

Министерство здравоохранения Республики Беларусь
Белорусская медицинская академия
последипломного образования
Кафедра скорой медицинской помощи и медицины катастроф

**Неотложные мероприятия при побочных эффектах
местных анестетиков**

учебно-методическое пособие

Минск БелМАПО
2013

УДК 615. 211: 616 – 08 – 031.84 – 06 – 039.74(075.9)

ББК 53 5_я73

Н 52

Рекомендовано в качестве учебно-методического пособия УМС
Белорусской медицинской академии последипломного образования
Протокол № 6 от 17.09.2013

Авторы:

к.м.н., доцент кафедры скорой медицинской помощи и медицины катастроф
БелМАПО Грачев С.Ю.

к.м.н., доцент зав. кафедрой скорой медицинской помощи и медицины
катастроф БелМАПО Новикова Н.П.

ассистент кафедры скорой медицинской помощи и медицины катастроф
БелМАПО Суковатых А.Л.

ассистент кафедры скорой медицинской помощи и медицины катастроф
БелМАПО Куриленко Е.Х.

Рецензенты:

доцент каф. анестезиологии и реаниматологии БГМУ, к.м.н. Кулагин А.Е.;
3-я кафедра внутренних болезней БГМУ

Н 52

Неотложные мероприятия при побочных эффектах местных
анестетиков: учеб.-метод. пособие /С.Ю. Грачев [и др.] – Минск:
БелМАПО, 2013.- 25 с.

ISBN 978-985-499-681-3

В учебно-методическом пособии изложены данные о фармакологических свойствах местных анестетиков, возможных осложнениях при их применении, а также неотложных мероприятиях на догоспитальном и госпитальном этапах при анафилактическом шоке и интоксикации местными анестетиками.

Учебно-методическое пособие предназначено для курса повышения квалификации врачей скорой помощи, стоматологов, хирургов амбулаторных учреждений, а также врачей анестезиологов-реаниматологов.

УДК 615. 211: 616 – 08 – 031.84 – 06 – 039.74(075.9)

ББК 53 5_я73

ISBN978-985-499-681-3

© Грачев С.Ю., [и др.], 2013

© Оформление БелМАПО, 2013

СОДЕРЖАНИЕ

	Стр.
Введение.....	4
Механизм действия и фармакология местных анестетиков	5
Характеристика отдельных препаратов	11
Возможные осложнения при применении местных анестетиков	13
Неотложные мероприятия при анафилактическом шоке	15
Неотложные мероприятия при интоксикации местными анестетиками	16
Заключение.....	20
Приложение	21
Список сокращений.....	23
Литература.....	24

Введение

Прогресс современного амбулаторного обезболивания во многом обусловлен совершенствованием регионарной анестезии и применением современных как коротко, так и длительно действующих местных анестетиков (МА). Несмотря на совершенствование формулы МА, при их использовании сохраняется опасность развития токсических реакций. Высокая концентрация МА в крови может привести к разнообразному спектру неврологических и кардиологических проявлений с опасными для жизни исходами.

Частота клинически значимых токсических реакций на МА колеблется в пределах 20-75 случаев на 10000 блокад периферических нервов и 4 – 8 на 10000 эпидуральных анестезий (Mulroy M.F., 2002).

Блокады нервов и их сплетений лишены недостатков общей анестезии, но в отличие от наркозов действительно бывают «малыми» и «большими». Анестезия одного пальца менее опасна, так как требует всего нескольких миллилитров анестетика, чем анестезия всей конечности на порядок большей дозой (десятки миллилитров). Поэтому самой большой опасностью самой безопасной анестезии остается интоксикация местным анестетиком: либо мгновенная (при внутрисосудистом введении), либо отсроченная (вследствие диффузии в сосуды).

Второй потенциальной опасностью применения местных анестетиков считаются аллергические реакции, вплоть до развития анафилактического шока. При сравнении отечественных и зарубежных публикаций на эту тему создается впечатление, что страны СНГ — чемпионы мира по аллергии на местные анестетики, особенно на лидокаин. Наших стоматологов учат быть готовыми к лечению анафилактического шока в поликлинике, обязывают проводить кожные тесты на местные анестетики всем больным поголовно.

Необходимо отметить, что антитела могут образовываться на гаптеноподобные вещества, которые местные анестетики, в частности, эстерной группы, образуют, соединяясь с белками кожи. Внутрικοжная проба на новокаин, которая рекомендуется еще инструкцией МЗ СССР, практически не информативна, так как методика рассчитана на вещества, обладающие антигенными свойствами. Более того, по вышеописанной причине она, скорее всего, вредна [5]. Обычные кожные тесты диагностически ценны при контактном дерматите, но при других аллергических заболеваниях они не информативны, небезопасны и могут спровоцировать анафилактический шок.

В 1990-х годах был отмечен целый ряд тяжелых осложнений в стоматологических кабинетах, когда стоматологи начали применять лидокаин, выпускаемый в почти неразличимых ампулах принципиально различной концентрации: 2% (как раз для обезболивания в стоматологии) и 10% (для кардиологов, которые разводят его во флаконе и вводят медленно капельно). Как только стоматологи отказались от ампулированного

лидокаина в пользу готовых карпул (с ними ошибки в дозах невозможны), катастрофы прекратились. Путаница с дозировкой препарата крайне опасна. Описан случай смерти от 10% спрея лидокаина, разбрызганного по слизистой рта плачущего ребенка, — при вдыхании аэрозоля абсорбция со слизистой дыхательных путей фармакокинетически почти равна внутривенному введению.

Однако в многочисленных публикациях фатальное падение показателей гемодинамики, вплоть до остановки сердца и гибели пациента, при использовании периферических блокад продолжают связывать с анафилактическими реакциями на местные анестетики. Во Франции сеть GERAP (Группа изучения перинаркозных анафилактоидных реакций), включающая 38 аллерго-анестезиологических клиник [10], зарегистрировала за два года 477 случаев интранаркозной анафилаксии — от легких кожных проявлений до ком и остановок сердца, в том числе со смертельным исходом. Из них большинство (336, то есть 69 %) было вызвано миорелаксантами (рокуроний, сукцинилхолин и др.), 59 (12 %) — латексом, 39 (8 %) — антибиотиками, 18 (4 %) — гипнотиками (пропофол, тиопентал, мидазолам), 13 (3 %) — опиоидами (фентанил, суфентанил, морфин) и только 1 — местным анестетиком (бупивакаин).

