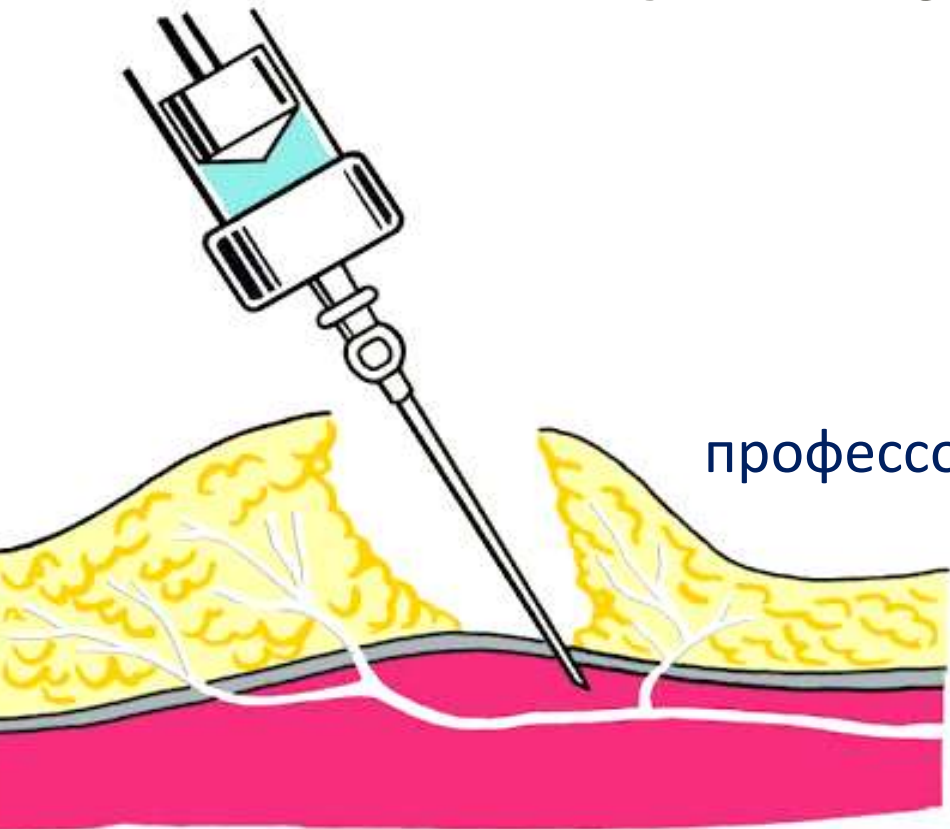




Клиническая фармакология местных анестетиков



профессор кафедры военной анестезиологии и реаниматологии
д. м. н. Лахин Роман Евгеньевич

Местные Анестетики

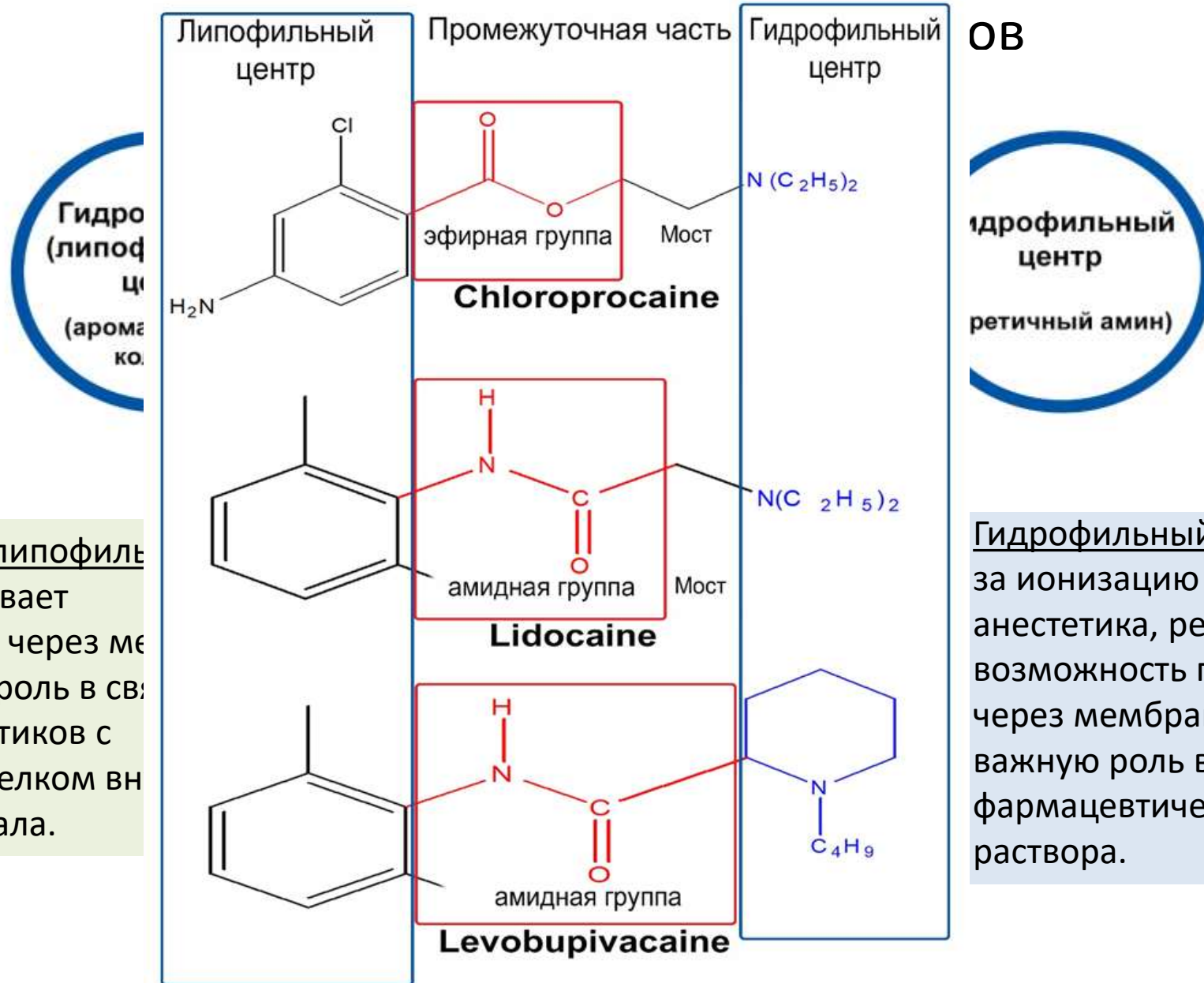
Препараты, которые не влияя на сознание временно подавляют возбудимость нервных окончаний и обратимо блокируют проведение импульсов по нервным волокнам в местах их введения

Преимущества

- Действие в зоне введения
- Периферические нервы
- Сознание не изменяется
- Нет амнезии
- Практически не влияет на жизненно важные функции
- Восстановление спонтанно, предсказуемо и без остаточных изменений

Идеальный местный анестетик

- Отсутствие системной токсичности
- Отсутствие местной токсичности
- Селективность
- Быстрое начало действия
- Адекватная продолжительность действия
- Не вызывает аллергических реакций
- Не требует консервантов и стабилизаторов для хранения



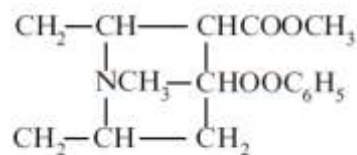
Гидрофобный (липофильный) центр обеспечивает проникновение через мембрану и играет важную роль в связывании местных анестетиков с рецепторным белком в натриевого канала.

Гидрофильный центр отвечает за ионизацию местного анестетика, регулируя возможность проникновения через мембрану, также играет важную роль в создании фармацевтически стабильного раствора.

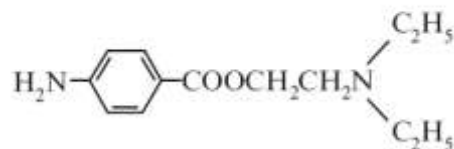
Химическая структура

Эфирная группа

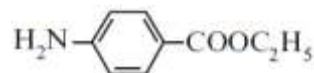
Кокаин



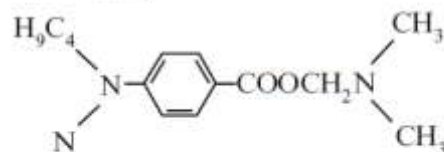
Прокаин
(новокаин)



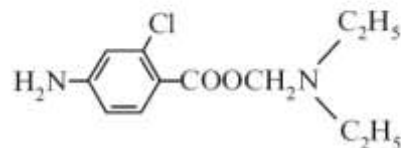
Бензокаин



Тетракаин

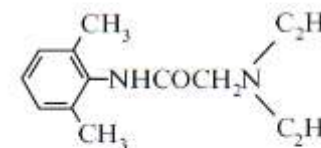


2-Хлоропрокаин

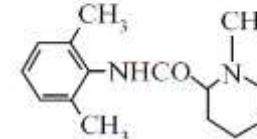


Амидная группа

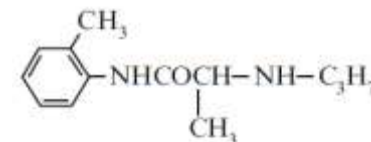
Лидокаин



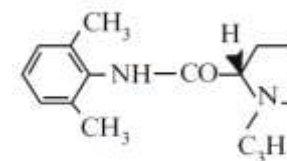
Мепивакаин



Прилокаин

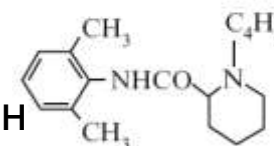


Ропивакаин

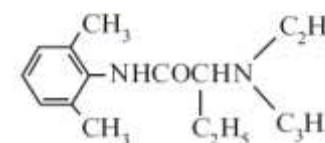


Бупивакаин

Левобупивакаин



Этидокаин



Функции местных анестетиков

Анестетическое действие

- Замедляет деполяризацию и предотвращает распространение электрического импульса вдоль нервного волокна (Na каналы)

Неанестетическое действие

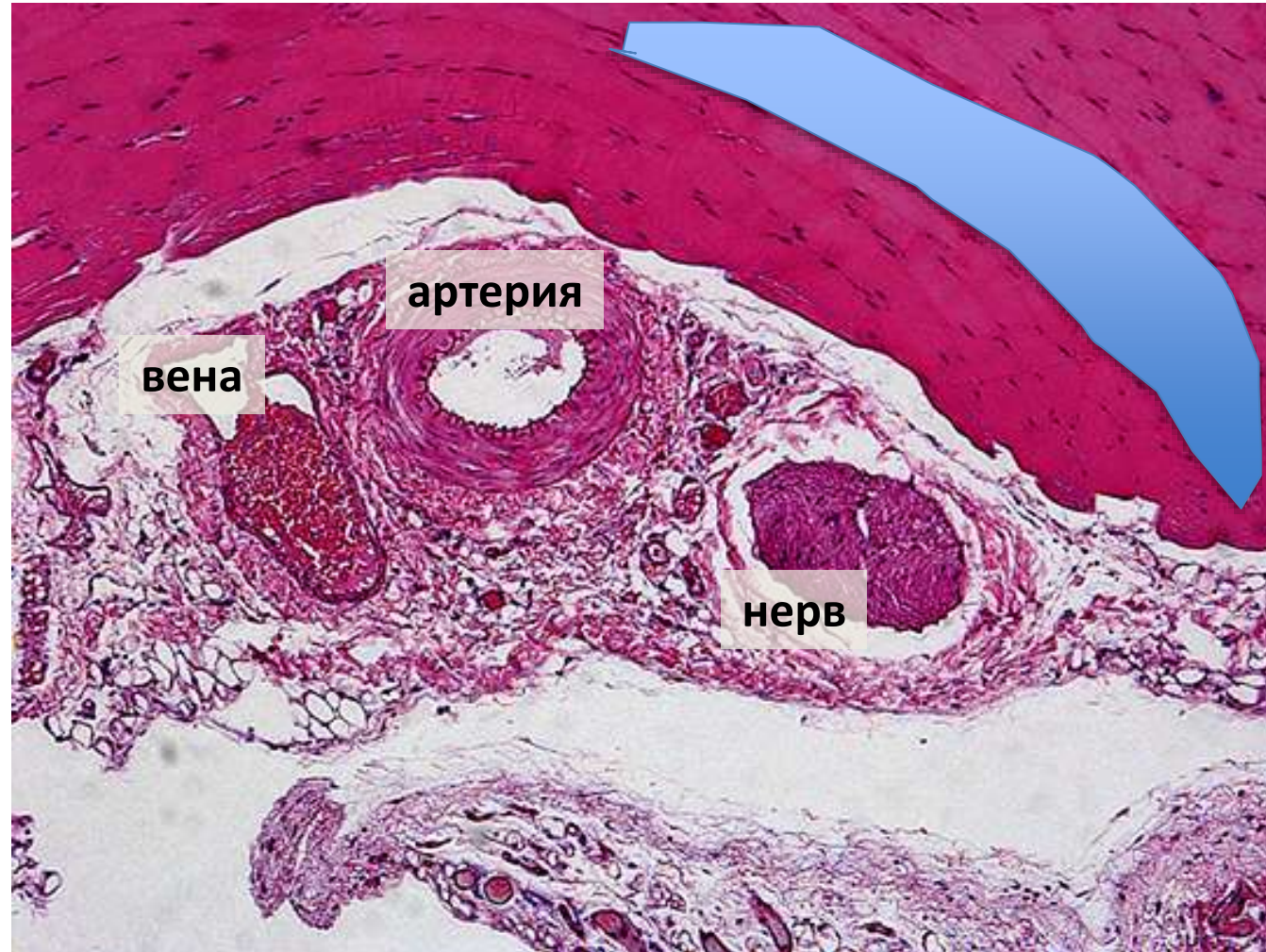
- Системное введение местных анестетиков (лидокаин) значительно снижает острую послеоперационную боль (K and Ca каналы, TRPV-1, NK-1, NMDA).
- Противовоспалительное и иммуномодулирующее действие: замедляет высвобождение медиаторов воспаления и цитокинов из нейтрофилов (hPMN), ингибирует PAF. Селективно взаимодействует с G- белками.
- Противоопухолевое действие
- Бактерицидное действие

