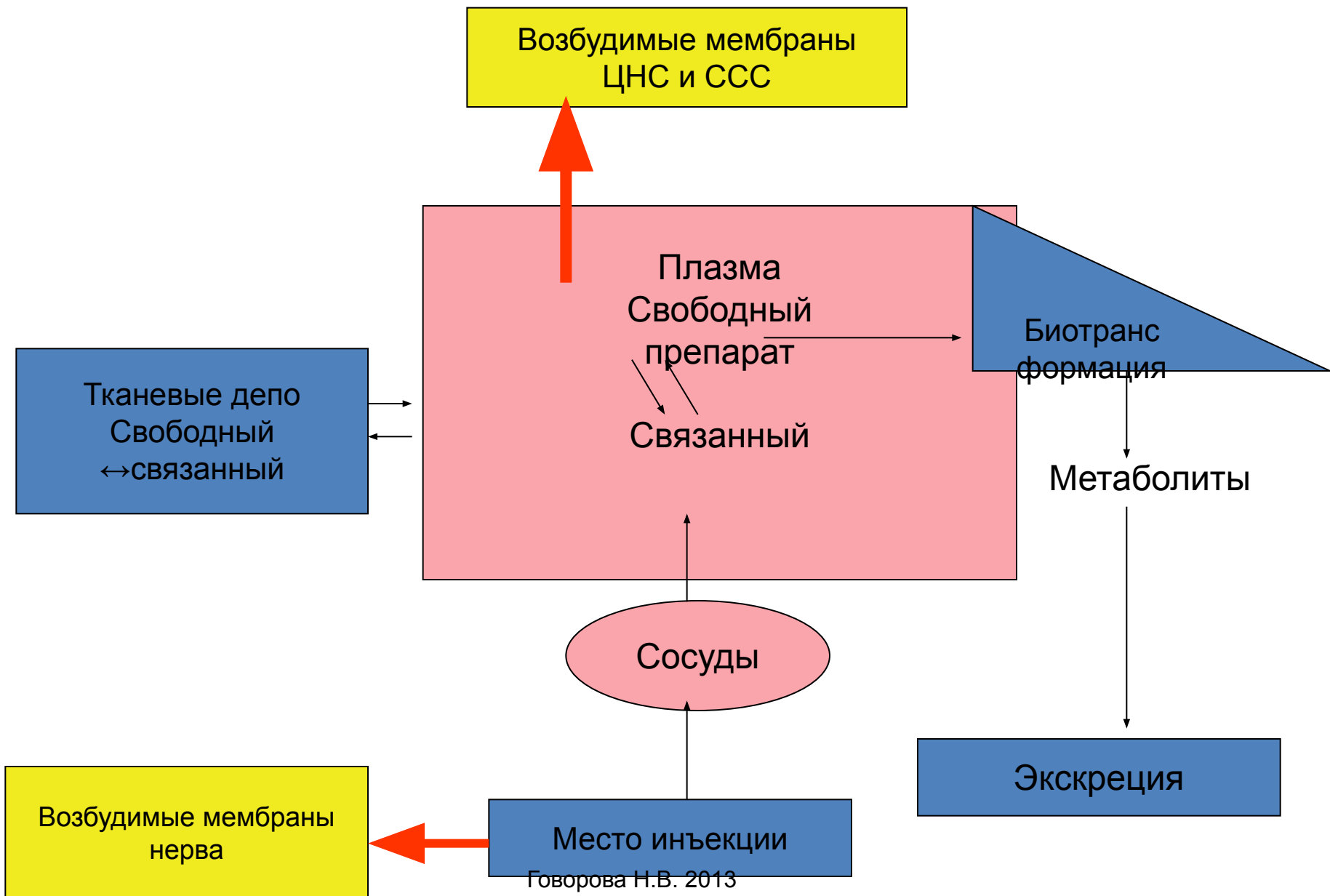
Физико-химические и фармакологические свойства МА (по В.Г. Сосно, 1986 дополнениями)

МА	Молек масса	pKa	Связывани е с белком, %	Начало действия	Относит мощность	Продолж действия
Аминоамиды						
Тримекаин	285	7,9	-	Быстрое	1,5	Средняя
Мепивакаин	246	7,7	78	Быстрое	2	Средняя
Бупивакаин	288	8,1	96	Среднее	8	Длительна я
Артикаин	321	8,1	94	Быстрое	3	Средняя
Ропивакаин (наропин)	274	8,1	94	Среднее	8	Длительн ая

Преимущества наропина как современного представителя аминоамидов

- Улучшенный диапазон безопасности по сравнению с бупивакаином:
 - Меньшая токсичность в отношении ЦНС
 - Доказанная хорошая переносимость значительно более высоких доз наропина (до 300 мг) со стороны сердечно-сосудистой системы
 - Благоприятный исход даже при случайном внутрисосудистом введении

Схема фармакокинетики МА



Фармакокинетика МА

- может быть разделена на 2 основных процесса:
 - Кинетику всасывания (абсорбцию)
 - Кинетику системного распределения и выведения

Абсорбция

- Скорость абсорбции прямо пропорциональная васкуляризации тканей в месте введения.
Методики регионарной анестезии в порядке убывания скорости абсорбции:

- в/в регионарная анестезия
- орошение слизистой оболочки трахеи
- блокада межреберных нервов
- каудальная анестезия
- парацервикальная анестезия
- эпидуральная анестезия
- блокада плечевого сплетения
- блокада седалищного нерва
- инфильтрационная подкожная анестезия



Факторы, влияющие на абсорбцию

- Физико-химические свойства МА
- Доза, концентрация
- Вазоактивные свойства МА

Использование вазоконстрикторов

- Добавление к раствору МА адреналина или норадреналина → вазоконстрикция в месте введения → уменьшается абсорбция анестетика → увеличивается нейрональный захват → увеличивается продолжительность действия и снижается выраженность токсических побочных эффектов.

Использование вазоконстрикторов

- Вазоконстрикторы в большей степени влияют на анестетики короткого действия.
- Добавление адреналина к лидокаину увеличивает длительность анестезии не менее чем на 50%, но практически не влияет на бупивакаин (длительное действие бупивакаина обусловлено высокой степенью связывания с белками плазмы).

Распределение и выведение

- После абсорбции МА → кровь → интерстициальная и внутриклеточная жидкость → элиминация путем метаболизма и в малых количествах – через почки.