Таким образом, при местной анестезии следует опасаться не казуистических случаев аллергии, с анафилактическим шоком включительно, а, прежде всего, интоксикации. Особенно это касается введения больших объемов местных анестетиков высокой концентрации при эпидуральной (риск интоксикации порядка 1 : 10 000) и проводниковой (риск порядка 1 : 1000) анестезии [5].

В настоящем пособии нами будут рассмотрены механизмы действия местных анестетиков, их фармакология, возможные осложнения - анафилактический шок и токсическое действие, а также неотложные мероприятия при их возникновении. Пособие адресовано в основном врачам, работающим на догоспитальном этапе — врачам скорой помощи, стоматологам, хирургам амбулаторных учреждений, а также врачам анестезиологам-реаниматологам.

Механизм действия местных анестетиков

Проведение импульса по нервному волокну вызывает изменение электрического потенциала (градиента) в клеточной мембране. Это происходит благодаря перемещению ионов натрия и калия через мембрану нервного волокна. Стимул, способный снизить мембранный потенциал от – 90 mV до приблизительно -60 mV (т.н. пороговый потенциал) вызывает быструю спонтанную фазу деполяризации. Деполяризация одного сегмента немиелизированного нервного волокна распространяется на соседние сегменты вследствие разницы потенциалов между деполяризованной и поляризованной зонами. В данном случае потенциал действия, вызванный стимулом, возникшем в одном участке волокна, распространяется на всю его

длину. В миелинизированном нервном волокне импульс “перепрыгивает” с одного пучка на другой (скачкообразное проведение).

Реполяризация - возвращает мембранный потенциал к исходному потенциалу покоя. Депольаризация – вызывается внутренним переходом ионов натрия из внеклеточного во внутриклеточное пространство по специальным натриевым каналам, находящимся в мембране. Перезход ионов калия из внутриклеточного во внеклеточное пространство вызывает реполяризацию. В завершении потенциала действия ионное равновесие восстанавливается путем активации мембранного натрий-калиевого насоса.

Местные анестетики препятствуют депольаризации мембраны нерва путем блокирования перемещения ионов натрия, преимущественно блокируя натриевые каналы и почти не оказывая влияния на калиевые каналы. Таким образом, точка приложения и способ действия местных анестетиков – натриевые каналы и их блокирование. Например, лидокаин проникает через липопротеидную клеточную оболочку, достигает аксоплазмы, затем проникает в натриевые каналы, где взаимодействует со специфическими рецепторами.

Натриевые каналы пребывают в трех видах: закрытом, открытом и неактивном. В покое каналы закрыты таким образом, что ни ионы натрия, ни местный анестетик не могут в них проникнуть. Стимуляция нерва открывает каналы, позволяя ионам натрия проникать через них внутрь. С завершением фазы депольаризации каналы проходят через неактивное состояние, а затем вновь закрываются. С увеличением частоты стимуляции натриевые каналы пребывают открытыми более длительное время, поэтому местный анестетик имеет большие возможности проникнуть через них в аксоплазму. Диффузия местного анестетика через нервную оболочку и мембрану к точке его приложения – важный аспект в понимании сути нервного блока. Этот процесс зависит от степени ионизации лекарственных средств. В растворе местные анестетики находятся в виде нейтральных молекул и положительно заряженных катионов. Соотношение их между собой зависит от pH раствора. Если pH снижается, соотношение меняется в пользу катионов и образования положительно ионизированных соединений из нейтральных молекул. Если pH растет, то происходит обратный процесс.

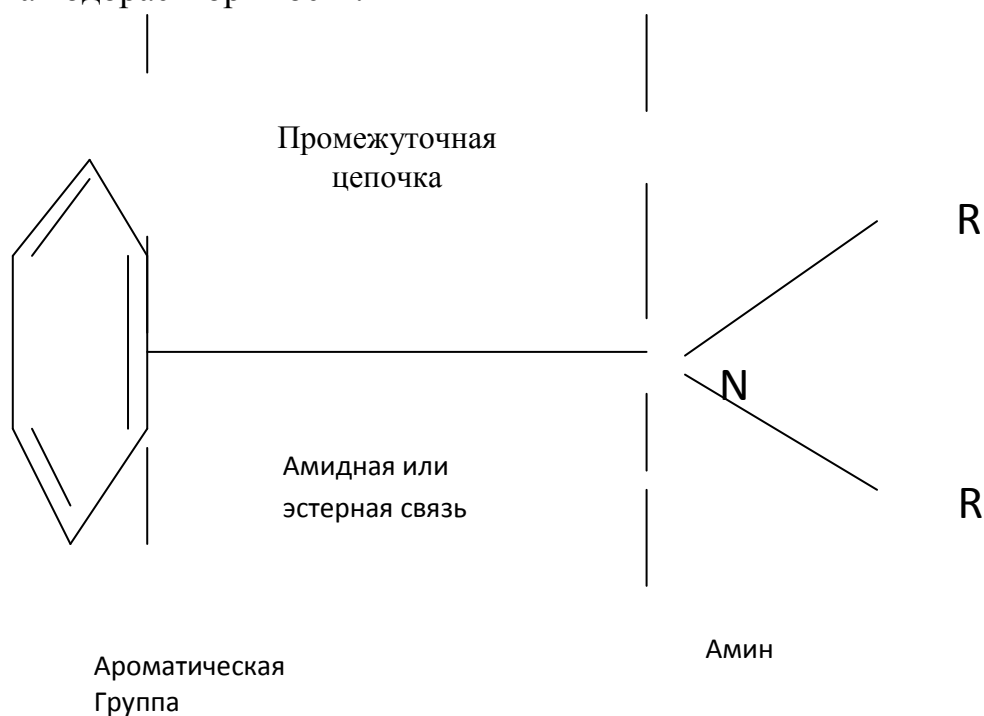
И нейтральные, и положительно заряженные молекулы играют большую роль в развитии блока. Именно нейтральная, а не заряженная форма, проникает оболочку нерва и мембрану в аксоплазму клетки. В аксоплазме же образуется другое соотношение – катионная форма проникает в натриевые каналы и взаимодействует с рецептором, прекращая перемещение ионов натрия. Несмотря на то, что катионы имеют большое значение в достижении блока, нейтральные молекулы также способствуют его развитию.