Факторы, определяющие развитие блокады

Мощность	Скорость начала блокады	Длительность	Дифференцированность	Метаболизм	Токсичность
Гидрофобность (жирорастворимость)	Точность подведения	Точность подведения	Размер волокна	Строение промежуточной части (эфир-амид)	Гидрофобность (жирорастворимость)
Молекулярная масса	Ионизация	Степень кровоснабжения тканей	Миелинизация	Степень кровоснабжения тканей	Ионизация
Ионизация	Гидрофобность (жирорастворимость)	Гидрофобность (жирорастворимость)	Эффективная концентрация анестетика	Сtereo-изомерия	Сtereo-изомерия
	Молекулярная масса	Ионизация	Сtereoизомерия	Метгемоглобинемия	Точность подведения
	Сtereoизомерия	Сtereo-изомерия	Гидрофобность (жирорастворимость)		Степень кровоснабжения тканей
	Эффект мантии	Сосудосуживающая активность	Эффект мантии		Вазоконстрикторы
		Вазоконстрикторы			

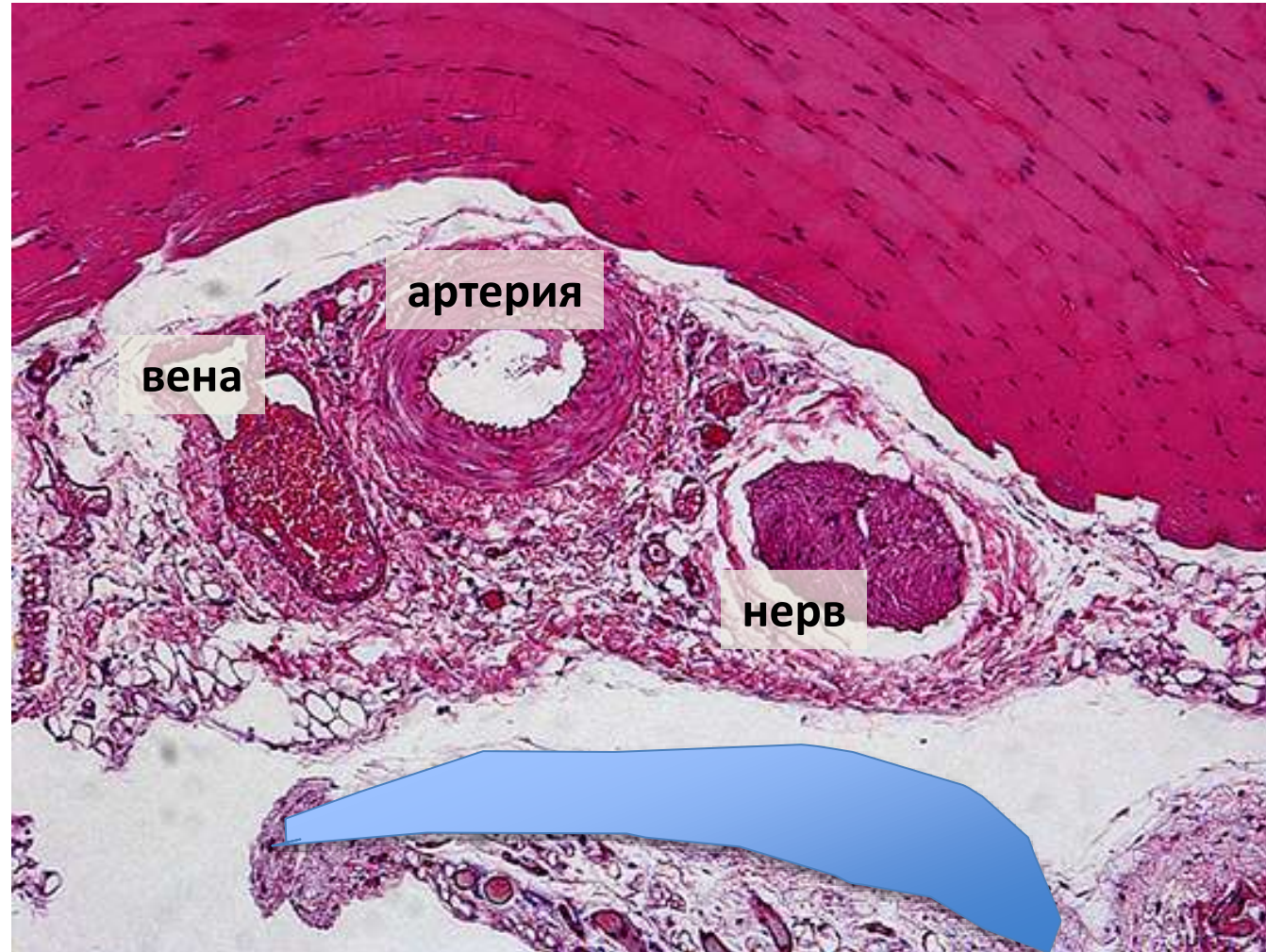
Точность подведения и физические характеристики ткани, окружающих нерв

Куда подводить
анестетик?



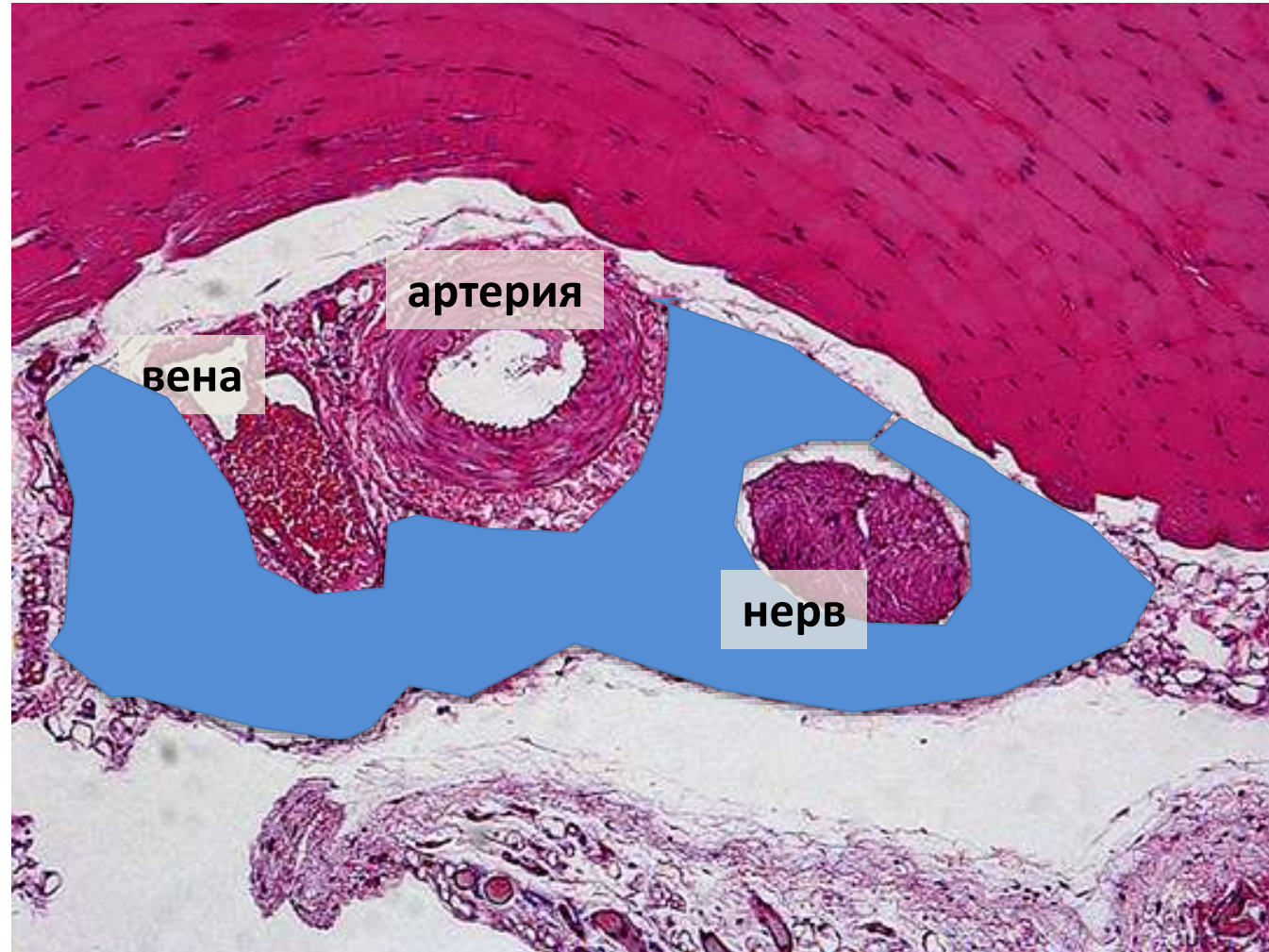
Точность подведения и физические характеристики ткани, окружающих нерв

Куда подводить
анестетик?

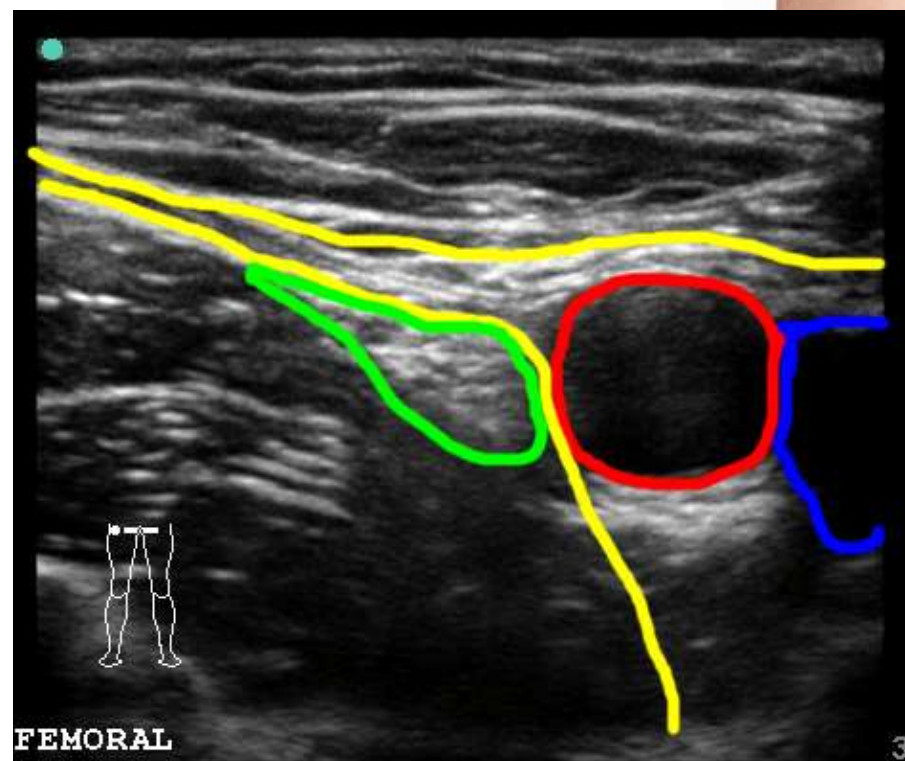
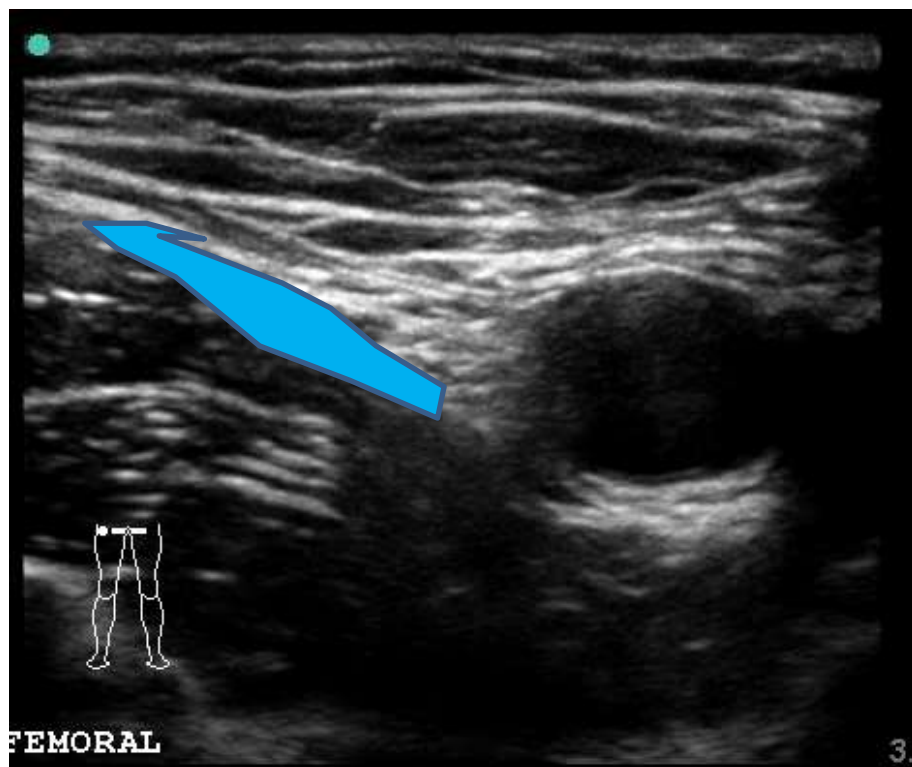


Точность подведения и физические характеристики ткани, окружающих нерв

Куда подводить
анестетик?