Некоторые фармакокинетические параметры МА

МА	Тmax в мин в зависимости от варианта блокады					Метаболизм и экскреция
	Межреберная	Каудальная	Эпидуральная	Блокада сплетений	Инфильтрация	
Прокаин	-	-	-	-	-	Плазма/почки/печень
Лидокаин	15	-	18-20	40	-	Печень/почки
Бупивакаин	-	25	30	45	-	Печень/почки
Ропивакаин	-	-	14 и 240	-	-	Печень/почки

Рекомендации по дозированию наропина для эпидуральной анестезии

Уровень	Концентрация	Объем мл	Доза мг	Продол дей-я
Грудной	7,5 мг/мл	5-15 мл	38-113 мг	3-5 ч
Пояснич ный	7,5 мг/мл	15-25 мл	113-188	3-5 ч
	10 мг/мл	15-20 мл	150-200	4-6 ч
Кесарево сечение	7,5 мг/мл	15-20 мл	113-150 мг	3-5 ч

Рекомендации по дозированию наропина для проводниковой и инфильтрационной анестезии

Вид анестезии	Концентрация	Объем мл	Доза мг	Продол дей-я
Блокада крупных нервов и сплетений	7,5 мг/мл	10-40 мл	75-300 мг	6-10 ч
Проводниковая и инфильтрационная анестезия	7,5 мг/мл	1-30 мл	7,5-255 мг	2-6 ч

Наропин отвечает всем требованиям,
предъявляемым к идеальному местному анестетику в
хирургии:

- Эффективная дозозависимая анестезия
- Возможность применения высоких доз без увеличения риска побочных эффектов
- Быстрое начало действия
- Глубокая сенсорная и моторная блокада
- Управляемость глубиной и продолжительностью анестезии
- Раннее восстановление двигательной активности

Рекомендации по дозированию наропина для
послеоперационного обезболивания – продленная
инфузия в эпидуральный катетер

Уровень	Концентрация	Объем мл	Доза мг	Продол дей-я
На груд-ном уровне	2 мг/мл	6-14 мл/ч	12-28 мг/ч	До 72 ч
На поясничном уровне	2 мг/мл	6-14 мл/ч	12-28 мг/ч	До 72

Рекомендации по дозированию наропина для
послеоперационного обезболивания в эпидуральный
катетер на поясничном уровне

Вид введения	Концентрация	Объем мл	Доза мг	Продол дей-я
Однократно болюсно	2 мг/мл	10-20 мл	20-40 мг	0,5-1,5 ч
Периодическое болюсное введение	2 мг/мл	10-15 мл, min интервал 30 мин	20-30 суммарно до 400 мг/сут	

Преимущества послеоперационного обезболивания Наропином по сравнению с опиоидами:

- Высокое качество обезболивания
- Возможность ранней активизации и ускоренной реабилитации пациентов
- Меньший риск осложнений, связанных с неподвижностью пациентов (тромбозов, эмболий, легочных инфекций)
- Снижение риска сердечно-сосудистых осложнений
- Раннее восстановление перистальтики кишечника
- Меньшая выраженность тошноты и рвоты
- Меньшая степень сонливости
- Сокращение времени пребывания в ОРИТ
- Нет депрессии дыхания

Рекомендации по дозированию наропина для
послеоперационного обезболивания путем проводниковой
блокады и инфильтрации

	Концент рация	Объем мл	Доза мг	Продол дей-я
Блокада или инфильтра ция	2 мг/мл	1-100 мл	2-200 мг	2-6 ч

Побочные эффекты МА: аллергические реакции

- Местный отек
- Крапивница
- Бронхоспазм
- Анафилаксия
- Аминоэфиры более аллергогенны.
- Чаще встречаются на производные парааминобензойной кислоты, гиперчувствительность к амидным анестетикам, в т.ч. наропину - крайне редко.

Частота токсических реакций

- 1951 г - 7 смертельных исходов на 39 278 пациентов (1,8 :10 000) после аппликационных анестезий кокаином или тетракаином (дикаин) в отоларингологии
- 1995 г - Американская клиника Мейо зарегистрирована частота судорог 79 : 10 000 после блокад плечевого сплетения
- 2002 г – частота 1 :1000 при блокадах периферических нервов
- Auroy Y., Benhamou D., Bargues L., Ecoffey C., Falissard B., Mercier F.J, Bouaziz H., Samii K. Major complications of regional anesthesia in France: The SOS Regional Anesthesia Hotline Service // *Anesthesiology*. — 2002. — Vol. 97, № 5. — P. 1274-1280.
- Mulroy M.F. Systemic toxicity and cardiotoxicity from local anesthetics: incidence and preventive measures // *Reg. Anesth. Pain Med.* — 2002. — Vol. 27, № 6. — P. 556-561

Токсические реакции



Локальная токсичность

- Развитие синдрома «конского хвоста» при субарахноидальной анестезии лидокаином (M.C.Schneider et al., 1994).
- Стойкие неврологические нарушения при случайном субарахноидальном введении высоких доз 2-хлорпрокаина при выполнении эпидуральной анестезии.
- **Использование более концентрированных растворов, чем это рекомендуется для каждой из методик, может привести к развитию неврологического дефицита.**

Системные токсические реакции

По времени возникновения:

- мгновенно - при внутрисосудистом введении;
- через 10–20 минут (при правильном введении неправильной, чрезмерной, дозы),
- через несколько часов (после подкожного введения при липосакции)