Таким образом, процессы развития нервного блока под воздействием местного анестетика, можно представить следующим образом:

1. Диффузия нейтральных молекул через оболочку нерва и мембрану в аксоплазму.
2. Изменение соотношения между нейтральной и катионной формами в аксоплазме.
3. Проникновение катионов в натриевые каналы и взаимодействие их с рецепторами.
4. Блокада натриевых каналов.
5. Ингибирование перемещения ионов натрия.
6. Снижение уровня деполяризации и потенциала действия.
7. Невозможность достижения порогового потенциала.
8. Отсутствие распространения потенциала действия.
9. Достижение периферического блока.

Фармакология местных анестетиков

Химическое строение местных анестетиков – это ароматическая группа, соединенная с аминной группой промежуточной цепочкой. Ароматическое окончание определяет жирорастворимость, а аминное влияет на водорастворимость.



Существует две группы местных анестетиков – амино-эфир (эстеры) и амино-амиды. К группе эфиров относятся новокаин (прокаин), хлорпрокаин, тетракаин. К группе амидов – лидокаин, мепивакаин, прилокаин, бупивакаин, этидокаин. Данные группы отличаются по:

1. Способу метаболизма в организме.
2. Химической стабильности растворов.
3. Потенциальной аллергенности.

Так, эфиры гидролизуются псевдохолинэстеразой плазмы, а амиды разрушаются ферментами печени. Эфиры нестабильны в растворах, а амиды более устойчивы. Продуктом гидролиза эфиров является

парааминобензойная кислота, которая способна вызывать аллергические реакции. Амиды практически не вызывают аллергические реакции. Химические различия внутри гомологичных групп местных анестетиков вызывают значительные изменения их физико-химических свойств. А именно растворимости в жирах, способности связываться с белками, что изменяет их анестетические свойства. Например, добавление бутиловой группы к ароматическому кольцу в случае эфиров приводит к получению из молекулы прокаина (новокаина) нового вещества – тетракаина, у которого выше растворимость в жирах и связь с белками, а значит и анестетическая сила и продолжительность действия.

В группе амидов присоединение бутиловой группы к метиловой аминного остатка мепивакаина превращает последний в бупивакаин. Аналогично, присоединение пропиловой группы к этиловой группе аминного остатка лидокаина и добавление этиловой группы к карбоновой в промежуточной цепи позволяет получить этидокаин. Бупивакаин и этидокаин обладают большой растворимостью в жирах, большим сродством к белкам и поэтому большей силой и длительностью действия.

Анестетическое действие препарата зависит от:

1. Растворимости его в жирах
2. Степени связывания с белками
3. pK_a
4. Выраженности вазодилатирующего действия препарата.

Растворимость в жирах. Жирорастворимость играет важную роль в определении силы анестетика (чем выше растворимость, тем выраженнее анестетические свойства). Новокаин – самый слабый анестетик, его коэффициент распределения октанол/буфер составляет 81. Этот же коэффициент у бупивакаина, тетракаина и этидокаина очень высок – от 2565 до 4900. Поэтому данные анестетики являются более мощными и вызывают блокаду нерва в гораздо меньших концентрациях. Взаимосвязь жирорастворимости и силы анестетического действия объясняется тем, что мембрана нервного волокна на 90% состоит из липопротеинов.

Степень связывания с белками. Способность связываться с белками определяет длительность действия местного анестетика. Анестетики короткого действия (новокаин) плохо связываются с белками, в то время как бупивакаин, тетракаин и этидокаин хорошо связываются с белками и поэтому обладают более длительным действием. Зависимость между продолжительностью действия и сродством местного анестетика к белкам также находит объяснение в особенностях строения мембраны нервного волокна, которая на 10% состоит из белка. Поэтому вещества, имеющие более тесное сродство с протеинами, обладают большей продолжительностью действия.

pK_a - это значение pH химического соединения, при котором концентрация ионизированной и неионизированной форм одинакова.

Поскольку неионизированная форма проникает через оболочку нервного волокна, начало анестезии зависит от концентрации неионизированной формы препарата. Процентное содержание местного анестетика в неионизированной форме вводимого в ткани с рН 7,4 обратно пропорционально рКа этого анестетика. Например, у лидокаина с рКа 7,78 при введении в ткани с рН 7,4 - 65% ионизированных и 35% неионизированных молекул. У тетракаина с рКа 8,4 – 95% ионизированных и 5% неионизированных молекул при рН 7,4. Экспериментально доказано, что лекарства (например, лидокаин), у которых рКа ближе к рН тканей – т.е. к 7,4, имеют более быстрое начало действия, чем те, у которых рН выше (например, тетракаин).

Вазодилатирующее действие. Вазодилатирующее действие местного анестетика также влияет на силу и продолжительность его действия (в меньшей степени это касается спинномозговой анестезии). Степень и продолжительность нервной блокады зависит от количества местного анестетика, диффундирующего через мембрану к рецепторам. После инъекции определенное количество фарм. вещества проникает в нервные волокна, но некоторое его количество абсорбируется в сосудистую систему. Это количество зависит в основном от кровотока в районе инъекции. Кроме кокаина, все местные анестетики вызывают вазодилатацию, хотя этот эффект различен для разных препаратов. В эксперименте *in vitro* показано, что анестетическая сила лидокаина значительно больше таковой у мепивакаина, хотя продолжительность действия обоих препаратов одинакова. *In vivo* мепивакаин равен по силе действия лидокаину, но продолжительность его действия существенно выше. Эти различия объясняются тем, что у лидокаина большее сосудорасширяющее действие *in vivo* и он в большей степени абсорбируется в сосудистое русло, значит, меньшая его часть способна вызывать нервный блок. При спинномозговой анестезии способность препаратов проникать в сосудистое русло, как уже указывалось, имеет меньшее значение.

В зависимости от анестетической силы и продолжительности действия, местные анестетики **можно разделить на три категории:**

1. Вещества с низкой анестетической силой и короткой продолжительностью действия (прокаин, хлорпрокаин).
2. Вещества со средней анестетической силой и короткой продолжительностью действия (лидокаин, прилокаин, мепивакаин).
3. Вещества с большой анестетической силой и продолжительностью действия (тетракаин, бупивакаин, этидокаин).