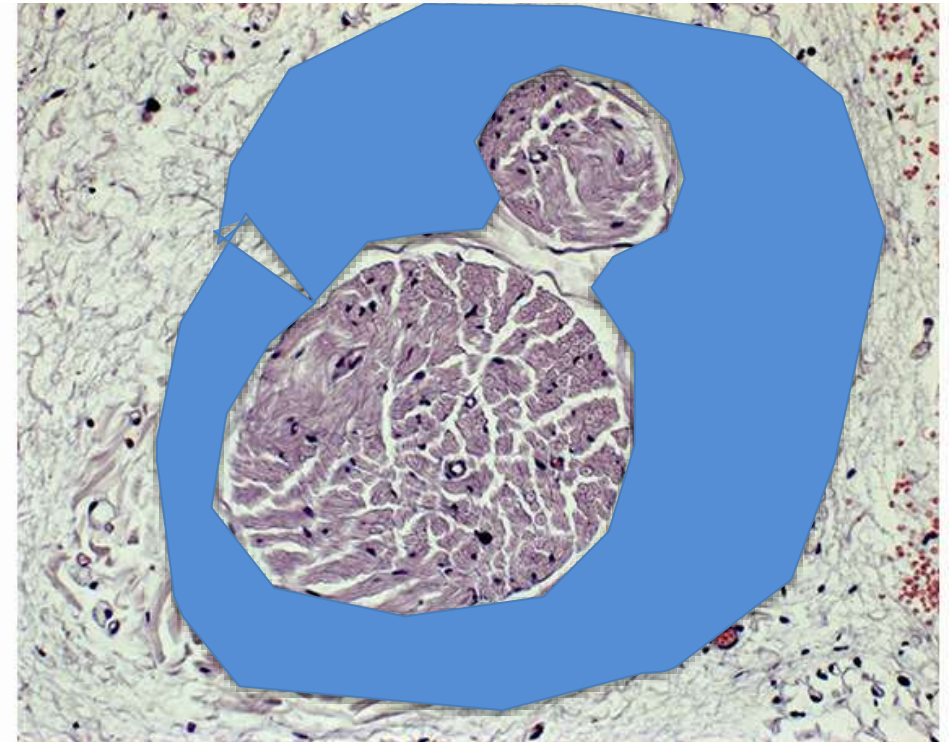
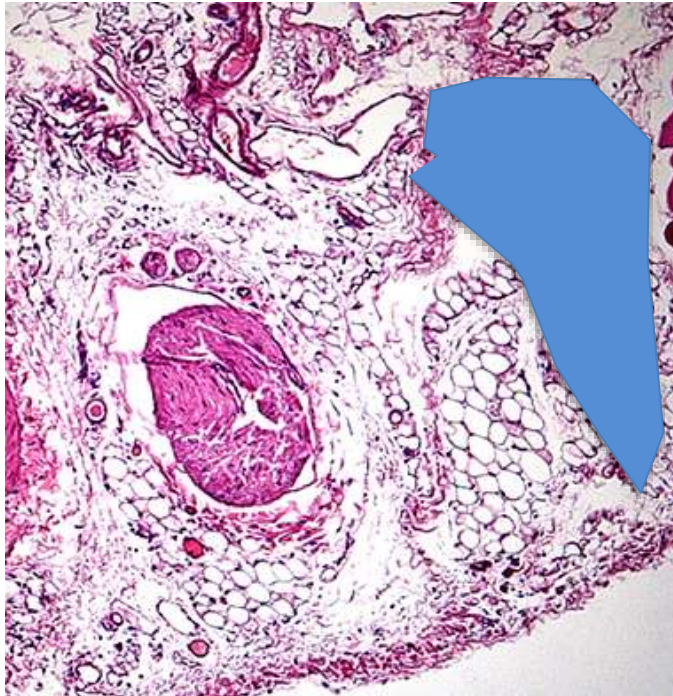


Блокада бедренного нерва



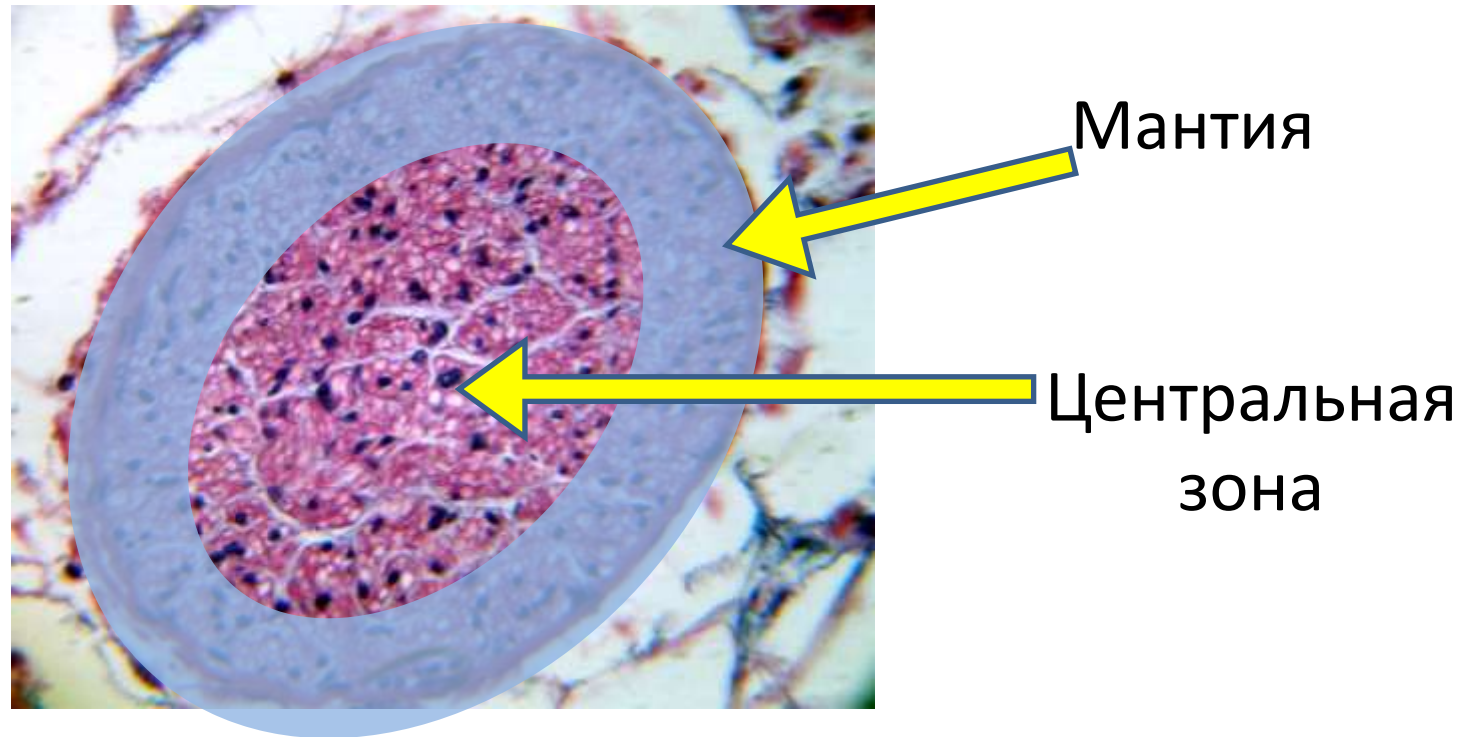
Точность подведения и физические характеристики ткани, окружающих нерв

Куда подводить анестетик?



параневрий

Эффект мантии



- нервы, иннервирующие проксимальные отделы, лежат в мантии, а дистальные – в центральной зоне;
- в крупных нервах двигательные волокна часто расположены в наружной части периферического нерва

NB! В крупных смешанных нервах двигательные волокна могут быть заблокированы до выключения чувствительности

Дифференцированная блокада

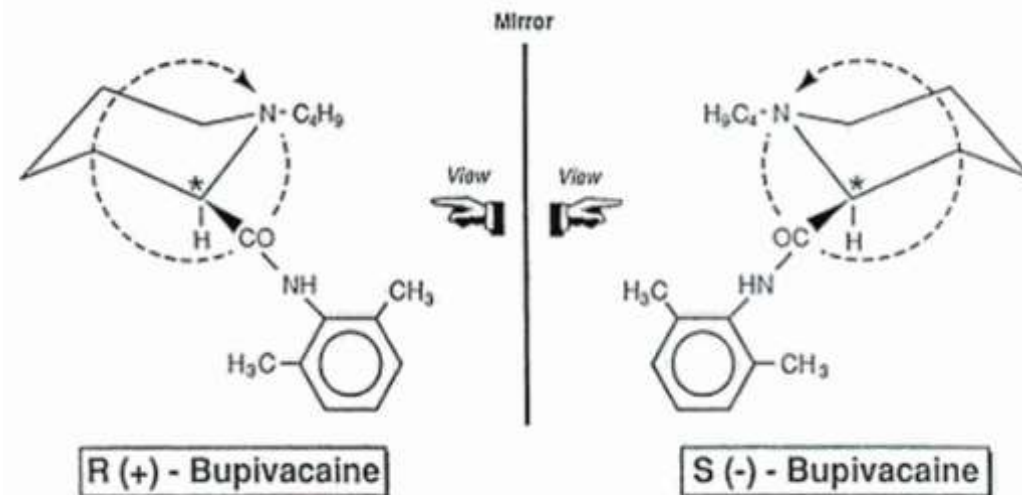
- **Законы:**
 - тонкие волокна блокируются раньше, чем толстые и чем толще нервное волокно, тем более высокой должна быть минимальная пороговая концентрация местного анестетика и тем медленнее наступает блок.
 - малые немиелинизированные аксоны (С-волокна) наиболее устойчивы к блокаде местными анестетиками, за ними идут крупные (тип $A\alpha$, $A\beta$) и мелкие (тип В) миелинизированные аксоны; легче всего блокировать миелинизированные аксоны промежуточного размера ($A\gamma$, $A\delta$).

Со стороны местных анестетиков эффект дифференцированности зависит от концентрации местного анестетика (по некоторым данным от дозировки), от гидрофобности (жирорастворимости), от pK_a и изомерии. Причем у левовращающих энантиомеров дифференцированное действие более выражено, чем у правовращающих изомеров.

Стереоизомерия

Оптические изомеры (энантиомеры) - их растворы вращают плоскость поляризованного света либо вправо, и они в таком случае будут называться «+» правовращающими, d или D-изомерами, либо влево - «-» левовращающие, l или L-изомеры.

Эта классификация была заменена R-/S-системой обозначений, которая описывает расположение молекул вокруг хирального центра (R от латинского «rectus» - справа и S - «sinister» - слева). Раствор R-энантиомера вращает свет направо, а S-энантиомера - налево. Как и все изомеры, они могут иметь существенные различия в своих свойствах.



Стереоизомерия



Рицәмоҗноҗәт



Рацемические смеси
(содержат оба энантиомера):

- бупивакаин
- этидокаин
- мепивакаин
- прилокаин

Левовращающие изомеры:

- левобупивакаин
- ропивакаин

Физико-химические и фармакологические свойства МА

Анестетик	Растворимость в жирах	Связь с белками (%)	pKa (% неионизированной формы при pH 7,4)	Молекулярная масса	Мощность	Начало действия	Длительность действия
Хлорпрокаин	0,14	0	8,7 (5%)	271	Низкая	Очень быстро	короткая
Прокаин	0,02	6	8,9 (3%)	236	Низкая	Быстро	короткая
Лидокаин	2,9	66	7,7 (35%)	234	Средняя	Быстро	Средняя
Мепивакаин	0,8	78	7,6 (39%)	246	Средняя	Средняя	Средняя
Бупивакаин	8,2	95	8,16 (15%)	288	Высокая	Медленное	Длительно
Левобупивакаин	8,2	97	8,09 (17%)	288	Высокая	Медленное	Длительно
Ропивакаин	8,0	92-94	8,07 (18%)	274	Высокая	Медленное	Длительно

Изомерия

Анестетик	Молек. масса	Коэф октанол/буфер	pK _a	Связь с белками (%)	Клиренс (литр/час)	Объем распределения (литр)	Период полувыведения (час)
Бупивакаин	288	346	8,16	95	35	73	2,7
Левобупивакаин	288	346	8,09	97	39,2	67	2,5

Различная ионизация левобупивакаина и бупивакаина ведет к тому, что степень связи с белками у левовращающего изомера будет выше. Это в свою очередь ведет к уменьшению объема распределения левобупивакаина, что является определяющим фактором для скорости элиминации анестетика. Соответственно показатель скорости элиминации – время полувыведения, зависящий от значений клиренса и объема распределения, у левовращающего энантиомера будет быстрее.

Системная токсичность

- Нейротоксичность
- Кардиотоксичность
- Анафилактическая реакция
- Метгемоглобинемия

Токсичность – это способность химических веществ, действуя на биологические системы не механическим путем, вызвать их повреждение или гибель.