Системные токсические реакции

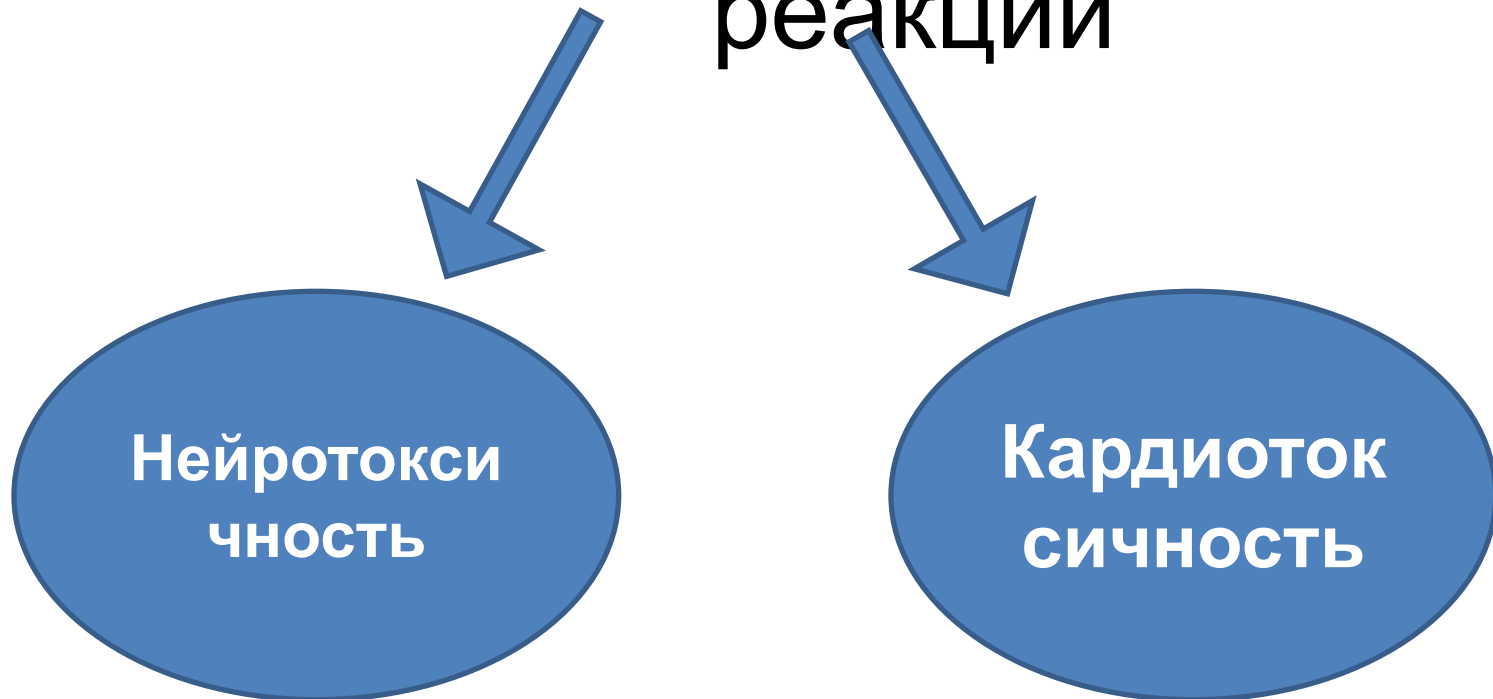
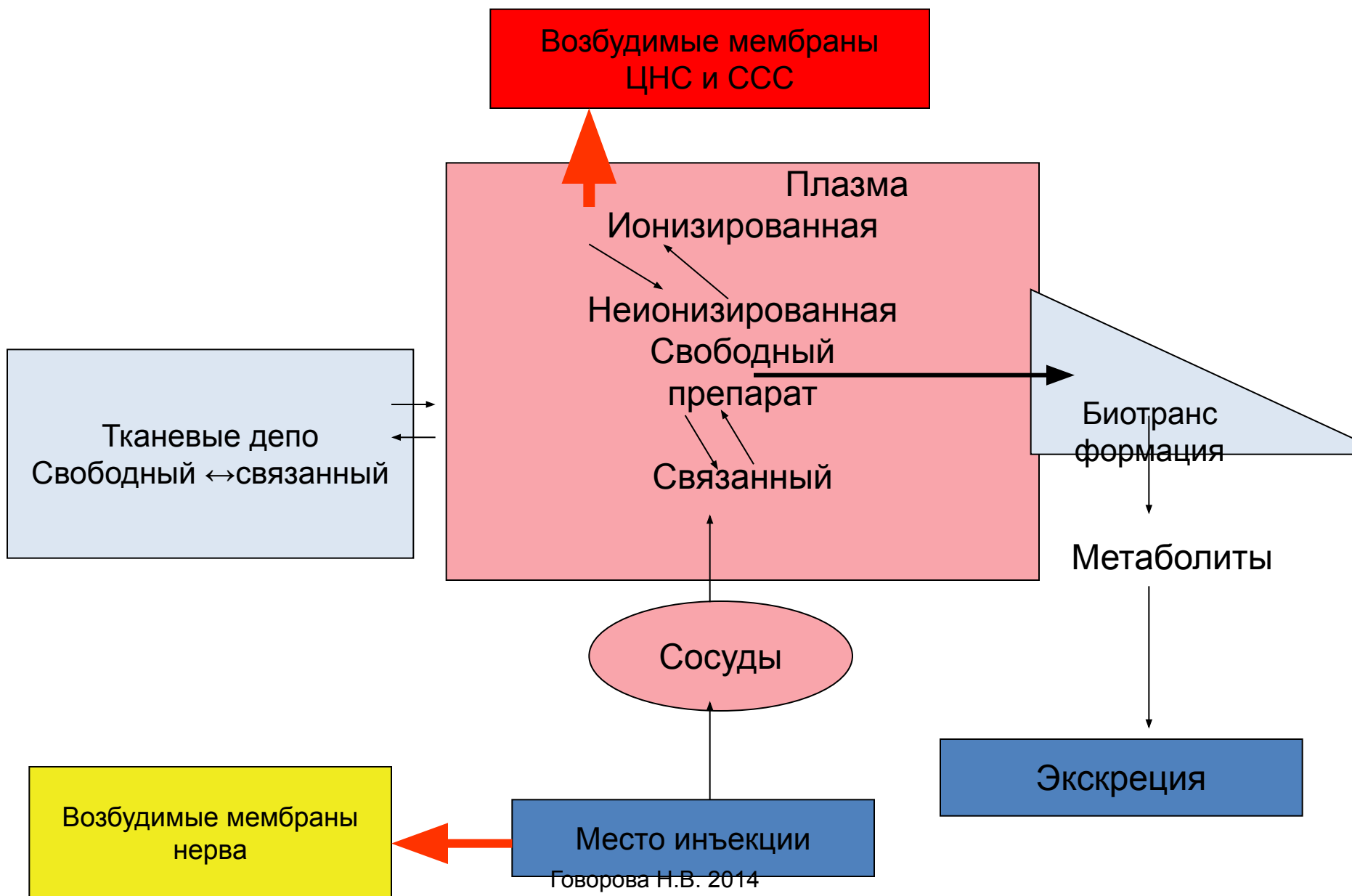


Схема фармакокинетики МА



Токсичность МА – связана с высокими плазменными концентрациями, причины

- Передозировка препарата
- Прямое внутрисосудистое введение
- Быстрая абсорбция при введении в высокоvascularизованные ткани
- Длительная инфузия МА
- Кумулятивный эффект многократных инъекций или постоянной инфузии
- Тяжесть коррелирует с концентрацией МА в плазме (G. Tucker 1984)

Системные токсические реакции на лидокаин

Фазы проявлений токсических реакций	Конц-я лидокаина в плазме мкг/мл	ЦНС	ССС
Фаза возбуждения	3-6	Шум в ушах, спутанность сознания, дезориентация в пространстве, беспокойство, онемения языка, ощущение покалывания вокруг рта, металлический привкус во рту, страх смерти	Гипертензия и тахикардия
Судорожная фаза	8-12	Тонико-клонические судороги	-

Системные токсические реакции на лидокаин

Фазы проявлений токсических реакций	Конц-я лидокаина в плазме мкг/мл	ЦНС	ССС
Фаза депрессии	12-15	Угнетение ЦНС – сонливость, спутанность сознания	Отрицательный инотропный эффект со снижением АД, СВ и УО, периферическая вазодилатация с прогрессирующей гипотензией
Фаза глубокой депрессии	20-25	Угнетение дыхания с последующим апноэ. Кома	Сердечно-сосудистый коллапс. Остановка сердца.

Системная токсичность МА

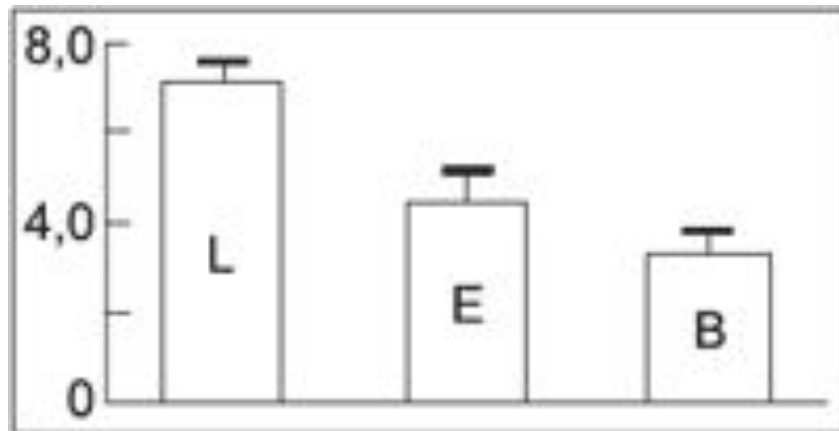


Рисунок 2. Соотношение токсических доз для сердечно-сосудистой системы (вызывающих коллапс) и для центральной нервной системы (вызывающих судороги) [9]
Примечания: L — лидокаин, E — этидокаин, B — бупивакаин.