Проникновение через плацентарный барьер. Местные анестетики легко проникают через плаценту. Фетальные плазменные протеины могут связывать некоторые препараты в меньшей степени, чем материнские протеины, так что плазменная концентрация будет ниже у плода. Считается, что такие препараты безопасны для плода. Однако количество свободного

препарата по обе стороны плаценты одинаково, в результате чего тканевая концентрация у матери и плода имеет более близкие значения, чем плазменная концентрация. Печень плода медленнее метаболизирует препараты, однако, большинство авторов сходятся во мнении, что воздействие местных анестетиков на организм плода незначительно.

Предотвращение интоксикации. Не допускать случайного внутрисосудистого введения. Тщательное аспирационное тестирование жизненно необходимо и должно повторяться каждый раз, когда перемещается игла. В случае катетеризационного метода, отрицательный результат теста не является абсолютной гарантией безопасности. Рекомендуется в таких случаях начинать с инъекции 2-3 мл. анестетика с адреналином в разведении 1: 200 000. Если через 1-2 мин. после введения наблюдается учащение ЧСС, можно думать в внутрисосудистом введении препарата. Альтернативой является повторная аспирационная проба после введения каждые 10мл. препарата, его медленное введение. В случае подозрения на интоксикацию введение местного анестетика прекращается. Особенно внимательным необходимо быть при проведении блока в области головы и шеи, т.к. очень небольшие дозы могут вызвать серьезную реакцию в случае инъекции препарата в сонную или вертебральную артерию. Во избежание передозировок внимательно изучить инструкцию на каждый препарат.

Если используется одинаковая общая доза, то изменение концентрации препарата не влияет на токсический эффект. У взрослых масса тела плохо коррелирует с риском интоксикации, поэтому лучше изменить дозу на основании оценки общего состояния пациента.

Аллергические реакции. Присущи в основном группе эфиров. Парааминобензойная кислота, которая образуется при их гидролизе, является веществом, реализующим аллергическую реакцию. Последняя чаще проявляется в виде кожных высыпаний, анафилаксия бывает редко. Аллергия к амидам чрезвычайно редка. Большинство побочных реакций связано с системной интоксикацией, передозировкой, аллергической реакцией на присутствующий в растворе анестетика консервант.

Взаимодействие местных анестетиков с другими препаратами. Антихолинэстеразные средства, применяемые при лечении миастении, повышают токсичность эфирных препаратов. Это вполне объяснимо, т.к. эфирная группа местных анестетиков подвергается гидролизу плазменной холинэстеразой.

Глубокая седация антиконвульсантами, включая бензодиазепины, маскирует ранние признаки интоксикации, поэтому пациент может внезапно потерять сознание.

Дифференциальная блокада сенсорных и моторных волокон. Крупные волокна чувствительнее меньших, но они более миелинизированы. Миелиновое покрытие представляет значительное препятствие для диффузии

местного анестетика. Это означает, что мелкие немиелинизированные волокна быстрее блокируются большинством местных анестетиков. Различие в скорости блокады можно использовать клинически с целью получения аналгезии с относительно слабой моторной блокадой, поскольку скелетные мышцы иннервируются более крупными и сильно миелинизированными волокнами. Таким образом, при применении растворов слабой концентрации (например, 0,125% р-ра бупивакаина) можно добиться почти исключительно сенсорного блока. Новый препарат ропивакаин вызывает еще большее разделение сенсорной и моторной блокады. Он в настоящее время является препаратом выбора при проведении эпидуральной аналгезии в акушерстве и в послеоперационном периоде.

Клинические факторы влияющие на профиль препарата.

1. Повышение дозы ускоряет начало и увеличивает продолжительность действия препарата. Повышения дозы можно достигнуть либо увеличивая концентрацию, либо объем вводимого препарата. Согласно клиническому опыту более эффективно увеличение объема.

2. Место инъекции влияет на скорость появления эффекта и длительность последнего. Наименьшая скорость проявления блокады наблюдается при блоке плечевого сплетения.

3. Беременность и возраст повышают сегментарное распространение анестетика при эпидуральной анестезии. Для многих блоков у молодых, здоровых и высоких пациентов требуется большее количество препарата. То же можно сказать об алкоголиках, тучных и эмоционально лабильных пациентах.

Характеристика отдельных препаратов

Новокаин (прокаин) – относится к группе эфиров, разрушается псевдохолинэстеразой крови. Продукт гидролиза – парааминобензойная кислота, которая вызывает аллергические реакции, ингибирует действие сульфаниламидов и ряда антибиотиков.

Дикаин – также относится к группе эфиров. Обладает выраженным анальгетическим действием, сочетающимся с мышечной релаксацией. Имеет большой скрытый период действия, поэтому может комбинироваться с другими препаратами. Однако необходимо помнить, что такие комбинации на 30 –40 % сокращают продолжительность действия дикаина. Это объясняется тем, что дикаин в слабых разведениях почти не оказывает сосудорасширяющего действия, которое характерно для других анестетиков. Разрушается в печени. Максимально допустимая доза –2,5 мг/кг, для проводниковой анестезии допустимо использовать в концентрации не выше 0,25% раствора. Эпидурально используется 1% раствор в количестве 8-10 мл. Для спинномозговой анестезии – не более 1.5-2.0 мл 0,5% р-ра.

Ксикаин (лидокаин) – относится к группе амидов. Обладает коротким скрытым периодом, хорошей проницаемостью и большой

продолжительностью и глубиной анестезии. Метаболизируется в печени, 17% выводится в неизменном виде -с мочой 10% и с желчью 7%.

Тримекаин – приблизительно аналогичен лидокаину, но несколько уступает ему по проникающей способности, силе и продолжительности действия.

Прилокаин (ксилонест) – обладает очень низкой токсичностью (ниже, чем у новокаина). Не уступает лидокаину по силе и продолжительности действия. Низкий вазодилирующий эффект. Хорошо проникает в нервную ткань, что обеспечивает высокую эффективность блокады. В процессе биотрансформации образуется метаболит – ортотолуидин, который в больших дозах может вызывать метгемоглобинемию. Клинически значимая метгемоглобинемия развивается при введении ксилонеста в дозе 900мг. и более. Однако такую возможность необходимо принимать во внимание, особенно у пациентов с анемией и нарушением кровообращения. Разрушается препарат в печени очень быстро, поэтому токсические проявления преходящи и, как правило, не требуют дополнительной терапии.