BJA Education, 15 (3): 136–142 (2015)

doi: 10.1093/bjaaceaccp/mku027

Advance Access Publication Date: 11 July 2014

Local anaesthetic systemic toxicity

Linsey E. Christie MBChB (Hons) BSc (Hons) MRCP FRCA¹, John Picard BA MA
DEA BM BCh FRCA^{2,*} and Guy L. Weinberg MD³

Клинические рекомендации

Анафилактический шок

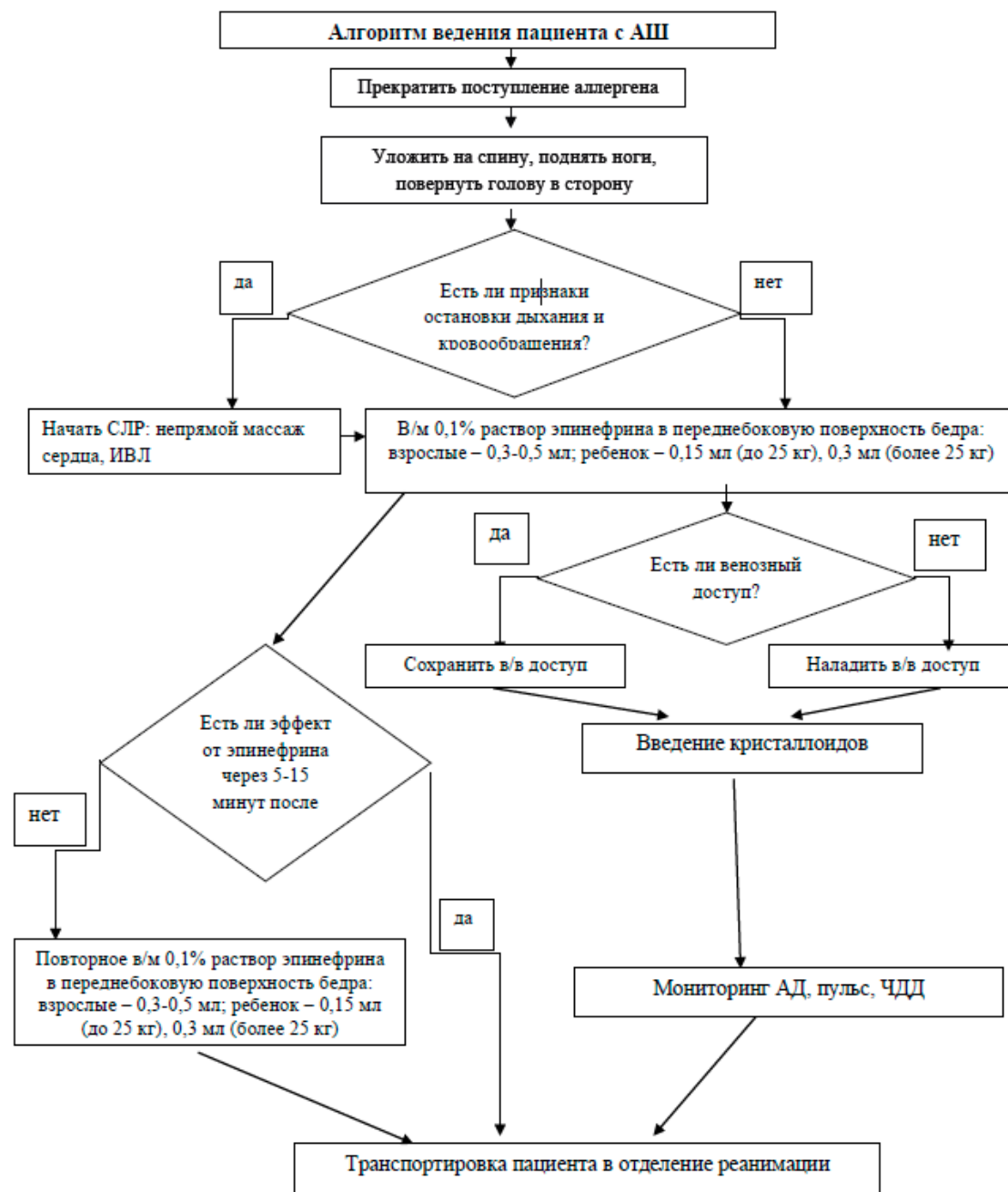
Кодирование по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем: **T 78.0; T 78.2; T 80; T 88.6**

Возрастная группа: **период новорожденности/дети/взрослые**

Год утверждения: **2020**

Разработчик клинической рекомендации:

Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов
Общероссийская общественная организация «Федерация анестезиологов и реаниматологов»



«За девять месяцев 2019 г. 251 смерть достоверно связана с применением лекарственных препаратов. Это касается безопасности, в том числе их применения в медицинских организациях. 25 летальных исходов связаны с применением такого давно известного препарата, как лидокаин. И связаны они не с качеством лекарственного препарата, а с готовностью медицинского сообщества своевременно оказать помощь при кардиотоксическом эффекте»,

**Выступление Михаил Мурашко в рамках XVIII
Ассамблеи «Здоровая Москва»
17 января 2019 г**



Полярный районный суд Мурманской области вынес обвинительный приговор хирургу медсанчасти №120 ФМБА России по делу о гибели несовершеннолетнего пациента. Решением суда врачу назначено наказание в виде ограничения свободы на 2,5 года и лишения права заниматься медицинской деятельностью на аналогичный срок.

Суд установил, что в апреле 2018 года хирург проводила экстренную операцию ребенку 2002 года рождения в связи со спонтанным правосторонним пневмотораксом.

"Оказывая медицинские услуги, врач при проведении дренирования плевральной полости мальчика, допустила нарушение должностной инструкции, и ввела последнему дозу препарата "Лидокаин", превышающую максимально допустимую", - отмечают в прокуратуре.

В результате у ребенка развилась сердечно-сосудистая недостаточность и наступила клиническая смерть. После ребенка срочно доставили в реанимацию медсанчасти, а затем, уже в состоянии комы, в реанимацию областной детской клинической больницы, где 3 мая он скончался.

Lidocaine Toxicity

Klaus D. Torp ¹, Eric Metheny ², Leslie V. Simon ¹

In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan.

2020 Jun 10.

Affiliations + expand

PMID: 29494086 NBK482479

Частота тяжелой системной токсичности (судороги с остановкой сердца или без нее) составляет порядка 1:10 000 для эпидуральных и до 1:2000 для периферических нервных блоков, в зависимости от типа блокады

Если объединить зарегистрированные с 2010 года данные в 11 регистрах и наблюдательных исследованиях, то частота развития системной токсичности составит 0,27/1000 (95% ДИ 0,21–0,35) блокад

Review > Reg Anesth Pain Med. 2018 Feb;43(2):113-123. doi: 10.1097/AAP.0000000000000720.

The Third American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine Practice Advisory on Local Anesthetic Systemic Toxicity: Executive Summary 2017

Joseph M Neal, Michael J Barrington, Michael R Fettiplace, Marina Gitman, Stavros G Memtsoudis, Eva E Mörwald, Daniel S Rubin, Guy Weinberg

PMID: 29356773 DOI: 10.1097/AAP.0000000000000720

Хельсинкская декларация безопасности пациентов в анестезиологии

Jannicke Mellin-Olsen, Sven Staender, David K. Whitaker and Andrew F. Smith

PRINCIPAL REQUIREMENTS

Today we pledge to join with the European Board of Anaesthesiology (EBA) in declaring the following aims for improving Patient Safety in Europe. Close cooperation between European organisations will be required to achieve these goals, for which the input and efforts of the European Society of Anaesthesiology (ESA) will be instrumental:

1. All institutions providing perioperative anaesthesia care to patients (in Europe) should comply with the minimum

2. Все учреждения должны иметь протоколы и необходимые средства для лечения

- Preoperative assessment and preparation
- Checking Equipment and drugs
- Syringe labelling
- Difficult/failed intubation
- Malignant hyperpyrexia
- Anaphylaxis
- Local anaesthetic toxicity
- Massive haemorrhage
- Infection control
- Postoperative care including pain relief

Токсичность местных анестетиков

Проблема токсичности амидных местных анестетиков



Ганс Карл Симон фон Эйлер
(ван Улер)

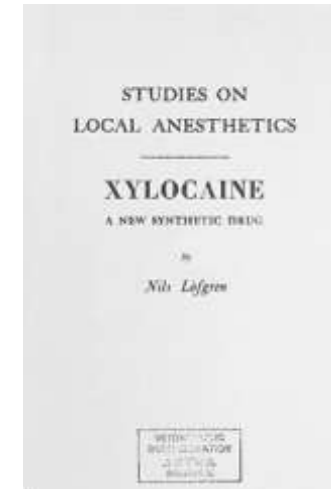
Синтез
Gramine
1933

10 лет



Нильс Лофгрэн
(слева) и
Бенгт Люндквист

ксилокаин (лидокаин)
1943



Факторы риска

Связанные с анестетиком	Связанные с блоком	Связанные с пациентом
• Тип анестетика • Анестетический профиль • Доза (объем х концентрация) • Вазодилатация/вазоконстрикция	• Место введения • Васкуляризация • Однократное введение/постоянная инфузия • Техника блокады	• Возраст • Пол • Сопутствующая патология • Беременность • Взаимодействие лекарств • Ацидоз • Гипоксия • Гиперкапния

[Anesthesiol Res Pract.](#) 2012; 2012: 131784.
Published online 2011 Sep 29. doi: [10.1155/2012/131784](#)

PMCID: PMC3182561

Lipid Emulsion for Local Anesthetic Systemic Toxicity

[Sarah Ciechanowicz](#) and [Vinod Patil](#) *

Профилактика системной токсической реакции

- Использование ультразвуковой навигации регионарной анестезии, снижает вероятность внутривенного введения анестетика.
- Введение анестетика маленькими дозами по 3-5 мл и остановкой на 15-30 сек с этапной оценкой наличия признаков системной токсичности.
- Обязательное выполнение аспирационных проб на всех этапах манипуляции.

Профилактика системной токсической реакции

- Обязательное соблюдение не превышения максимальных рекомендуемых доз местных анестетиков.
- При необходимости введения максимальной дозы местного анестетика в обильно васкуляризированные области рекомендуется использовать препараты с низким кардиотоксическим эффектом (лидокаин, ропивакаин, левобупиваин).
- Использование специальных игл для регионарной анестезии, обеспечивающих введение местного анестетика по методике «неподвижной иглы».

Дозирование местных анестетиков

Применение	Лидокаин		Ропивакаин		Бупивакаин		Левобупивакаин		Артикаин	
	Конц. мг/мл	Доза (мг)	Конц. мг/мл	Доза (мг)	Конц. мг/мл	Доза (мг)	Конц. мг/мл	Доза (мг)	Конц. мг/мл	Доза (мг)
Инфильтрационная анестезия	10-20	100-200	2	2 - 200	2,5	25-150	2,5	25-150	5	100-300
Проводниковая анестезия	10	300-400	5-7,5	225	5	50-150	2,5-7,5	50-150	10-20	100-300
Эпидуральная анестезия	10	250-300	7,5	150-200	5-7,5	50-150	5-7,5	50-150	10-20	100-300
Спинальная (субарахноидальная) анестезия	10 20	80*	5	15 - 20	5	15 - 20	5	15	Не разрешен	
Максимальная разовая дозировка для взрослых и подростков в возрасте 12-18 лет	не более 5 мг/кг при максимальной дозе 300 мг. (400 мг для проводниковой анестезии**)		225 мг.		150 мг.		150 мг.		не более 5-6 мг/кг при максимальной дозе 400 мг	
Максимальная дозировка в сутки	2000		800		400		400			

* - Смотри инструкцию к препарату: ряд производителей не разрешает введение препарата в субарахноидальное пространство.

**Смотри инструкцию к препарату ряд производителей ограничивает или увеличивает максимальную разрешенную дозировку

1	Номер	ЛП-003673	Дата регистрации	14.06.2016	Дата окончания действия	14.06.2021
	Срок введения в гражданский оборот					5 лет
Наименование						

У взрослых и детей 12-18 лет однократная доза лидокаина (за исключением спинальной анестезии) не должна превышать 5 мг/кг, при максимальной – 300 мг.

Дозы, рекомендуемые для взрослых

	10 мг/мл	20 мг/мл
Инфильтрационная анестезия:		
Малые вмешательства	2-10 мл (20-100 мг)	
Большие вмешательства	10-20 мл (100-200 мг)	5-10 мл (100-200 мг)
Проводниковая анестезия	3-20 мл (30-200 мг)	1,5-10 мл (30-200 мг)
Анестезия пальцев рук/ног	2-4 мл (20-40 мг)	2-4 мл (40-80 мг)
Эпидуральная, люмбальная	25-30 мл (250-300 мг)	
Каудальная, грудная блокада	20-30 мл (200-300 мг)	
Регионарная анестезия	Не более 5 мл (50 мг)	Не более 2,5 мл (50 мг)

Совместное применение с эпинефрином

Для удлинения действия лидокаина и уменьшения его системного действия возможно добавление ex tempore 0,1 % раствора эпинефрина в соотношении от 1:100000 до 1:200000.

Лидокаин раствор для инъекций 10 мг/мл, 20 мг/мл не разрешен для интратекального введения (субарахноидальной анестезии).

1	Номер P N000109/01 Дата регистрации 23.08.2010
	Дата переоформления 16.03.2012 Срок введения в гражданский оборот Бессрочный
2	Наименование держателя или владельца регистрационного удостоверения лекарственного препарата Наименование Открытое акционерное общество "Новосибхимфарм" (ОАО "Новосибхимфарм") Страна Россия
3	Торговое наименование лекарственного препарата Лидокаин
4	Международное непатентованное или группировочное наименование Лидокаин
	Способ применения и дозы Лидокаин вводится внутримышечно, подкожно и эндолумбально. Для инфильтрационной анестезии применяют 0,125%, 0,25% и 0,5% раствор лидокаина. Для проводниковой анестезии применяют 1% и 2% растворы. Максимальная общая доза до 400 мг (40 мл 1% раствора или 20 мл 2% раствора лидокаина). Для блокады нервных сплетений 10-20 мл 1% раствора или 5-10 мл 2% раствора. Для эпидуральной анестезии 1% и 2% растворы (не более 300 мг лидокаина). Для спинальной анестезии - 3-4 мл 2% раствора (60-80 мг). Для удлинения действия лидокаина возможно добавление ex tempore 0,1% раствора адреналина (по 1 капле на 5-10 мл раствора лидокаина, но не более 5 капель на весь объем раствора). Для анестезии слизистых оболочек (при интубации трахеи, бронхоэзо-фагоскопии, удалении полипов, проколах гайморовой пазухи и др.) применяют 1-2% растворы в объеме не более 20 мл. В офтальмологии: 2% раствор закапывают в конъюнктивальный мешок по 2 капли 2-3 раза с интервалом 30-60 секунд непосредственно перед хирургическим вмешательством или исследованием.

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 стандартные дозы МА должны быть снижены на 10-20%

Концепция максимальной рекомендуемой дозы

Проблемы концепции

- Расчет на «нормального» пациента
- Индивидуальная переносимость местных анестетиков
- Случайное внутривенное введение максимальной дозировки приводит к тяжелой системной интоксикации
- Наличие аддиктивного действия при использовании смеси анестетиков

Дополнительные факторы, которые необходимо принимать во внимание.

Печеночная недостаточность.