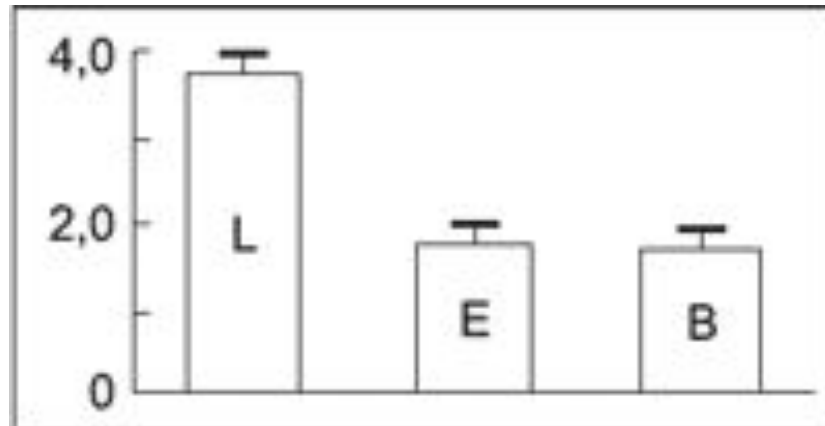
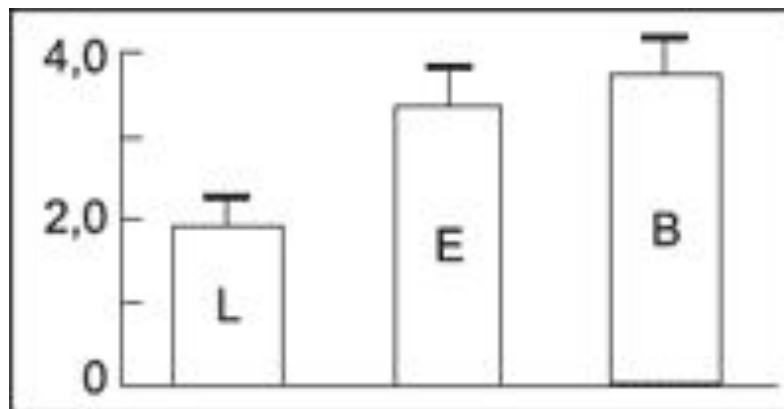


Рисунок 3. Соотношение токсических концентраций в крови для сердечно-сосудистой системы (вызывающих коллапс) и для центральной нервной системы (вызывающих судороги) [9]

Covino B.G. Clinical pharmacology of local anesthetic agents // Cousins M.J., Bridenbaugh P.O. (eds.) Neural Blockade in Clinical Anesthesia and Management of Pain. — 2nd ed. — Philadelphia: J.B. Lippincott Company, 1988. — P. 111-144.

Системная токсичность МА



**Рисунок 4. Соотношение
тканевой концентрации
в миокарде и концентрации
в крови на момент начала
сердечно-сосудистого
коллапса [9]**

Covino B.G. Clinical pharmacology of local anesthetic agents // Cousins M.J., Bridenbaugh P.O. (eds.) Neural Blockade in Clinical Anesthesia and Management of Pain. — 2nd ed. — Philadelphia: J.B. Lippincott Company, 1988. — P. 111-144.

Системная токсичность МА

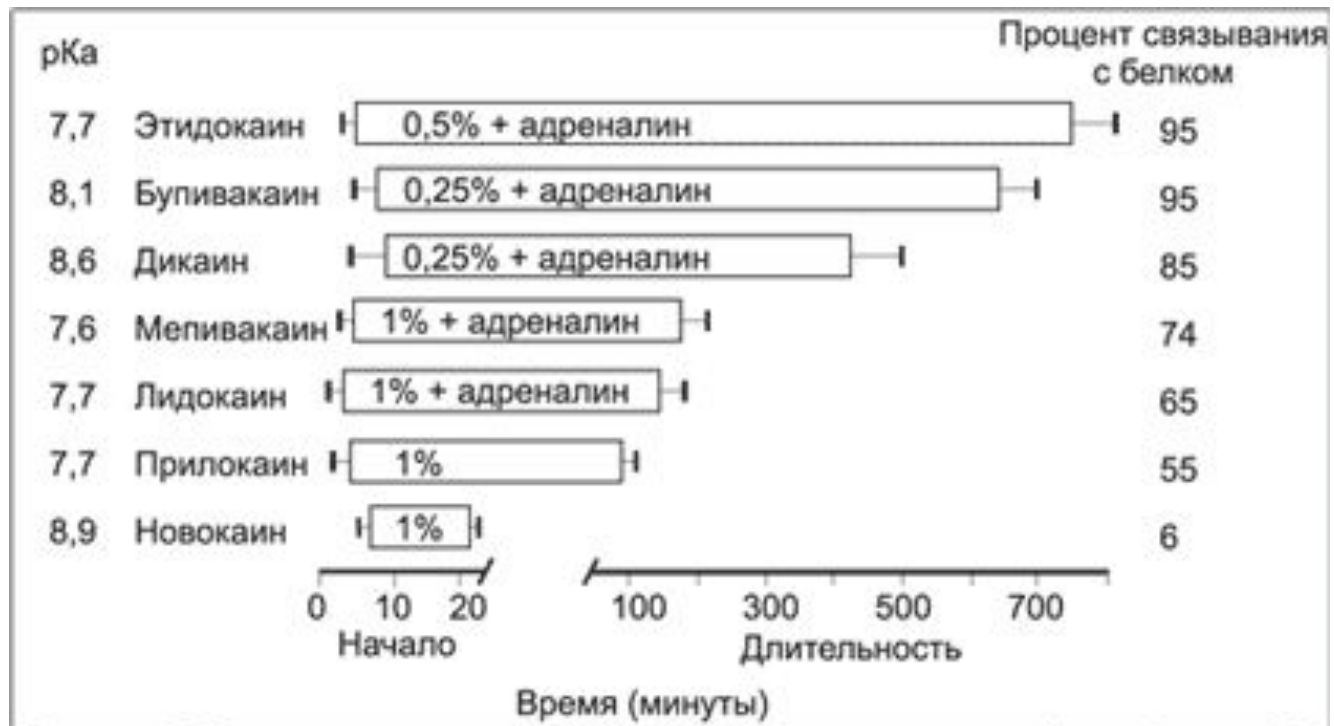


Рисунок 5. Соотношение между рКа и началом анестезии (слева) и между связыванием с белками и длительностью анестезии (справа) [9]

Covino B.G. Clinical pharmacology of local anesthetic agents // Cousins M.J., Bridenbaugh P.O. (eds.) Neural Blockade in Clinical Anesthesia and Management of Pain. — 2nd ed. — Philadelphia: J.B. Lippincott Company, 1988. — P. 111-144.

Системная токсичность и рН

	рКа	рН 7,4	рН 7,0	рН 7,8
2-Хлорпрокаин	9,1	2	0,8	5
Новокаин	8,9	3	1	7
Тетракаин	8,6	14	6	28
Лидокаин	7,9	24	11	48
Мепивакаин	7,6	39	20	61
Бупивакаин	8,1	17	7	23
Этидокаин	7,7	24	11	44
Ропивакаин	8,1	17	7	23

(в таблице дан % от общего количества в ионизированной форме)

Системная токсичность МА: механизмы развития

- Кардиотоксичность зависит прежде всего от связывания МА с натриевыми каналами и их ингибирования: чем мощнее МА в блокаде нервов, тем сильнее он тормозит проводимость в сердце.
- Сравнительно с лидокаином эти каналы бывают дольше блокированы бупивакаином, в меньшей степени — его S(-)-изомером, левобупивакаином.