Мепивакаин (скандикаин) - в отличие от других анестетиков не вызывает расширения сосудов, поэтому медленно адсорбируется и даже без добавления адреналина продолжительность действия у него больше, чем у лидокаина. Но мепивакаин медленно инактивируется. Поэтому применять его необходимо осторожно, избегая передозировок. Рекомендуются дозы: блокада плечевого сплетения – до 30 мл. 1% р-ра, эпидуральная анестезия – 10–15 мл. 2% р-ра.

Бупивакаин (маркаин, карбостезин)- обладает самой большой продолжительностью действия –до 15-16 часов. Однако и самое выраженное токсическое действие на миокард – аритмии, брадикардия, остановка сердца). При эпидуральной анестезии 0,25% р-ром может быть достигнута аналгезия без двигательного блока (широко используется в акушерстве). Для получения релаксации и моторного блока эпидурально используется 0,5% р-р в количестве 15-20 мл. При спинномозговой анестезии используется не более 3-4 мл. 0,5% р-ра. Для блокады плечевого сплетения рекомендуется введение 30-35 мл. 0,25% р-ра или 50-60 мл. 0,25% р-ра.

Этидокаин (дуранест) - используется для проводниковой анестезии в виде 0,25–0,5% р-ра в количестве 30–60 мл. Обеспечивает анестезию на 10–13 часов. Эпидурально применяется в виде 1% р-ра по 15-20 мл. Анестезия продолжается до 6 часов. Этидокаин является амидным дериватом лидокаина. Обладает более выраженным влиянием на моторные, а не на сенсорные нервы.

Ропивакаин - препарат длительного действия, токсичность ниже, чем у бупивакаина. По химической структуре – бупивакаин, только бутиловая группа, присоединенная к амину у бупивакаина, замещена на пропиловую. Несколько ниже сила и короче продолжительность действия по сравнению с бупивакаином. В эквивалентных концентрациях, с меньшей вероятностью может стать причиной сосудистого коллапса и аритмий, чем

бупивакаин. В случае развития кардиотоксического эффекта, более вероятно успешное восстановление сердечной деятельности.

Хлорпрокаин – новокаин с присоединенным к нему ионом хлора. В 4 раза быстрее гидролизует псевдохолинэстеразой, менее аллергогенен. Более быстрое начало действия, относительно низкая токсичность. Нельзя вводить интратекально из-за высокой токсичности консерванта.

Ультракаин Д-С – местноанестезирующее средство для проведения обезболивания в стоматологии. Это комбинированный препарат, содержащий сосудосуживающий компонент и местный анестетик. Предназначен для регионарной или инфильтрационной местной анестезии. Гидрохлорид атрокаина – амидный анестетик местного действия из группы тиaproфена. Гидрохлорид эpineфрина – сосудосуживающее вещество, которое предупреждает попадание атрокаина в кровь, уменьшая тем самым вероятность развития его побочных действий. Ультракаин Д-С начинает действовать уже через 1-3 минуты после введения (очень быстро). Хорошо переносится тканями, обладает надежным, выраженным, быстро наступающим анестезирующим действием. После введения значительный обезболивающий эффект сохраняется в течение не меньше, чем 45 минут. Поскольку Ультракаин обладает слабым сосудосуживающим эффектом и хорошо переносится тканями, он не задерживает процесс регенерации ран. Содержание эpineфрина гидрохлорида в препарате незначительно, что предупреждает возникновение повышения артериального давления или появление сердцебиения. Благодаря малому содержанию в препарате эpineфрина, Ультракаин Д-С не противопоказан для пациентов, относящихся к группе риска по изменению артериального давления. Аффиинность к белкам плазмы у артикаина – 95%. Не проходит сквозь плацентарный барьер, не попадает в грудное молоко. Элиминируется преимущественно почечной тканью (с мочой). Период полувыведения Ультракаина Д-С – около $25,3 \pm 3,3$ часов. Максимальное количество гидрохлорида артикаина для проведения 1 стоматологического вмешательства – 7 мг на 1 кг массы тела. Достаточно хорошо переносится доза до 500 мг артикаина (в перерасчете на количество инъекционного раствора – 12,5 мл). Важно не забывать проводить перед инъекцией Ультракаина Д-С пробную аспирацию, чтобы не ввести раствор внутрисосудисто.

Возможные осложнения при применении местных анестетиков

Как уже указывалось, потенциальными опасностями, связанными с введением местных анестетиков, являются анафилактический шок и системное токсическое действие. Если о проблеме анафилактического шока было посвящено множество публикаций, то токсическое действие местных анестетиков требует более детального рассмотрения. Тем более, что новые мощные анестетики одновременно являются и более токсичными.

Приход на наш рынок различных препаратов бупивакаина (анекаин, маркаин, букаин, омникаин, бупивакаин агетан и т.д.) вызвал естественный энтузиазм. При спинальной и эпидуральной анестезии бупивакаин отличается менее выраженными гипотензией и моторным блоком (последнее особенно ценится в акушерстве). Кроме того, он до сих пор широко используется в США для проводникового обезболивания, по продолжительности которого не имеет равных [7]. Но это — следствие длительной абсорбции к проводящим тканям — не только нервной, но и миокарда (который тоже является проводящей тканью). Поэтому при асистолии, вызванной бупивакаином, «запустить» сердце очень трудно, непосредственная летальность достигает 70 %, а половина выживших остаются инвалидами [2].

Еще одной особенностью бупивакаина является то, что кардиотоксичность может проявиться раньше судорог или вовсе без них. Поэтому коллапс нередко наступает без такого яркого предупреждения, как судороги (менее страшные, но более пугающие). Применяемый в развитых странах с 1964 года, бупивакаин стал излюбленным препаратом для региональной анестезии. В ходе клинических испытаний [14] у 12 из 11 080 пациентов отмечались тонико-клонические судороги. Лишь через 16 лет широкого клинического применения, после опубликования случая остановки сердца в 1979 году [6], обратили внимание на его потенциальную кардиотоксичность. Со временем публикации о смертельных осложнениях множились, что привело к разработке ропивакаина (наропин) и левовращающего изомера бупивакаина — левобупивакаина (кирокаин).

В настоящее время некоторые американские авторы считают применение старого рацемического (содержащего и лево-, и правовращающие молекулы) бупивакаина слишком опасным и называют его «ретро-бупивакаин» [9]. Но большинство американских анестезиологов при необходимости длительного обезболивания пользуются обычным, рацемическим, бупивакаином, так как и левобупивакаин, и ропивакаин намного дороже, а ропивакаин имеет меньшую продолжительность действия [7].