- Фармакокинетика всех МА претерпевает изменения при нарушениях функции печени
- В терминальной фазе печеночной недостаточности клиренс ропивакаина снижается на 60% В то же время (!) плазменная концентрация препарата при этом практически не изменяется
- Защитную роль играет повышение концентрации кислого α -гликопротеина
- Повторное введение МА или инфузия требуют снижения доз на 20-50% от стандартных

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
- Низкий сердечный выброс не оказывает влияния на плазменную концентрацию препаратов с высокой способностью связываться с белками - бупивакаина и ропивакаина
- При декомпенсированной НК дозы МА должны быть снижены на 10-20% от стандартных

Беременные

- Беременные пациенты подвергаются повышенному риску токсичности.
- Они имеют более низкие уровни альфа кислотного гликопротеина;
- Ускоренная перфузия в месте инъекции приводит к быстрому поглощению и высокой пиковой концентрации свободной фракции местного анестетика в плазме крови.



BJA Education, 15 (3): 136–142 (2015)

doi: 10.1093/bjaeacrp/nku027

Advance Access Publication Date: 11 July 2014

Local anaesthetic systemic toxicity

Linsey E. Christie MBChB (Hons) BSc (Hons) MRCP FRCA¹, John Picard BA MA
DEA BM BCh FRCA^{2,*} and Guy L. Weinberg MD³

Системная токсичность местных анестетиков

**Рубрикатор**
клинических рекомендаций

[О Рубрикаторе](#) [Обратная связь](#) [Вход](#)

[Главная](#) [Клинические рекомендации](#) [Методические рекомендации](#) [Алгоритмы действий врача](#) [Справочники](#)

[Расширенный поиск](#)

Методические рекомендации

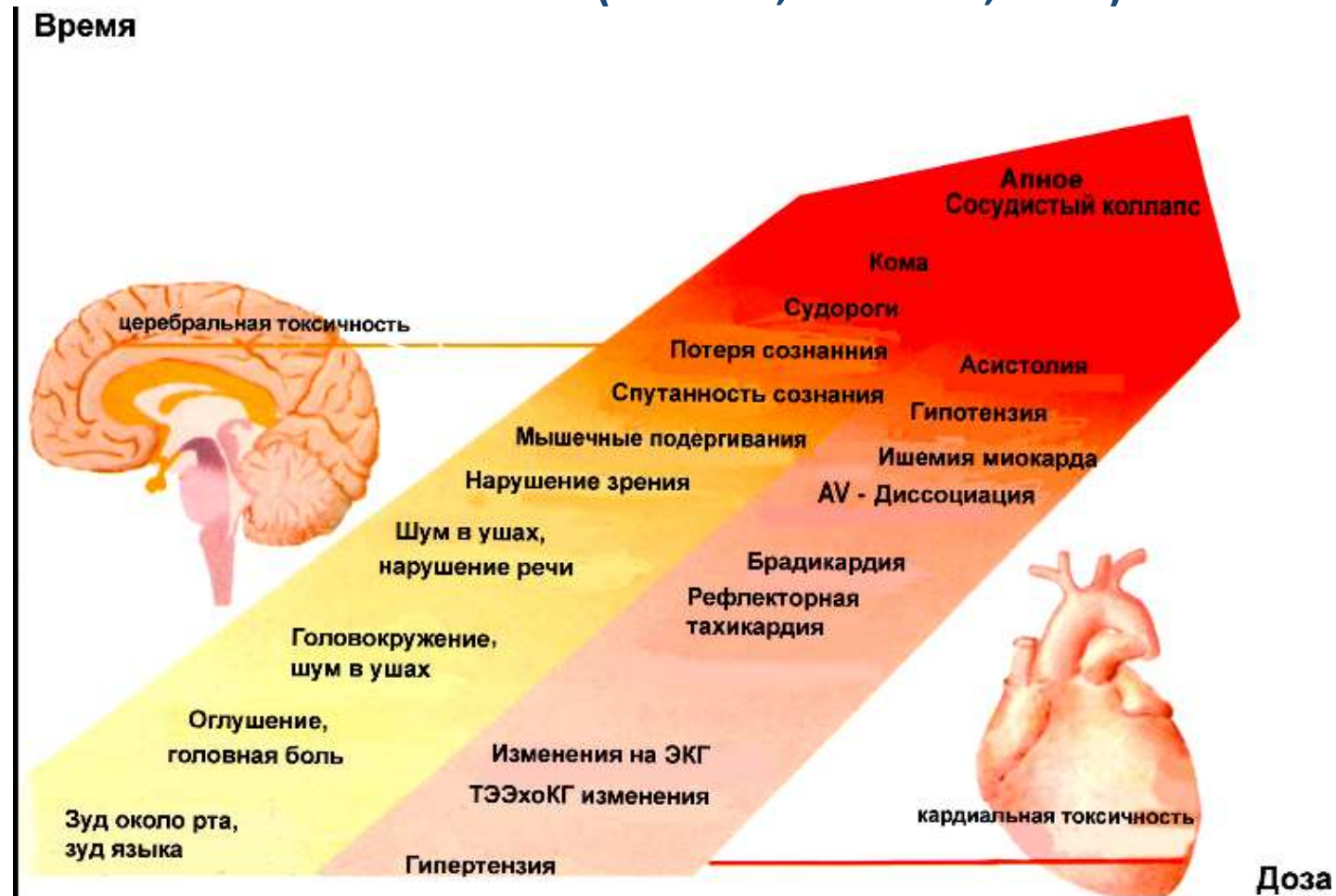
[Взрослые](#) [Дети](#)

MP107	Системная токсичность местных анестетиков
-------	---

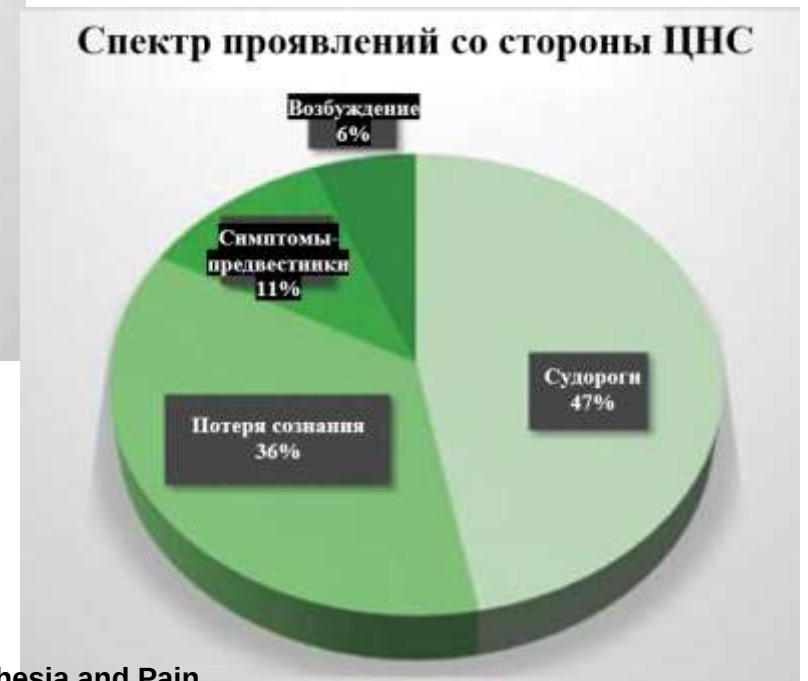
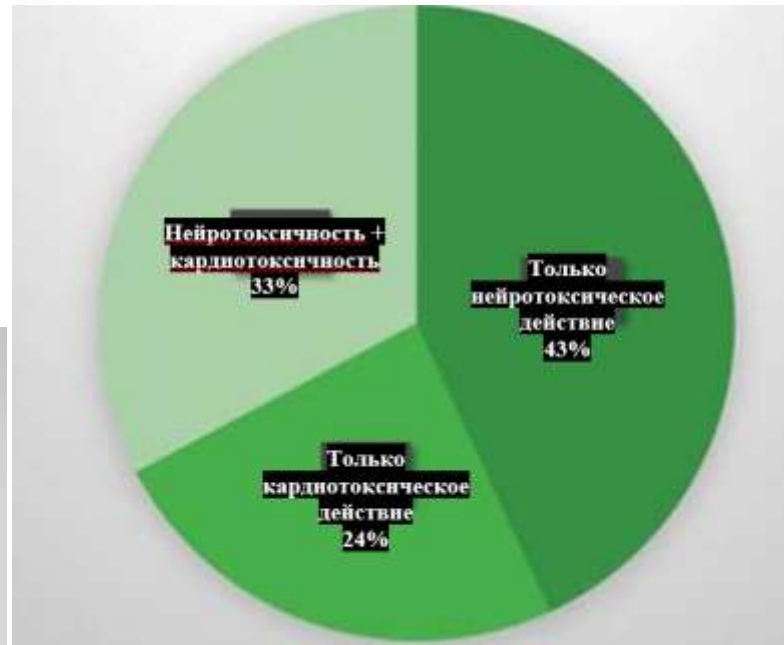
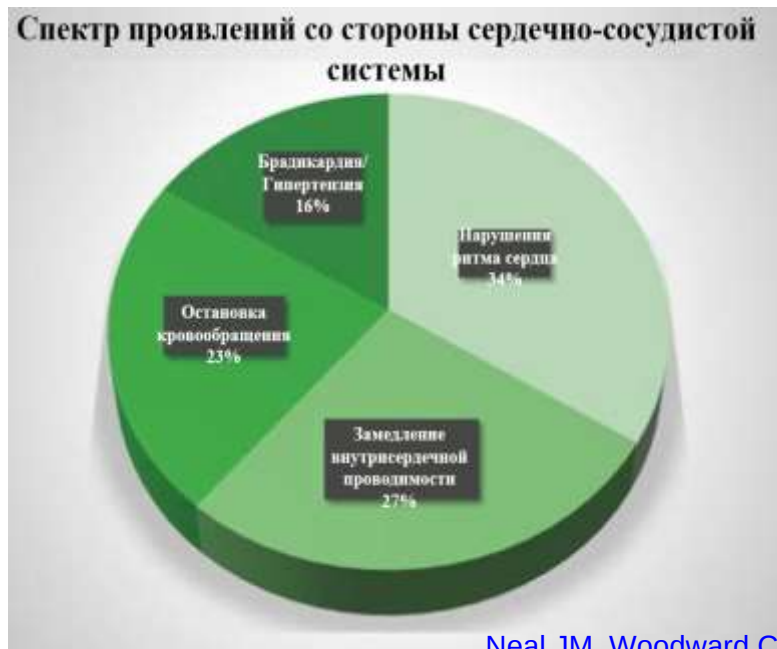
Ссылка на MP107 Системная токсичность местных анестетиков

<http://democenter.nitrosbase.com/clinrecalg5/Files/recomend/MP107.PDF>

«Красная стрела» церебро- и кардиотоксичности местных анестетиков (Meier G, Buttner J, 2005)



Спектр клинических проявлений системной токсичности местных анестетиков согласно статистике сообщений об отдельных случаях в 2014 — 2016 гг



Симптомы системной токсичности местных анестетиков

Нейротоксическое действие:

- неспецифические признаки (металлический вкус, нечувствительность вокруг рта, диплопия, звон в ушах, головокружение);
- возбуждение (беспокойство, смятение, подергивание мышц);
- Депрессия, потеря сознания (сонливость, оглушение, кома или апноэ);
- развитие тонико-клонических судорог.

Нейротоксическое действие

Table 2. Convulsive doses of racemic bupivacaine, levobupivacaine, and ropivacaine in various animal species and dosing regimens (modified by Groban [11])

Animal model	Route of administration	Dosing of Bupivacaine	Dosing of Levobupivacaine	Dosing of Ropivacaine
Rat	Intravenous infusion	2.8 mg/kg		4.5 mg/kg
Dog	Intravenous infusion	9.3 mg/kg	12.8 mg/kg	13.2 mg/kg
Sheep	Intravenous infusion (plasma concentration)	0.014 mmol/kg 2.49 µg/ml	0.018 mmol/kg 5.59 µg/ml	0.21 mmol/kg 4.7 µg/ml
Sheep	Intravenous bolus (plasma concentration) (total dose)	1.6 mg/kg 10 µg/ml (69 mg)		3.5 mg/kg 17 µg/ml (155 mg)
Sheep	Intravenous bolus	69-85 mg	103-127 mg	

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

[Leone S¹](#), [Di Cianni S](#), [Casati A](#), [Fanelli G](#). Acta Biomed. 2008 Aug;79(2):92-105.

Левобупивакаин vs бупивакаин – профиль безопасности: НЕЙРОтоксичность.

12 здоровых добровольцев. 40 мг исследуемых препаратов или плацебо вводили в/в.

БУПИВАКАИН вызывал генерализованное и статистически достоверное снижение показателей ЭЭГ: высоких альфа-зубцов и тета-зубцов в париетальных, темпоральных и центральных областях; то есть значительно ухудшал картину ЭЭГ.

ЛЕВОБУПИВАКАИН вызывал менее выраженное снижение высоких альфа-зубцов, то есть в меньшей степени, чем бупивакаин

Угнетающее действие левобупивакаина на ЦНС по сравнению с бупивакаином было существенно менее выраженным как в отношении самого эффекта, так и в отношении области воздействия.

ЛЕВОБУПИВАКАИН В МЕНЬШЕЙ СТЕПЕНИ УГНЕТАЛ ЦНС.