Butterworth J.F. Models and mechanisms of local anesthetic cardiac toxicity: a review // Anesth. Pain Med. — 4th — 2010. — Vol. 35, № 2. — P. 167-76.

Reg.

Clarkson C. Hondeghem L. Mechanism for bupivacaine depression of cardiac fast block of sodium channels during the action potential with slow recovery diastole // Anesthesiology. — 1985. — Vol. 62, № 4. — P. 396-405.

conduction:
from block during

Valenzuela C., Snyder D.J., Bennett P.B., Tamargo J., Hondeghem L.M. Stereoselective of cardiac sodium channels by bupivacaine in guinea pig ventricular myocytes // 1995. — Vol. 92, № 10. — P. 3014-3024.

block
Circulation. —

Системная токсичность МА: механизмы развития

- МА ингибируют почти все компоненты окислительного фосфорилирования,
- важной потенциальной мишенью могут быть митохондрии, и это объясняет, почему проявления токсичности касаются прежде всего органов, наименее толерантных к анаэробному метаболизму, — сердца и ГОЛОВНОГО МОЗГА.

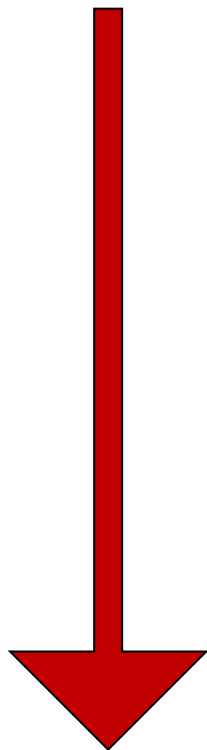
Butterworth J.F. Models and mechanisms of local anesthetic toxicity: a review // Reg. Anesth. Pain Med. — 4th 2. — P. 167-176. cardiac — 2010. — Vol. 35, №

Абсорбция

- Скорость абсорбции прямо пропорциональна васкуляризации тканей в месте введения.

Методики регионарной анестезии в порядке убывания скорости абсорбции:

- в/в регионарная анестезия
- орошение слизистой оболочки трахеи
- блокада межреберных нервов
- каудальная анестезия
- парацервикальная анестезия
- эпидуральная анестезия
- блокада плечевого сплетения
- блокада седалищного нерва
- инфильтрационная подкожная анестезия



СИМПТОМЫ ТОКСИЧНОСТИ

Умеренная
токсичность

Покалывание вокруг рта
Металлический вкус во рту
Шум в ушах
Нарушения зрения
Смазанная речь

**Средняя
токсичность**

**Изменения сознания
Судороги
Кома**

**Потенциально
фатальная
токсичность**

**Остановка дыхания
Нарушения сердечного ритма
Сердечно-сосудистый
коллапс
Клиническая смерть**

Седация во время регионарных блокад



Седация
психоэмоциональный
комфорт

Седация
симптомы
умеренной
ТОКСИЧНОСТИ

Нетипичное проявление ТОКСИЧНОСТИ

- Одновременное проявление токсичности со стороны ЦНС и сердца;
- Кардиотоксичности без продромальных объективных признаков и субъективных симптомов токсичности со стороны ЦНС.

Дифференциальная диагностика реакций на МА

Причина	Главные клинические признаки
ИМА: инъекция в сосуд	Мгновенные судороги ± сердечные аритмии
ИМА: передозировка	Через 5-15 мин начинается раздражительность → судороги
Реакция на вазоконстриктор	Тахикардия, головная боль, гипертензия, страх
Вазовагальная реакция	Быстро – брадикардия, гипотензия, бледность, обморок
Анафилаксия	Гипотензия, бронхоспазм,

- Как было показано еще в 1970 г особо опасна интоксикация бупивакаином, как было показано еще в 1970-х годах , поскольку из-за его длительного воздействия на миокард реанимация после остановки сердца была почти безнадежной.

Albright G.A. Cardiac arrest following regional anesthesia with etidocaine or bupivacaine // *Anesthesiology*. — 1979. — Vol. 51, № 4. — P. 285-287

- Но в 2000-х годах появились доказательства (основанные на экспериментальных моделях и клинических случаях) эффективности лечения интоксикации местными анестетиками (ИМА) и другими липофильными медикаментами с помощью внутривенного введения липидных эмульсий («липидное спасение» — lipid rescue).

Ohmura S., Ohta T., Yamamoto K., Kobayashi T. A comparison of the effects of propofol and sevoflurane on the systemic toxicity of intravenous bupivacaine in rats // Anesth. Analg. — 1999. — Vol. 88, № 1. — P. 155-159.

Weinberg G.L. Current concepts in resuscitation of patients with with local anesthetic cardiac toxicity // Reg. Anest. Pain Med. — 2002. — Vol. 27. — P. 568-575.

Covino B.G. Clinical pharmacology of local anesthetic drugc // Neural Blockade in Clinical Anesthesia and Management of Pain / Ed. by M.J. Cousins, P.O. Bridenbaugh. — Philadelphia: J.B.Lippincott Co, 1988. — P. 111-144.

Weinberg G.L., VadeBoncouer T., Ramaraju G.A., Garcia-Amaro M.F., Cwik M.J. Pretreatment or resuscitation with a lipid infusion shifts the dose-response to bupivacaine-induced asystole in rats // Anesthesiology. — 1998. — Vol. 88, № 4. — P. 1071-1075.

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

- В 2010 году появились рекомендации Американского общества региональной анестезии и Ассоциации анестезиологов Великобритании и Ирландии, посвященные распознаванию, лечению и предупреждению интоксикации местными анестетиками.

The Association of Anaesthetists of Great Britain and Ireland. Guidelines for the management of severe local anaesthetic toxicity, 2010 // Сайт AAGBI [www.aagbi.org].

Neal J.M., Bernardis C., Butterworth J.F. IV, Di Gregorio G., Drasner K., Hejtmanek M.R., Mulroy M.F., Rosenquist R.W., Weinberg G.L. ASRA practice advisory on local anesthetic systemic toxicity // Reg. Anesth. Pain Med. — 2010. — Vol. 35, № 2. — P. 152-161.

Алгоритм оказания помощи при интоксикации МА

The Association of Anaesthetists of Great Britain and Ireland.
Guidelines for the management of severe local anaesthetic toxicity, 2010 // Сайт AAGBI [www.aagbi.org]. Neal J.M., Bernardis C., Butterworth J.F. IV, Di Gregorio G., Drasner K., Hejtmanek M.R., Mulroy M.F., Rosenquist R.W., Weinberg G.L. ASRA practice advisory on local anesthetic systemic toxicity // Reg. Anesth. Pain Med. — 2010. — Vol. 35, № 2. — P. 152-161.