До недавнего времени минимальной внутривенной дозой бупивакаина, приводящей к значительной интоксикации у людей, считали 1,6 мг/кг [11]. Но в 2005 году в Техасе (США) произошла тяжелая интоксикация (с асистолией) после поясничной симпатической блокады еще меньшей дозой — 1,1 мг/кг (15 мл 0,5% бупивакаина, то есть 75 мг), без добавления адреналина, без аспирационной пробы [11]. Описан также случай тяжелой интоксикации (с потерей сознания, апноэ и брадиаритмией) после блокады плечевого сплетения 28 мл 0,25% бупивакаина (70 мг) с добавлением адреналина [4]. Характерной (и довольно обычной для бупивакаина) особенностью было то, что в техасском случае [11] судорог вовсе не было, а в других случаях [4] отмечалось лишь кратковременное подергивание циркуморальных мышц. В обоих случаях реакция на дозу, не достигающую

минимальной токсической внутривенной, может быть объяснена как сопутствующими соматическими заболеваниями, так и предрасполагающей ролью медикаментов, применявшихся для лечения этих заболеваний [11]. Не является исключением в плане развития токсических эффектов и широко применяемый в амбулаторной стоматологической практике ультракаин (артикаин).

Неотложные мероприятия при анафилактическом шоке

Развитие анафилактического шока обусловлено **иммунным ответом предварительно сенсибилизированного организма на повторное введение антигена**. В основе данного вида шока – нарушение тонуса сосудов с резким снижением ОПСС и развитием т.н. периферической «запруды» (т.е. депонированием ОЦК на периферии). Такие нарушения приводят к резкому снижению венозного возврата к правым отделам сердца, снижению ударного объема (УО) и сердечного выброса (СВ). Характерной клинической особенностью анафилактического шока является отсутствие фазы компенсации, поскольку генерализованная вазодилатация развивается очень быстро, что является, в свою очередь, причиной артериальной гипотензии и нарушения сознания.

Патогенез.

Схема развития сенсибилизации вследствие извращенной иммунологической реакции:

1. Ag + макрофаг → (IL₁) → Т-хелпер → (IL₄) → плазмочит → В-лимфоцит → IgE

Схема развития анафилактического шока при повторном введении антигена.

2. Ag (повторно) + IgE + базофил или тучная клетка → высвобождение БАВ

Дегрануляция тучных клеток приводит к высвобождению колоссального количества биологически активных веществ (БАВ), основным из которых является **гистамин**.

Эффекты, вызываемые гистамином:

- ◆ Генерализованная вазодилатация с резким снижением ОПСС
- ◆ Увеличение проницаемости эндотелия
- ◆ Развитие гиповолемии (относительной и абсолютной)
- ◆ Снижение венозного возврата
- ◆ Снижение СВ
- ◆ Гипотензия

Таким образом, развитие анафилактического шока обусловлено массивным выбросом гистамина из базофилов и тучных клеток. Можно сказать, что **анафилактический шок – это отравление эндогенным гистамином**.

Лечение анафилактического шока.

Прежде всего, следует помнить, что **прямым биологическим антагонистом гистамина является адреналин**. Поэтому в основе неотложных мероприятий при этом грозном осложнении лежит титрование адреналина. Можно предложить следующую схему интенсивной терапии анафилактического шока:

- 1. Ингаляция 100% кислорода, обеспечение проходимости дыхательных путей вплоть до интубации трахеи и проведения ИВЛ.**
- 2. Внутривенное введение адреналина в дозе 10 мкг/кг (1,0 мл 0,1% р-ра адреналина разводим до 10 мл. физ. р-ром и вводим из расчета 0,1 мл./кг массы тела). При неудачных попытках постановки периферического венозного катетера допустимо введение адреналина под язык или эндотрахеально. Подобные болюсные введения адреналина повторяются до стабилизации АД.**
- 3. Внутривенная инфузия кристаллоида (солевого раствора – р-ра Рингера, физиологического раствора).**
- 4. При наличии кожных проявлений – внутривенно болюсно антигистаминный препарат – дифенгидрамин (димедрол) в дозе 1 мг/кг. Эффективность оценивается по купированию кожных проявлений аллергии.**
- 5. Стероиды – метилпреднизолон – 10 мг/кг внутривенно болюсно. Помнить, что стероиды не играют роли в купировании шока. Вводится он для профилактики последующих аллергических реакций.**

Наряду с титрованием адреналина необходима быстрая ликвидация дефицита ОЦК путем внутривенной инфузии. Как правило – кристаллоида, лучше – Рингер-лактата, но вполне подходит и физиологический раствор. Обычная стартовая доза – болюс 20 мл/кг в течение 20 мин. **Необходимо помнить, что в основе успеха ИТ данного состояния не качество инфузионной среды, а быстрота действий и скорость введения.**

Результатом массивной инфузии кристаллоидов может быть гемодилюция, допустимым уровнем которой считается $Ht = 20\%$.

Клинические эффекты инфузии:

- 1. Увеличение венозного возврата**
- 2. Увеличение УО и СВ**
- 3. Увеличение контрактильности миокарда**
- 4. Снижение постнагрузки**

Неотложные мероприятия при интоксикации местными анестетиками

Довольно давно в эксперименте было выявлено, что инфузия пропофола повышает минимальную токсическую дозу внутривенного бупивакаина у крыс [16]. С учетом характерных для наркоза пропофолом артериальной гипотензии и брадикардии (вплоть до остановки сердца) не

стоит применять его для лечения судорог при интоксикации бупивакаином [21]. Но с учетом высокой липофильности бупивакаина, коррелирующей с его анестетической мощностью [8], 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 [23].

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 [22]. При этом инфузия липидной эмульсии ускоряла выход из тканей миокарда бупивакаина, меченного радиоактивным изотопом, что подтверждает гипотезу авторов о «липидном смыве» вследствие перехода бупивакаина из миокарда в эмульсию [22].

Зная о таких экспериментах, Мэг Розенблатт и ее коллеги-анестезиологи из Нью-Йорка [17] 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 [17].

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.