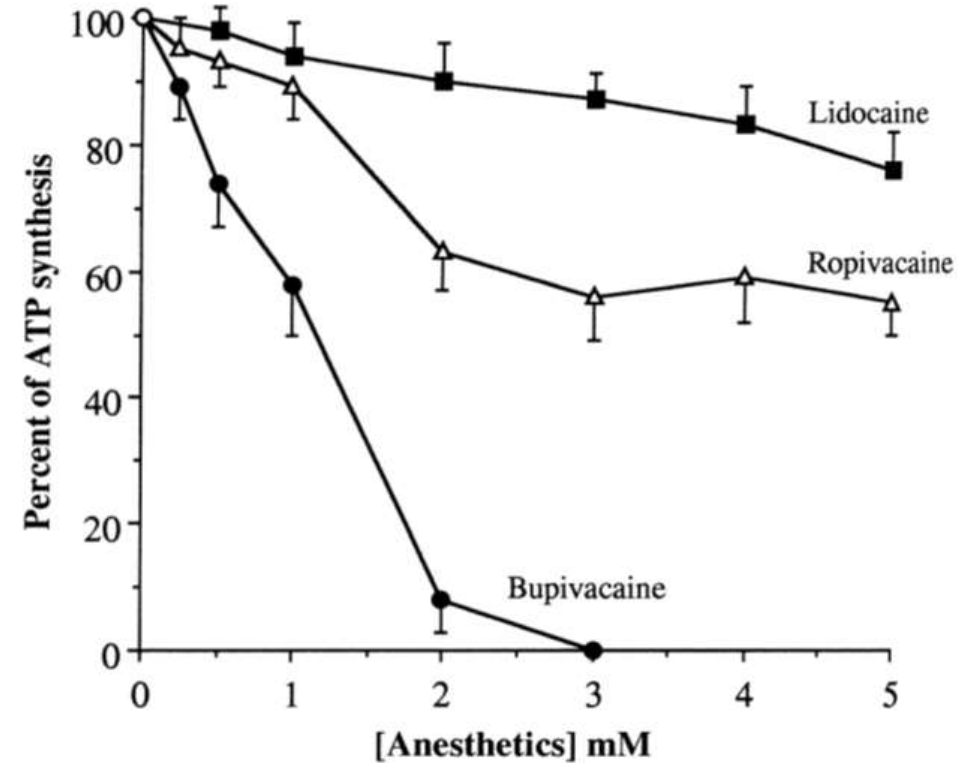
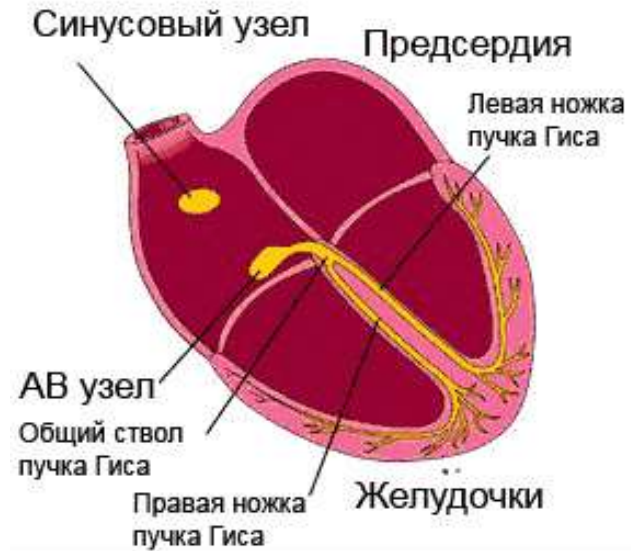
ЗНАЧИТ, левобупивакаин менее нейротоксичен, чем бупивакаин

Симптомы системной токсичности местных анестетиков

Кардиотоксическое действие:

- нарушения ритма сердца:
- тахикардия;
- брадикардия, вплоть до асистолии;
- нарушения проводимости с расширением QRS-комплекса;
- другие варианты желудочковых аритмий (желудочковая тахикардия, пируэтные экстрасистолы, часто переходящие в фибрилляцию желудочков или асистолию);
- сердечно-сосудистый коллапс, связанный со снижением сократимости миокарда.

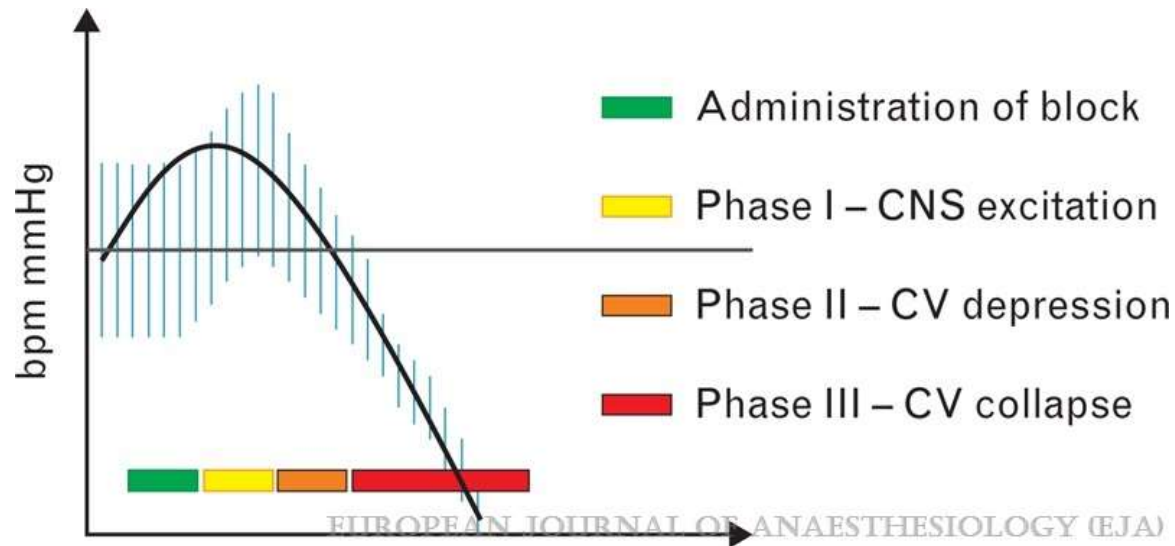
Системная токсичность локальных анестетиков



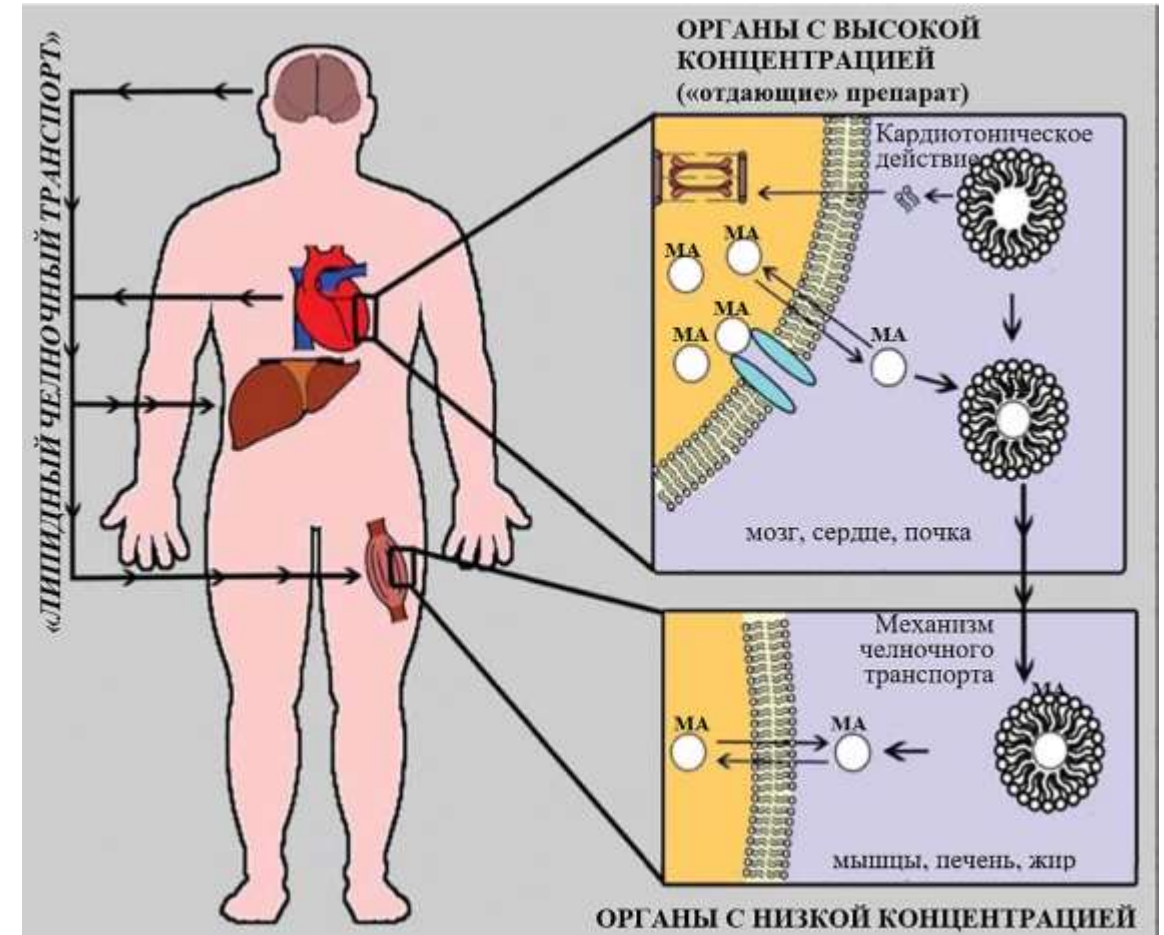
Sztark F, Malgat M, Dabadie Ph, Mazat JP: Comparison of the effects of bupivacaine and ropivacaine on the heart cell mitochondrial bioenergetics. *Anesthesiology* 1998; 88:1340

- Блокада натриевых каналов миокардиоцитов
- Ингибирование синтеза АТФ в митохондриях

Фазовое течение



Липидный шунт



[Neal JM](#), [Woodward CM](#), [Harrison TK](#). The American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine Checklist for Managing Local Anesthetic Systemic Toxicity: 2017 Version. [Reg Anesth Pain Med](#). 2018 Feb;43(2):150-153.

Левобупивакаин vs бупивакаин – профиль безопасности: КАРДИОтоксичность.

14 здоровых добровольцев: в/в инфузия 10 мг/мин до развития ЦНС-токсичности или 150 мг максимум . (в среднем 47,9 мг бупи-, 56,1 мг левобупи-)



H. Bardsley et al. A comparison of the cardiovascular effects of levobupivacaine and rac- bupivacaine following intravenous administration to healthy volunteers. Br J Clin Pharmacol 1998; 46: 245–249

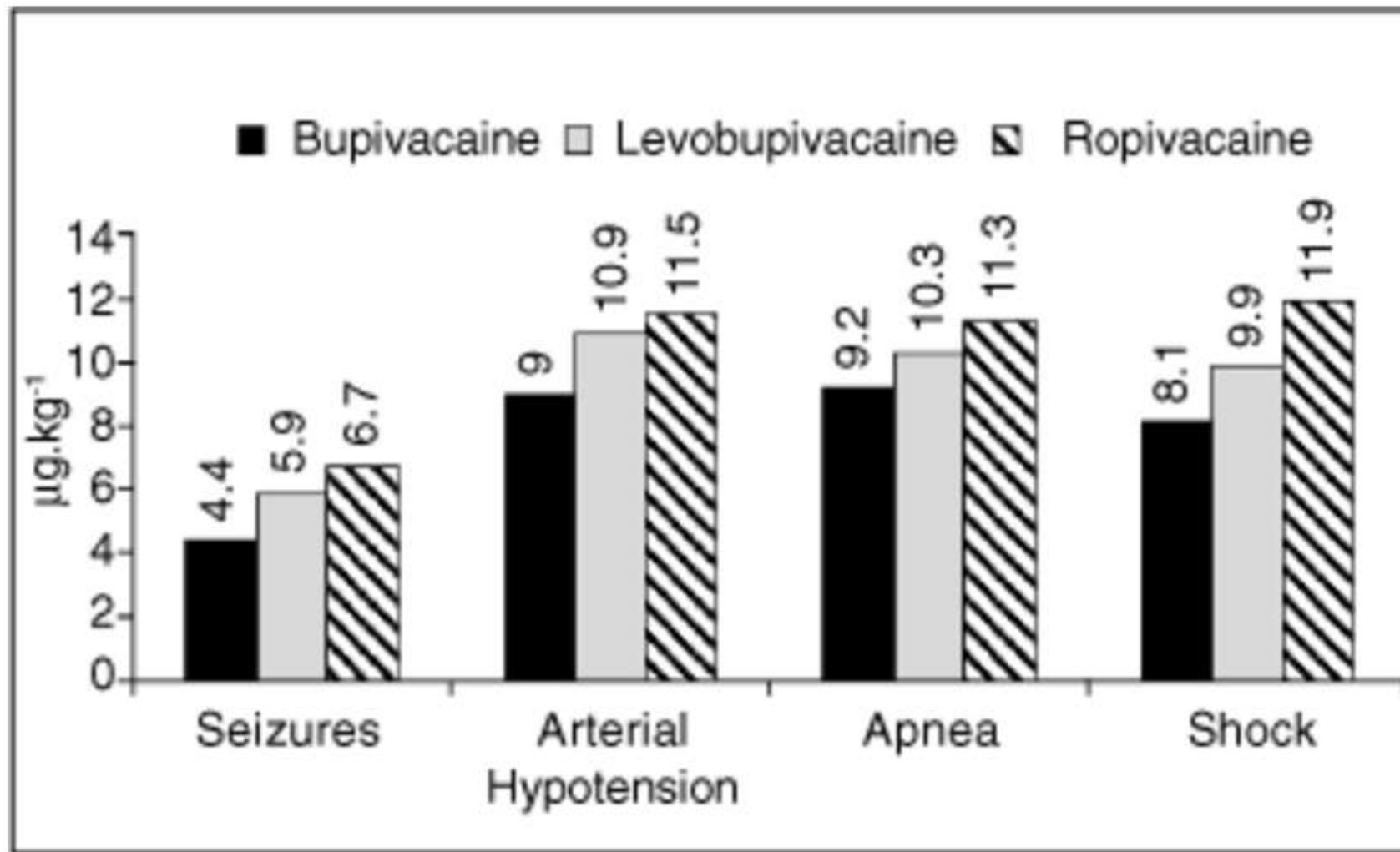


Figure 1 – Toxic Effects of Local Anesthetics

Toxicity of Local Anesthetics: The Debate Continues!