1. Прекратить введение МА
2. Звать на помощь
3. Поддерживать проходимость ВДП, при необходимости – интубация
4. Оксигенация 100% O₂, при необходимости – ИВЛ
5. Обеспечить венозный доступ
6. Подумать о введении липидной эмульсии (если содержит олеат – липофунин – не превышать скорость)
7. При судорогах – бензодиазепины (мидазолам, диазепам), либо тиопентал или пропофол, либо миорелаксанты
8. Мониторинг ССС

При остановке кровообращения

The Association of Anaesthetists of Great Britain and Ireland. Guidelines for the management of severe local anaesthetic toxicity, 2010 // Сайт AAGBI [www.aagbi.org]. Neal J.M., Bernards C., Butterworth J.F. IV, Di Gregorio G., Drasner K., Hejtmanek M.R., Mulroy M.F., Rosenquist R.W., Weinberg G.L. ASRA practice advisory on local anesthetic systemic toxicity // Reg. Anesth. Pain Med. — 2010. — Vol. 35, № 2. — P. 152-161.

1. Начать стандартную СЛР. Но дозы адреналина уменьшенные по 0,01-0,1 мг
2. Вводить в/в липидную эмульсию- болюс 20% - 1,5 мл/кг
3. Лечить аритмии по стандартным протоколам
4. При желудочковых аритмиях – предпочтение кордарону, отказ от лидокаина, новокаинамида, блокаторов Са каналов и β -блокаторов
5. Пропофол – не замена липидной эмульсии

Без остановки кровообращения

The Association of Anaesthetists of Great Britain and Ireland. Guidelines for the management of severe local anaesthetic toxicity, 2010 // Сайт AAGBI [www.aagbi.org]. Neal J.M., Bernard C., Butterworth J.F. IV, Di Gregorio G., Drasner K., Hejtmanek M.R., Mulroy M.F., Rosenquist R.W., Weinberg G.L. ASRA practice advisory on local anesthetic systemic toxicity // Reg. Anesth. Pain Med. — 2010. — Vol. 35, № 2. — P. 152-161.

1. При снижении ЧСС до 60 в мин – атропин в/в 0,02 мг/кг, но не более 1 мг
2. Артериальная гипотензия проходит после устранения брадикардии, не вводить вазопрессин
3. Подумать о в/в липидной эмульсии
4. При снижении ЧСС до 30 в мин - в/в адреналин (дробно по 0,01 мг/кг, взрослым – по 0,01-0,1 мг, меньше, чем при стандартной СЛР), до повышения ЧСС, если ЧСС не увеличивается – НМС.
5. При желудочковых аритмиях – предпочтение кордарону, отказ от лидокаина, новокаинамида, блокаторов Са каналов и β -блокаторов

Внутривенное введение липидной эмульсии для лечения интоксикации МА

НЕМЕДЛЕННО

ввести болюсно 20% липидную эмульсию – 1,5 мл/кг в течение 1 мин

и

начать инфузию 20% липидной эмульсии со скоростью 15 мл/кг в час



ЧЕРЕЗ 5 мин

Ввести максимум 2 повторных болюса (те же дозы), если

- Стабильность гемодинамики на восстановилась ИЛИ
- Кровообращение ухудшается

Интервал между болюсами 5 мин. Максимально можно ввести 3 болюса

и

Продолжить инфузию в том же темпе, но Двоить темп до 30 мл/кг в час в любое время через 5 мин, если

- Стабильность гемодинамики на восстановилась ИЛИ
- Кровообращение ухудшается

Не превышать максимальную суммарную дозу 12 мл/кг

Лечение токсических реакций

- Проявления токсической реакции могут исчезнуть также быстро, как появились.
- Но в это время принимается решение: либо отложить операцию и повторить проводниковую блокаду, используя иную технику (например, спинальная анестезия вместо эпидуральной), либо перейти к общей анестезии.

Профилактика токсических реакций

- Не начинать анестезию, не подключив больного к кардиомонитору и не обеспечив ингаляцию O₂ с помощью маски.
- Всегда применять только рекомендуемые дозы и концентрацию препарата, соответствующую методике РА
- Перед введением МА через иглу или катетер всегда проводить аспирационные пробы.
- Использовать тест-дозу раствора, содержащего эпинефрин. Тахикардия быстро уходит, но в этой ситуации помогает постоянное мониторирование ЭКГ.

Допустимые дозы МА

Препарат	Максимально рекомендуемая доза	Максимально допустимая доза с добавлением вазоконстриктора
Бупивакаин	2 мг/кг	2,5 мг/кг
Левобупивакаин	2 мг/кг	
Ропивакаин	3 мг/кг	
Лидокаин	3 мг/кг	6 мг/кг

K.G. Allman, I.H. Wilson Oxford Handbook of Anaesthesia, 2012

Предостарение

- Если имеется необходимость использовать большие объемы МА или вводить его в/в (например, при в/в регионарной анестезии), следует использовать МА минимальной токсичности и обеспечить медленное распределение ЛС в организме.
- Всегда вводить медленно (не быстрее 10 мл/мин) и поддерживать вербальный контакт с пациентом, который может сразу сообщить о минимальных проявлениях токсических реакций.

Противопоказания к использованию МА

- Указание в анамнезе на аллергические реакции на МА
- Наличие инфекции в области предполагаемого их введения
- Относительные противопоказания: гипопроотеинемия, анемия, метаболический ацидоз, гиперкапния.

Факторы, влияющие на выбор МА

- Длительность операции
- Выбор техники РА
- Особые хирургические требования (сенсорная блокада в акушерстве, моторная блокада в ортопедии)
- Опыт анестезиолога
- Вероятность развития общей токсической реакции

Главное правило регионарной анестезии

Вводить **правильную**
дозу **правильного**
препарата в
правильное место

- Довольно давно в эксперименте было выявлено, что инфузия пропофола повышает минимальную токсическую дозу внутривенного бупивакаина у крыс

Ohmura S., Ohta T., Yamamoto K., Kobayashi T. A comparison of the effects of propofol and sevoflurane on the systemic toxicity of intravenous bupivacaine in rats // Anesth. Analg. — 1999. — Vol. 88, № 1. — P. 155-159.

- С учетом характерных для наркоза пропофолом артериальной гипотензии и брадикардии (вплоть до остановки сердца) не стоит применять его для лечения судорог при интоксикации бупивакаином. Но с учетом высокой липофильности бупивакаина, коррелирующей с его анестетической мощностью, можно было предположить, что протективный эффект у крыс обеспечивал интралипид, на котором готовят любой препарат не растворимого в воде пропофола. Эксперименты на крысах подтвердили, что инфузия липидной эмульсии предупреждает и лечит передозировку бупивакаина.

- *Weinberg G.L. Current concepts in resuscitation of patients with with local anesthetic cardiac toxicity // Reg. Anest. Pain Med. — 2002. — Vol. 27. — P. 568-575.*
- *35. Covino B.G. Clinical pharmacology of local anesthetic drugc // Neural Blockade in Clinical Anesthesia and Management of Pain / Ed. by M.J. Cousins, P.O. Bridenbaugh. — Philadelphia: J.B.Lippincott Co, 1988. — P. 111-144.*
- *36. Weinberg G.L., VadeBoncouer T., Ramaraju G.A., Garcia-Amaro M.F., Cwik M.J. Pretreatment or resuscitation with a lipid infusion shifts the dose-response to bupivacaine-induced asystole in rats // Anesthesiology. — 1998. — Vol. 88, № 4. — P. 1071-1075.*

- Исследовательская группа профессора Вейнберга (Guy L. Weinberg) из университета штата Иллинойс (Чикаго) в течение нескольких лет провела много опытов на разных животных и, в частности, показала, что инфузия липидной эмульсии («липидное спасение») ускоряет восстановление сокращений изолированных крысиных сердец после асистолии, вызванной бупивакаином. При этом инфузия липидной эмульсии ускоряла выход из тканей миокарда бупивакаина, меченного радиоактивным изотопом, что подтверждает гипотезу авторов о «липидном сливе» вследствие утечки бупивакаина из миокарда в эмульсию

Weinberg G.L., Ripper R., Murphy P., Edelman L.B., Hoffman W., Strichartz G., Feinstein D.L. Lipid infusion accelerates removal of bupivacaine and recovery from bupivacaine toxicity in the isolated rat heart // Reg. Anesth. Pain Med. — 2006. — Vol. 31, № 4. — P. 296-303.