В 2008 году в апрельском номере американского журнала *Annals of Emergency Medicine* («Анналы неотложной медицины») обсуждалась возможность применения липидной эмульсии при отравлениях и другими липофильными медикаментами (верапамил, кломипрамин и проч.). Авторы описывают случай из собственной практики — безуспешную сердечную реанимацию в течение 70 минут у 17-летней пациентки, преднамеренно принявшей per os до 8 г бупропиона и 4 г ламотриджина. Внутривенно болюсно введено 100 мл 20% эмульсии, и через 1 минуту восстановился пульс. Авторы также полагают, что механизм действия внутривенной липидной эмульсии как антидота (ловушки) для липофильных ядов объясняется «липидным стоком» — расширением липидного компартмента плазмы [19].

После публикации сообщения о «липидном спасении» первого пациента, Дэниел Мур (Daniel C. Moore) признал полезность нового метода и

предложил дополнить выработанный им и его учениками и проверенный десятилетиями протокол [13]:

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» [13].

В каждом отделении, где практикуются методы региональной 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 внутривенных катетера большого диаметра (14–16 G).
5. 1 система для инфузии.
6. Копия протокола LipidRescue.

Протокол LipidRescue — «липидное спасение» [5] (перевод Михаила Дзядзько)

1. Ввести **внутривенно** 1,5 мл/кг 20% интралипида за 1 минуту (100 мл для взрослого с массой тела 70 кг или 50 мл для ребенка массой тела 35 кг).

2. Перейти на **непрерывную внутривенную инфузию** 20% интралипида со скоростью 0,25 мл/кг/минуту (практически струйное введение).

3. Продолжать **реанимационные мероприятия**, включая непрямой массаж сердца для обеспечения циркуляции интралипида в сосудистом русле.

4. Повторять болюсное введение интралипида согласно п. 1 каждые 3–5 минут в дозе до 3 мг/кг до полного восстановления сердечной деятельности.

5. Продолжать **непрерывную внутривенную инфузию** интралипида до полной стабилизации гемодинамики. В случае продолжающейся гипотензии увеличить скорость инфузии до 0,5 мл/кг/минуту.

6. Максимальная рекомендуемая доза 20% интралипида — 8 мл/кг.

Пример расчета дозы интралипида при весе больного 70 кг:

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

В анестезиологическом протоколе, принятом в США [15], сказано: «В настоящее время нет доказательств преимуществ одних липидных препаратов перед другими». В то же время, в рекомендациях Американской кардиологической ассоциации (American Heart Association), посвященных остановке сердца в особых ситуациях [20], указана эмульсия с длинноцепочечными триглицеридами, примером которой является Интралипид.

В пользу Интралипида говорили два соображения. Во-первых, отсутствие в его составе натрия олеата, теоретически способного вызвать острое повреждение легких после болюсного введения (впрочем, такое повреждение от доз, применяемых в клинике, пока что никем не доказано). Во-вторых, анестезиологи из Парижа [12] показали в эксперименте *in vitro*, что из буферированного солевого раствора (с натрия хлоридом, натрия фосфатом и кальция хлоридом) Интралипид экстрагирует местные анестетики лучше, чем Медиалипид (аналог Липофундина, содержащий пополам длинно и среднецепочечные триглицериды). Поэтому в большинстве зарубежных сообщений о «липидном спасении» говорится об Интралипиде: именно его держат на рабочих местах на случай интоксикации местным анестетиком.

Однако в февральском номере американского журнала *Anesthesiology* за 2012 год опубликована работа сотрудников кафедры лабораторной медицины (с участием профессора кафедры анестезиологии) из Сан-Франциско [18]. В отличие от предыдущих исследований экстракции липидами из буферированных растворов, эмульсия, содержащая по 50 % средне и длинноцепочечных триглицеридов (липофундин), экстрагировала местные анестетики (буптвাকাин, ропивакаин, мепивакаин) из человеческой сыворотки в большей степени, чем эмульсия, содержащая исключительно длинноцепочечные триглицериды (интралипид). Это ставит под вопрос последние рекомендации по сердечной реанимации при интоксикации местным анестетиком, в которых указаны длинноцепочечные триглицериды. Таким образом, Липофундин экстрагировал из сыворотки крови все три анестетика в полтора раза лучше, чем Интралипид.

Следовательно, если начинать инфузию жировой эмульсии при первых проявлениях интоксикации [1, 3], не дожидаясь остановки сердца, требующей болюсного введения, то более дешевый и доступный Липофундин лучше Интралипида.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение местной анестезии в амбулаторной практике в настоящее время широко распространено. Использование современных мощных местных анестетиков позволяет проводить малые хирургические вмешательства и стоматологические манипуляции без тревожащих пациента болевых ощущений. Однако нельзя забывать о потенциальных опасностях данного метода – анафилактическом шоке и системном токсическом действии препарата. Особое внимание необходимо уделить именно токсическим реакциям местных анестетиков. Как правило, в этих случаях имеет место превышение доз или случайное внутрисосудистое введение анестетика. Амбулаторные учреждения должны быть готовы к проведению неотложных мероприятий при развитии осложнений, связанных с использованием местных анестетиков. Это касается как обучению персонала (врачей и медицинских сестер поликлиник) неотложным мероприятиям, так и соответствующее оснащение хирургических и стоматологических кабинетов.

Особую роль в проведении адекватной терапии потенциально опасных для жизни осложнений местной анестезии играют сотрудники станций скорой медицинской помощи. Именно они чаще всего вызываются сотрудниками амбулаторных учреждений для оказания неотложной помощи пациентам с анафилактическим шоком и системной интоксикацией местными анестетиками. В связи с этим, персонал скорой помощи должен четко выполнять алгоритм действий, иметь соответствующее оборудование для поддержания проходимости дыхательных путей и ИВЛ, медикаменты для проведения реанимационных мероприятий, инфузионные среды. Исходя из современных рекомендаций, в оснащение реанимационной бригады, или БИТ, особенно если известно, что причиной вызова является патологическая реакция на местные анестетики, должна входить жировая эмульсия – липофундин.

ПРИЛОЖЕНИЕ

НЕКОТОРЫЕ ТЕРМИНЫ И ПОНЯТИЯ :

Относительная токсичность – отношение минимальной летальной дозы (МЛД) новокаина к МЛД другого препарата.

Относительная сила действия - отношение минимальной действующей дозы (МДД) новокаина к МДД другого препарата. Если относительная сила действия высока, а относительная токсичность низка, то пределы безопасности высокие.