Marcelo Luís Abramides Torres Revista Brasileira de Anestesiologia Vol. 56, No 4, Julho-Agosto, 2006

ОБЗОР

обновленных рекомендаций American Heart Association
по СЛР и неотложной помощи при сердечно-
сосудистых заболеваниях от 2015 г.

Реанимационные мероприятия на фоне
системной токсичности должны
проводиться с использованием 20%
жировой эмульсии

Resuscitation 95 (2015) 348–381



Contents lists available at ScienceDirect

Resuscitation

journal homepage: www.elsevier.com/locate/resuscitation


European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2015 Section 4. Cardiac arrest in special circumstances



Anatolij Truhlar^{a,b,c}, Charles D. Deakin^c, Jasmeet Soar^d, Gamal Eldin Abbas Khalifa^e, Annette Alfonso^f, Joost J.L.M. Bierens^g, Guttorm Brattebø^h, Hermann Bruggerⁱ, Joel Dunning^j, Silviya Hunyadi-Antižević^k, Rudolph W. Koster^l, David J. Lockett^{m,n}, Carsten Lott^o, Peter Paal^{p,q}, Gavin D. Perkins^{r,s}, Claudio Sandroni^t, Karl-Christian Thies^u, David A. Zideman^v, Jerry P. Nolan^{w,x}, on behalf of the Cardiac arrest in special circumstances section Collaborators[†]

Local anaesthetics. Systemic toxicity of local anaesthetics involves the central nervous and cardiovascular systems. Severe agitation, loss of consciousness, seizures, bradycardia, asystole or ventricular tachyarrhythmias can all occur. Toxicity typically occurs in the setting of regional anaesthesia, when a bolus of local anaesthetic inadvertently enters an artery or vein (see perioperative cardiac arrest).

Although there are many case reports and case series of patients who were resuscitated after administration of IV lipid emulsion, evidence for its benefit in treating local anaesthetic-induced cardiac arrest is limited. Despite the paucity of data, patients with both cardiovascular collapse and cardiac arrest attributable to local anaesthetic toxicity may benefit from treatment with intravenous 20% lipid emulsion in addition to standard ALS.^{338–352} Give an initial intravenous bolus injection of 20% lipid emulsion 1.5 mL kg⁻¹ over 1 min followed by an infusion at 15 mL kg⁻¹ h⁻¹. Give up to a maximum of two repeat boluses at 5-min intervals and continue until the patient is stable or has received up to a maximum cumulative dose of 12 mL kg⁻¹ of lipid emulsion.^{259–262,353} Standard cardiac arrests drugs (e.g. adrenaline) should be given according to ALS guidelines, although animal studies provide inconsistent evidence for their role in local anaesthetic toxicity.^{349,352,354–356}



Раздел 4. Остановка сердца при особых обстоятельствах

Joel Dunning¹, Silvija Hunyadi-Antičević², Rudolph W. Koster¹, David I. Lockey^{3,4},
Carsten Lott⁵, Peter Paal^{6,7}, Gavin D. Perkins^{8,9}, Claudio Sandroni¹,
David A. Zideman¹⁰, Jerry P. Nolan^{11,12}, on behalf of the Cardiac arrest
circumstances section Collaborators¹

Local anaesthetics. Systemic toxicity of local anaesthetics involves the central nervous and cardiovascular systems. Severe agitation, loss of consciousness, seizures, bradycardia, asystole or ventricular tachyarrhythmias can all occur. Toxicity typically occurs in the setting of regional anaesthesia, when a bolus of local anaesthetic inadvertently enters an artery or vein (see perioperative cardiac arrest).

Although there are many case reports and case series of patients who were resuscitated after administration of IV lipid emulsion, evidence for its benefit in treating local anaesthetic-induced cardiac arrest is limited. Despite the paucity of data, patients with

могут получить пользу от лечения внутривенной
20%-ной липидной эмульсией в дополнение к
стандартной реанимации

Максимальная доза 12 мл/кг

dose of 12 mL kg⁻¹ of lipid emulsion.^{259–262,353} Standard cardiac arrests drugs (e.g. adrenaline) should be given according to ALS guidelines, although animal studies provide inconsistent evidence for their role in local anaesthetic toxicity.^{349,352,354–356}

A – SPECIAL CAUSES

A – ОСОБЫЕ ПРИЧИНЫ

Инттоксикации

B – SPECIAL ENVIRONMENTS

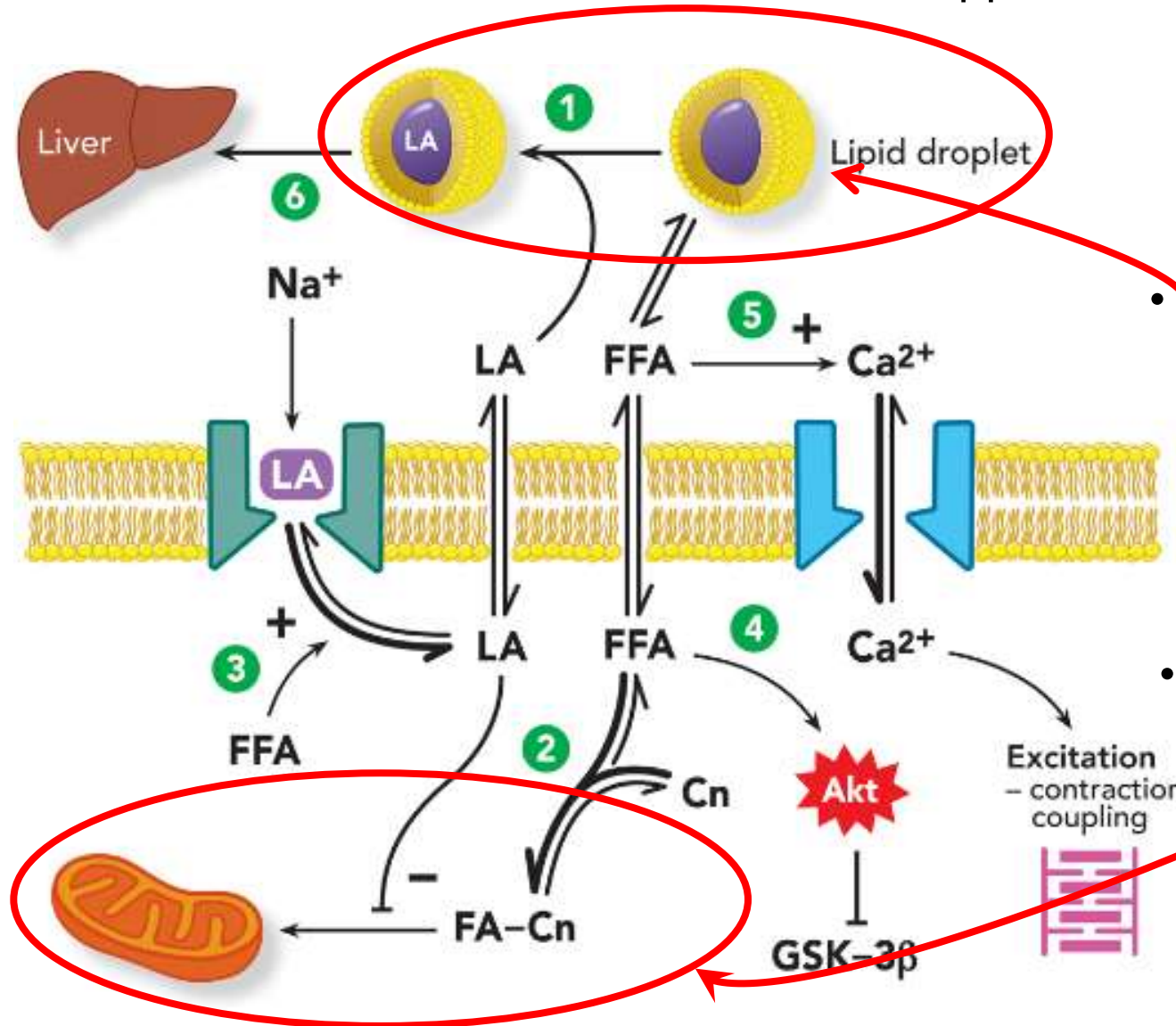
В - ОСОБЫЕ УСЛОВИЯ

Ca Остановка сердца в медицинских учреждениях

Периоперационная остановка сердца

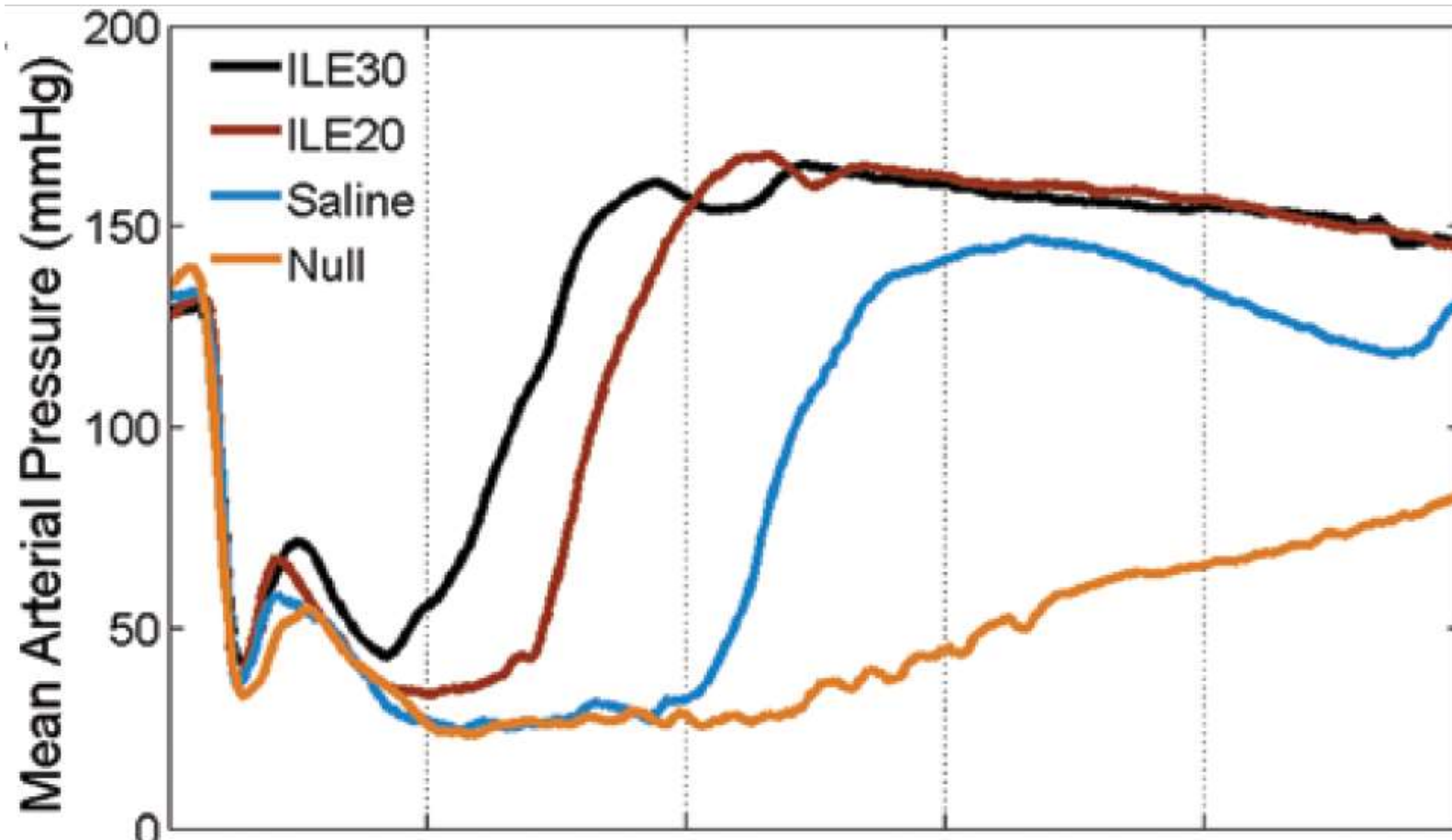
Perioperative cardiac arrest

Механизмы действия жировой эмульсии



- местный анестетик плазмы крови связывается с липидом
- липид как энергетический субстрат для митохондрий сердца

Клиническая эффективность 20%, 30% жировой эмульсии
Динамика среднего артериального давления



Resuscitation with Lipid Emulsion. *Dose-dependent Recovery from Cardiac Pharmacotoxicity Requires a Cardiotonic Effect*
Michael R. Fettiplace, M.S., Belinda S. Akpa, Ph.D., Richard Ripper, C.V.T., Brian Zider, B.S., Jason Lang, B.S., Israel Rubinstein, M.D., Guy Weinberg, M.D. *Anesthesiology* 2014; 120:915-25

Раннее использование ?