- Зная о таких экспериментах, 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% бупивакаином (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].
- Описание этого случая, опубликованное в июльском номере американского журнала *Anesthesiology* за 2006 год, вызвало целый поток писем в редакцию с разнообразной реакцией: от энтузиазма (естественно, со стороны профессора Вейнберга, автора «липидного спасения») до недоверия и осуждения — как применения ретро-бупивакаина вообще, так и проводившейся Розенблатт и ее коллегами реанимации.

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.

- После публикации сообщения о «липидном спасении» первого пациента Дэниел Мур (Daniel C. Moore), по книге которого «Региональный блок» учились несколько поколений анестезиологов, признал полезность нового метода и предложил дополнить выработанный им и его учениками и проверенный десятилетиями протокол :
- «Во-первых, перед выполнением регионального блока налаживается такой же мониторинг, как перед внутривенным или ингаляционным наркозом.
- Во-вторых, лекарства для реанимации — в шприцах. И как они, так и оснащение (наркозный аппарат, эндотрахеальные трубки и пр.) должны в любой момент быть доступны (на расстоянии протянутой руки), а не в ящиках, на полках или на другом этаже.
- В-третьих, как только судороги намечаются (пациент не контактен, теряет сознание) или начались, проводится вентиляция 100% кислородом. Интубировать ли, когда судороги начались, — вопрос спорный. Если нет обструкции, попытки интубации могут прервать вентиляцию на значительное время и спровоцировать остановку сердца.
- В-четвертых, когда ЧСС снижается до 30 ударов в минуту (у неатлета), вводится 0,1% адреналин порциями по 0,3–0,5 мл, до повышения ЧСС до 60 или более. Если ЧСС не меняется или снижается до 25 или менее, начинается массаж сердца.
- Наконец, при остановке сердца проводятся полные реанимационные мероприятия, до прекращения которых следует подумать о «липидном спасении».

Moore D.C. Lipid rescue from bupivacaine cardiac arrest: a result of failure to ventilate and maintain cardiac perfusion? // Anesthesiology. — 2007. — Vol. 106, № 3. — P. 636-637.

- 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 LipidRescue

- 1. Ввести внутривенно 1,5 мл/кг 20% интраталипид 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% интраталипида со скоростью 0,25 мл/кг/минуту (практически струйное введение).
- 3. Продолжать реанимационные мероприятия, включая непрямой массаж сердца для обеспечения циркуляции интраталипида в сосудистом русле.
- 4. Повторять болюсное введение интраталипида согласно п. 1 каждые 3-5 минут в дозе до 3 мл/кг до полного восстановления сердечной деятельности.
- 5. Продолжать непрерывную внутривенную инфузию интраталипида 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 раствора и дважды введите внутривенно (100 мл)
 - - прикрепите емкость интралипидом к капельнице и вводите на протяжении 15 минут
 - - если циркуляция крови не возобновилась, повторите начальную однократную дозу дважды.

Лечение токсических реакций

- При первых признаках токсических реакций – начать O₂-терапию, а если необходимо – немедленная ИВЛ (Гипоксия и ацидоз увеличивают токсичность МА!!)
- Купировать судороги в/в введением 100-150 мг тиопентала натрия или 5-20 мг диазепама. Альтернатива: 50-100 мг сукцинилхолина (не устраняет судорожный очаг в ЦНС) с последующей интубацией и ИВЛ.
- При гипотензии и/или депрессии миокарда, необходимо использовать вазопрессор с α и β -дренергической активностью – эфедрин 15-30 мг в/в.
- При остановке кровообращения – реанимационные мероприятия, LipidRescue

Лечение токсических реакций

- Помнить: применение растворов МА, содержащих эпинефрин, полностью исключает ингаляцию фторотана в ходе проведения анестезиологического пособия.

Лечение токсических реакций

- Проявления токсической реакции могут исчезнуть также быстро, как появились.
- Но в это время принимается решение: либо отложить операцию и повторить проводниковую блокаду, используя иную технику (например, спинальная анестезия вместо эпидуральной), либо перейти к общей анестезии.

Предостарезение

- Не начинать анестезию, не подключив больного к кардиомонитору и не обеспечив ингаляцию O₂ с помощью маски.
- Всегда применять только рекомендуемые дозы.
- Перед введением МА через иглу или катетер всегда проводить аспирационные пробы.
- Использовать тест-дозу раствора, содержащего эпинефрин. Если игла или катетер располагаются в просвете вены, тест-доза вызовет быстрое увеличение ЧСС через 30 – 45 с после инъекции. Тахикардия быстро уходит, но в этой ситуации помогает постоянное мониторирование ЭКГ.

Предостережение

- Если имеется необходимость использовать большие объемы МА или вводить его в/в (например, при в/в регионарной анестезии), следует использовать МА минимальной токсичности и обеспечить медленное распределение ЛС в организме.
- Всегда вводить медленно (не быстрее 10 мл/мин) и поддерживать вербальный контакт с пациентом, который может сразу сообщить о минимальных проявлениях токсических реакций.

Противопоказания к использованию МА

- Указание в анамнезе на аллергические реакции на МА
- Наличие инфекции в области предполагаемого их введения
- Относительные противопоказания: гипопроотеинемия, анемия, метаболический ацидоз, гиперкапния.

Факторы, влияющие на выбор МА

- Длительность операции
- Выбор регионарной техники
- Особые хирургические требования (сенсорная блокада в акушерстве, моторная блокада в ортопедии)
- Опыт анестезиолога
- Вероятность развития общей токсической реакции

Вспомогательные средства: адреналин (максим доза 200-250 мкг), эффекты

- Продление анестезии (более эффективен для продления действия тетракаина, чем бупивакаина)
- Уменьшение общей абсорбции (снижается пик уровня МА в крови лидокаин>бупивакаин)
- Увеличение выраженности блокады (прямое действие адреналина на антиноцицептивные рецепторы спинного мозга)
- Уменьшение операционного кровотечения
- Компонент тест-дозы (15 мкг адреналина) для установление факта внутрисосудистого введения - рост ЧСС более чем на 20%

Вспомогательные средства: адреналин (максим доза 200-250 мкг), эффекты

- Системные эффекты – адреналин (за исключением субарахноидального введения) при всасывании вызывает преимущественно β – эффекты, а α – эффекты при дозах до 400 мкг незначительны.
- В акушерстве:
- α – эффекты адреналина могут снизить артериальный маточный кровоток,
- β – эффекты – замедлить родовую деятельность

Противопоказания для добавления адреналина к растворам МА

- Нестабильная стенокардия
- Нарушения сердечного ритма
- Неконтролируемая гипертензия
- маточно-плацентарная недостаточность
- Лечение ингибиторами МАО или трициклическими антидепрессантами
- Периферическая блокада в зонах, имеющих недостаточный коллатеральный кровоток (пенис, пальцы)
- Внутривенная регионарная анестезия

Вспомогательные средства: мезатон (2-5 мг)

- В растворах МА, вводимых субарахноидально, продлевает спинальную анестезию, так же как и адреналин.
- При других блокадах, кроме спинальной, не приводит к снижению пика уровня МА в крови.
- При любом другом способе введения (кроме субарахноидального) преобладают выраженные циркуляторные α – **эффекты**.