Table 1. Summary of case reports of local-anaesthetic poisoning cases with administration of ILE as a part of their therapy

Author/year	Local-anaesthetic/route	Patient age/sex	Features toxicity	ILE dose	Other treatments	Outcome	Confirmation of toxicants
Rosenblatt <i>et al.</i> , 2006 ⁷	Bupivacaine 100 mg, mepivacaine 200 mg Interscalene block	52 M, 82 kg	Seizures progressing to asystole, VT/VF during resuscitation	100 mL bolus then 0.5 mL/kg/min over 2 h	150 mg propofol for seizures Prior to lipid 20 min CPR, intubation/ventilation, adrenaline, atropine, amiodarone, vasopressin, defibrillation	Post-lipid bolus first shock into sinus rhythm with perfusion confirmed 15 s later. Neurologically intact survival	No drug assay reported
Litz <i>et al.</i> , 2006 ⁸	Ropivacaine 400 mg brachial plexus block	84 F, 50 kg	Seizures initially degenerating to asystole	100 mL bolus then infusion at 10 mL/min	Thiopentone, adrenaline, CPR, intubation and ventilation	Perfusing rhythm 10 min into infusion. Survival, extubated 3 h post-event	No drug assay reported
McCutchen and Geranger, 2008 ⁹	150 mg bupivacaine, sciatic block 150 mg ropivacaine, fem n block	82 F	Seizures x 2. VT with haemodynamic compromise. Spont vent throughout	100 mL over 60 s. 400 mL over 15 min	Midazolam Amiodarone DC shock – Fem pulse present initially, then diminished	ROSC post-defibrillation. Mental state returned to normal over 2 h	No drug assay reported
Foxall <i>et al.</i> , 2007 ¹⁰	Levobupivacaine 100 mg, Lumbar plexus block for neck of femur fracture	75 F	Convulsions/ wide QRS with haemodynamic collapse (carotid pulse only palpable)	100 mL over 5 min	Propofol/suxamethonium for RSI Metaraminol	Rapid normalization of QRS morphology Had surgery Recovered uneventfully	No drug assay reported
Spence, 2007 ¹⁰	Bupivacaine, epidural	18 F	CNS toxicity without seizures	2 x 50 mL aliquots then 'run freely'	Nil	Regained consciousness within 30 s lipid	No drug assay reported
Smith <i>et al.</i> , 2008 ¹¹	Bupivacaine, fem n catheter and sciatic n block	83 M	LOC, seizure then asystole	250 mL lipid bolus 3 min post-arrest then infusion 2 mL/kg/min	CPR/adrenaline/atropine at 1 min post-arrest	WCT 2 min after lipid. Sinus tachycardia 10 min. Awake and responsive at 90 min	No drug assay reported
Warren <i>et al.</i> , 2008 ¹²	Bupivacaine 50 mg, mepivacaine 45 mg. Supraclav n block	60 M	Cardiac arrest – non-perfusing, defibrillation sensitive rhythm	250 mL bolus over 30 min (Liposyn III 20%). Given 10 min after CPR started	Pre-lipid given Atropine, adrenaline, vasopressin, bicarbonate, MgSO ₄ , defibrillation with 'minimal brief periods perfusing rhythm'	Repeated defibs post-lipid with successively longer periods of perfusing rhythm. Survived, discharged 3 days later	Unbound bupivacaine 2 min post-ILE 0.49 µg/mL

Раннее использование ?

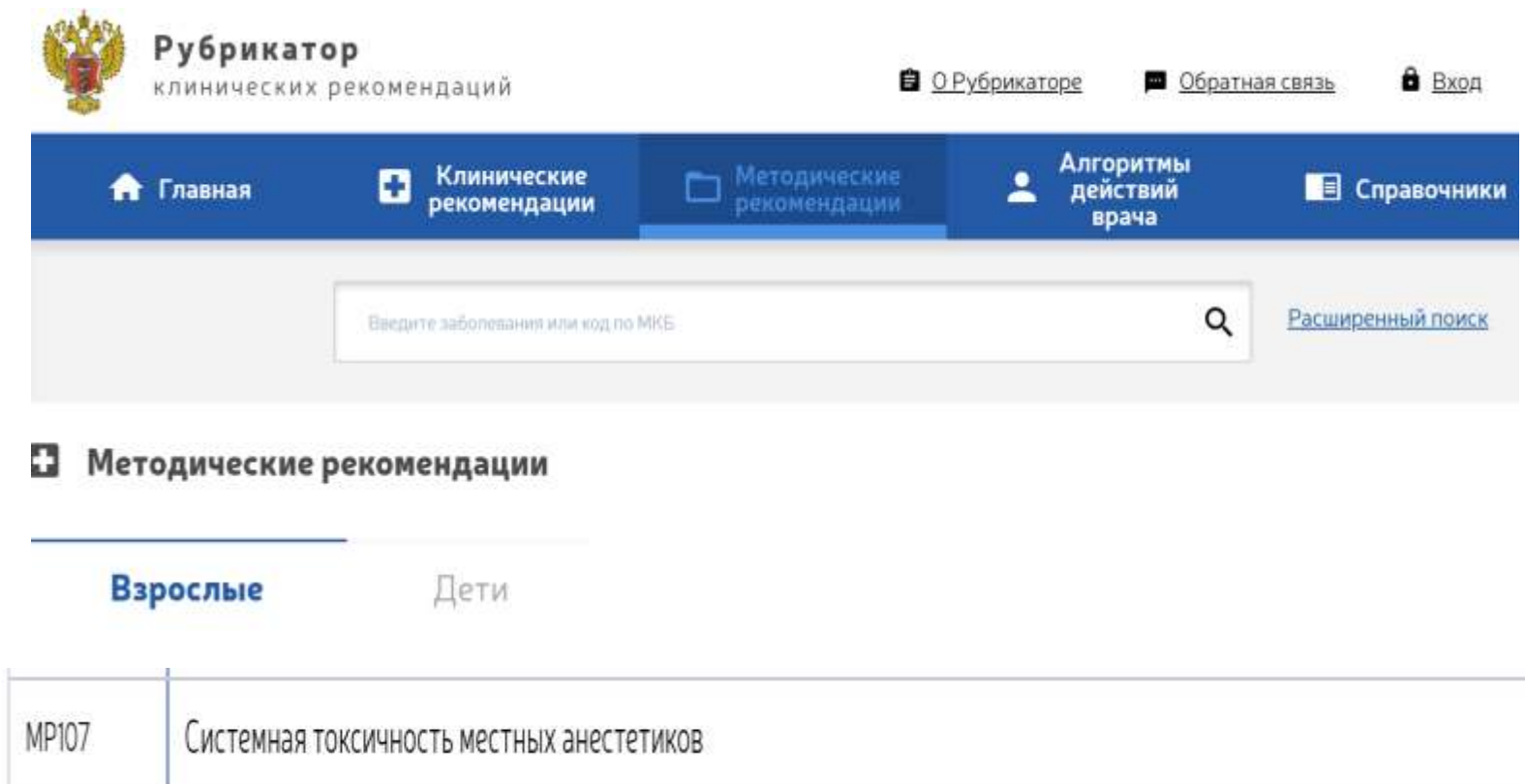
Litz <i>et al.</i> , 2008 ³³	300 mg mepivacaine, 100 mg prilocaine, infraclavicular brachial plexus block	91 M, 56 kg	Agitation and dizziness, Supraventricular extrasystoles/bigeminy	2 boluses 1 mL/kg over 3 min, infusion of 100 mL at 0.25 mL/kg/min	Nil	Resolution of CNS symptoms over 5 min, resolution cardiac rhythm over 15 min	Mepivacaine 4.08, 2.30 and 1.73 µg/mL; prilocaine 0.92, 0.35 and 0.24 µg/mL at immed prior, 20 min after, 40 min after ILE
Whiteside, 2008 ³⁴	Bupivacaine, combined spinal/lumbar/sciatic nerve block (total dose 23 mg)	74 F	Seizures	100 mL bolus	Nil	Resolution of seizure 'almost immediately', regained consciousness within 4 min	No drug assay reported
Ludot <i>et al.</i> , 2008 ³⁵	Ropivacaine 75 mg, lignocaine 100 mg, lumbar plexus block	13 F, 55 kg	Haemodynamically stable ventricular tachycardia under GA	150 mL (medialipide) over 3 min	Nil	Resolution of arrhythmia over 2 min Levels of drug consistent with LA tox diagnosis	Ropivacaine 872 and 494 ng/mL; lidocaine 648 and 360 ng/mL at toxicity and 180 min
Espinet and Emmerton, 2009 ³⁶	100 mg lignocaine, 100 mg bupivacaine (with adrenaline) injected into gastrocnemius/soleus for chronic pain	36 M	Neuro tox without seizure – perioral tingling, diplopia, dizziness Tachycardia, QRS ST segment changes, hypertension	100 mL boluses × 2, 100 mL infusion over 1 h	Nil	Rapid recovery (within 1 min) of neuro symptoms, Tachycardia resolved rapidly, ECG changes not present when checked later	No drug assay reported
Markowitz and Neal, 2009 ³⁷	Bupivacaine 100 mg, fem u block	17 M, 61 kg	Seizures, ventricular fibrillation	500 mL infused 'significant amount' before defibrillation	Midazolam CPR/intubation/ventilation	SR post-shock, BP 180/80 No neurologic or cardiovascular sequelae	No drug assay reported
Marwick <i>et al.</i> , 2009 ³⁸	Bupivacaine 110 mg, brachial block	33 M	Seizures and asystole	150 mL bolus then 350 mL over 30 min	CPR immediate, Adrenaline straight after lipid, before ROSC	NC tachy 3 min after lipid, Recurrence tox at 40 min post-lipid with runs VT – no lipid in hospital, Rx amiodarone	No drug assay reported
Sonsino and Fischler, 2009 ³⁹	150 mg ropivacaine infraclavicular brachial plexus block	92 F	Seizures, asystole	50 mL 'over a few seconds'	Propofol 30 mg (seizure) Intubation/ventilation Adrenaline 0.3 mg (pre-lipid)	Cardioresp activity with sinus rhythm at end of lipid injection, Nil pressor requirement post-resuscitation, Extubated 3 h post, neurologically intact	No drug assay reported

Интенсивная терапия системной интоксикации местными анестетиками

Сроки начала инфузии липидов

- Последние публикации свидетельствуют в пользу раннего применения при первых признаках аритмий, судорогах, быстром прогрессировании симптомов.

Системная токсичность местных анестетиков



Рубрикатор
клинических рекомендаций

[О Рубрикаторе](#) [Обратная связь](#) [Вход](#)

[Главная](#) [Клинические рекомендации](#) [Методические рекомендации](#) [Алгоритмы действий врача](#) [Справочники](#)

Введите заболевания или код по МКБ [Расширенный поиск](#)

Методические рекомендации

Взрослые Дети

MP107	Системная токсичность местных анестетиков
-------	---

Ссылка на MP107 Системная токсичность местных анестетиков

<http://democenter.nitrosbase.com/clinrecalg5/Files/recomend/MP107.PDF>



1. Распознавание токсической реакции Возбуждение или внезапное угнетение сознания с развитием тонико-клонических судорог или без. Сердечно-сосудистая недостаточность. Гипотензия. Нарушения ритма сердца: тахикардия; брадикардия, вплоть до асистолии. Помните: развитие токсической реакции может быть отсрочено.	
2. Неотложные мероприятия При признаках токсичности: • Прекратите введение местного анестетика! • Позовите помощь. • Обеспечивайте проходимость дыхательных путей, если необходимо, интубируйте пациента. • Обеспечьте 100% кислород и адекватную вентиляцию легких • Проверьте и обеспечьте внутривенный доступ. • Устраните судорожную активность путем введения бензодиазепинов (мидазолам 0,05-0,1 мг/кг); тиопентал натрия или пропофол использовать только в случае недоступности бензодиазепинов.	
3. Интенсивная терапия	
При остановке кровообращения Начните СЛР в соответствии со стандартными протоколами. Проводите терапию нарушений ритма с использованием стандартных протоколов, помня о том, что аритмия может быть рефрактерной к терапии. ВВЕДИТЕ ВНУТРИВЕННО ЖИРОВУЮ ЭМУЛЬСИЮ по протоколу «липидного спасения». Продолжайте СЛР во время введения эмульсии. Помните: при остановке кровообращения вследствие токсичности. МА восстановление сердечной деятельности может занять более одного часа!	Нет признаков остановки кровообращения Проводите стандартные мероприятия, направленные на устранение: гипотензии, брадикардии, тахикардии, судорог. РАССМОТРИТЕ НЕОБХОДИМОСТЬ ВВЕДЕНИЯ ЖИРОВОЙ ЭМУЛЬСИИ
Протокол введения 20% жировой эмульсии («липидное спасение»)	
Масса тела более 70 кг Болюсное введение 100 мл 20%-й жировой эмульсии быстро в течение 2–3 минут Инфузия жировой эмульсии 200–250 мл в течение 15–20 минут	Масса тела менее 70 кг Болюсное введение 20%-й жировой эмульсии в дозе 1,5 мл/кг быстро в течение 2–3 минут Инфузия жировой эмульсии ~ 0,25 мл/кг/мин (из расчета на идеальную массу тела)
Если сохраняется нестабильное состояние пациента: Повторное введение 1–2 болюсов в прежней дозе и удвоение скорости инфузии	
Максимальная рекомендуемая доза 20 % липидной эмульсии - 12 мл/кг.	
Продолжать непрерывную внутривенную инфузию липидной эмульсии до полной стабилизации гемодинамики и в течение 10 минут после достижения стабильности кровообращения.	
4. Примечания	
Пропофол не может заменить 20% жировую эмульсию! Первый внутривенный болюс эпинефрина должен быть ограничен ≤ 1 мкг/кг Электроимпульсную терапию проводите только при фибрилляции. ИЗБЕГАЙТЕ использования вазопрессина, блокаторов кальциевых каналов, бета-блокаторов. Лидокаин не должен использоваться в качестве антиаритмического препарата! Длительность наблюдения после успешной терапии системной токсичности - не менее 6 часов.	
Зарегистрируйте случай системной токсичности местными анестетиками на сайте www.usfar.ru	

Local anesthetic toxicity: Who is ready for lipid resuscitation? A survey of German Hospitals.

[Rosenthal G](#)¹, [Wetsch WA](#)¹, [Neumann T](#)¹, [Padosch SA](#)¹, [Böttiger BW](#)¹, [Marcus HE](#)^{2,3}.

Аудит 1305 больниц. (ответы от n = 509 (39%) больниц)

В 338 (66%) больницах липидные эмульсии легко доступны.

Из всех ответивших больниц 287 (56%) внедрили протоколы липидного из-за развития токсических реакций на местные анестетики, а 196 (39%) из-за существующих рекомендаций.

В 28 (6%) больницах местная анестезирующая токсичность уже вызвала остановку сердца с последующей сердечно-легочной реанимацией, по меньшей мере, у одного пациента.

В 132 (26%) больницах при системной токсичности использовали введение липидных эмульсий.

128 (96%) больниц утверждают, что этот терапевтический подход был успешным.

Лечение липидными эмульсиями проводилось часто после продромальных симптомов 83 (63%).

Спасибо за внимание!

МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ

Военно-медицинская академия им С.М. Кирова
Профессор кафедры военной анестезиологии и
реаниматологии

д. м. н. Лахин Роман Евгеньевич

тел. +7-911-7377111

doctor-lahin@yandex.ru