Из книги:

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ РУКОВОДСТВО
ПО ИСПОЛЬЗОВАНИЮ
ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ
(формулярная система)**

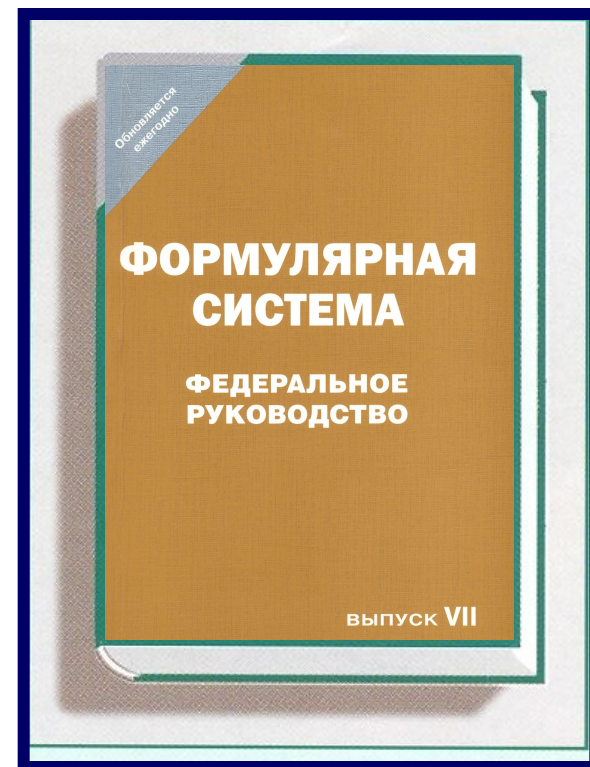
под редакцией

Чучалина, Ю.Б. Белоусова, В.В. Яснецова.

Выпуск VII

Москва, 2006 г

стр 471



«Особая осторожность требуется **при применении эпинефрина для эпидуральной анестезии**, при этом его концентрация не должна превышать 5 мкг/мл (1:200000)».

«**Допустимо использовать** в сочетании с местным анестетиком **для пролонгирования эпидуральной анестезии морфин (2-5 мг), тримеперидин (10 мг) и фентанил (50-100 мкг)**».

**Основа оптимальной методики
комбинированной анестезии (Е.С. Горобец, 2007)**

Периоперационная эпидуральная анальгезия

по Н.Breivik и G.Niemi:

ропивакаин	2 мг/мл	}	3-12 (15) мл/час
адреналин	2 мкг/мл		
фентанил	2 мкг/мл		

**Поверхностный ингаляционный
эндотрахеальный наркоз
севофлюраном**

Послеоперационная эпидуральная анальгезия

по Н.Breivik и G.Niemi:

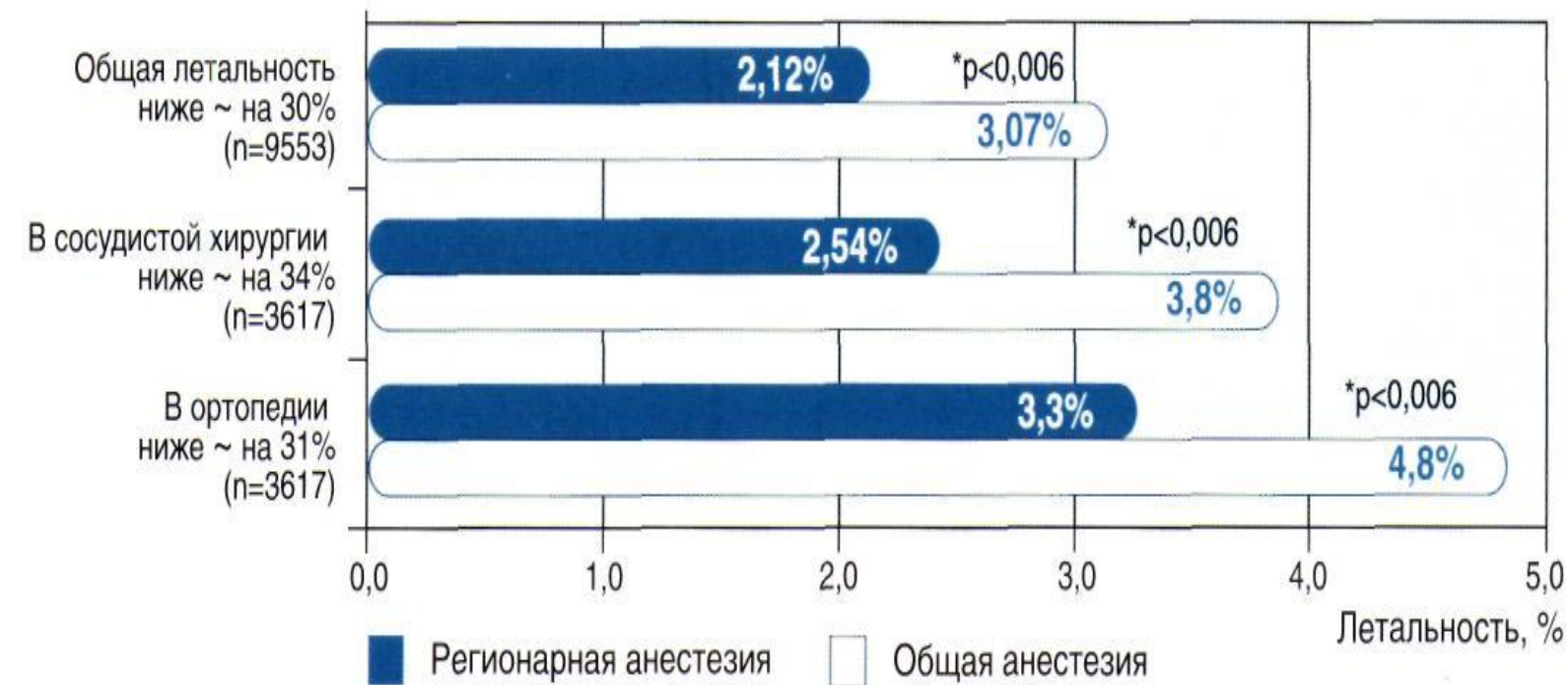
ропивакаин	2 мг/мл	
адреналин	2 мкг/мл	3-12 (15) мл/ч
фентанил	2 мкг/мл	

Приготовление раствора:

0,1%	адреналин	- развести 1:10	- 1 мл
0,005%	фентанил		- 2 мл
0,2%	ропивакаин		- 47 мл



Мета-анализ влияния РА на летальность (141 исследование, 9559 пациентов, В.М. Graf, 2002; L. Groban, 2001)



Снижение риска тяжелых осложнений при РА