Анестетический индекс – сравнение относительной токсичности и относительной силы препарата. С увеличением концентрации и количества местного анестетика его токсичность увеличивается не в арифметической, а в геометрической прогрессии.

ДОБАВКИ К РАСТВОРАМ МЕСТНЫХ АНЕСТЕТИКОВ:

Адреналин – как правило в дозе 1: 200 000, но не более 0,5 мг.

Углекислый газ – анестетики в виде карбонированной соли (CO_2 растворяется под давлением). Это приводит к снижению тканевого pH, равновесие смещается в сторону активных ионизированных форм препарата. Сокращается скрытый период, действие местного анестетика ограничивается областью распространения раствора. Таким образом, усиливается анагетический эффект, что позволяет снизить дозу препарата.

Витамин В1- усиливает действие местных анестетиков. Как правило, к раствору добавляют: бромистую соль -30-60 мг. (1 мл. 3% или 6% р-ра); хлористую соль –25-50 мг. (2,5 мл. %5 р-ра).

Коллоиды – на 10 –40 % увеличивают время анестезии. Малоприспособны для периферического нервного блока, т.к. не проникают через мембрану нервного волокна.

Смеси – широко распространена смесь лидокаина с бупивакаином. При этом значительно сокращается скрытый период, характерный для бупивакаина, т.е. укорачивается время наступления блока. Существующее мнение, что подобная смесь как бы снижает токсичность бупивакаина, спорно. Комбинация эстера с амидом может дать только повышение токсичности, так как амид замедляет гидролиз эстеров посредством ингибирования плазменной холинэстеразы.

**Основные характеристики анестетиков с добавлением адреналина
при проводниковом и эпидуральном обезболивании**

Препарат	Концентрация %		Макс.разовая доза, мг.		Сила действия	Токсичность	Скрытый период, мин.	Продолжит действия, часы
	Проводник.	Эпидуральн.	Обычная	Абсолют.				
Новокаин	1-2	2	800	1000	1	1	12 - 18	1-1,5
Ксикаин (ксилокаин лидокаин)	1	1-2	600	1000	4	1,1	5-8	2,5-4
Тримекаин	1-1,5	2-3	600	1000	1,8	1,1	7-9	2-2,5
Дикаин (тетракаин)	0,15-0,25	1	150*	200*	12	10	20-45	5,5-6,5
Прилокаин (цитанест, ксилонест)	1-2	1-2	900	1200	4	0,75	10-12	2-4
Мепивакаин (скандикаин ,карбокаин)	1-2	2-3	500	600	4	2	10-12	3-5
Бупивакаин (маркаин, карбостезин)	0,25 – 0,5	0,25 – 0,5	150	200	16	8	5-8	8-12
Этидокаин (дуранест)	0,25 – 0,5	1	450	500	16	6	6-9	8-12

* для эпидуральной анестезии обычная максимальная доза составляет 80 мг., абсолютная – 100мг.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АД – артериальное давление

АД_{ср} – среднее (перфузионное) артериальное давление

КОС – кислотно-основное состояние

МА – местная анестезия

МДД – минимальная действующая доза

МЛД – минимальная летальная доза

ОПСС – общее периферическое сосудистое сопротивление

ОЦК – объем циркулирующей крови

ПС – правило сотни

СВ – сердечный выброс

СЛР – сердечно-легочная реанимация

УО – ударный объем

ЧСС – частота сердечных сокращений

рКа - значение рН химического соединения, при котором
концентрация ионизированной и неионизированной форм
одинакова

Список литературы

1. Кучин Ю.Л., Пилипенко М.М., Налапко Ю.И., Крегг Р. Місцеві анестетики: механізм дії, токсичні реакції та їх профілактика // Український журнал екстремальної медицини ім. Г.О. Можасва.— 2011.— Т. 12, № 2. — С. 3347.
2. Рафмелл Д. П., Нил Д.Н., Вискоуми К.М. Регионарная анестезия. — М.: МЕДпресс-информ, 2007. — 272 с.
3. Фесенко В.С. «Серебряная пуля» получает признание: новые рекомендации относительно интоксикации местными анестетиками // Медицина неотложных состояний.— 2011.— № 7.— С. 3345.
4. Фесенко В.С., Дончак Ю.Д., Перепелица Е.Е., Рудаченко О.Ю. Интоксикация бупивакаином: описание случая и литературный обзор // Медицина неотложных состояний. — 2007. — № 6. — С. 90-94.
5. Сайт «липидного спасения» [www.lipidrescue.org].
6. Albright G.A. Cardiac arrest following regional anesthesia with etidocaine or bupivacaine // Anesthesiology. — 1979. — Vol. 51. — P. 285-287.
7. Corcoran W., Butterworth J., Weller R.S., Beck J.C., Gerancher J.C., Houle T.T., Groban L. Local anesthetic-induced cardiac toxicity: A survey of contemporary practice strategies among academic anesthesiology departments // Anesth. Analg. — 2006. — Vol. 103. — P. 1322-1326.
8. 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.
9. de Jong R.H. Lipid infusion for cardiotoxicity: promise? yes — panacea? not // Anesthesiology. — 2007. — Vol. 106, № 3. — P. 635-636.
10. Laxenaire M.C., Mertes P.M., GERAP. Anaphylaxis during anaesthesia. Results of a two-year survey in France // Br. J. Anaesth. — 2001. — Vol. 87, № 4. — P. 549-558.
11. Levsky M.E., Miller M.A. Cardiovascular collapse from low dose bupivacaine // Can. J. Clin. Pharmacol. — 2005. — Vol. 12, № 3. — P. e240-e245.
12. Mazoit J.X., Le Guen R., Beloeil H., Benhamou D. Binding of long-lasting local anesthetics to lipid emulsions // Anesthesiology. — 2009. — Vol. 110, № 2. — P. 380386.
13. 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
14. Moore D.C., Bridenbaugh L.D., Thompson G.E., Balfour R.I., Horton W.G. Bupivacaine: A review of 11,080 cases // Anesth. Analg. — 1978. — Vol. 57, № 1. — P. 42-53.
15. Neal J., Bernardes C., Butterworth J.F. 4th, 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. 152161.

16. 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.
17. 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.
18. Ruan W., French D., Wong A., Drasner K., Wu A.H.B. A mixed (long and mediumchain) triglyceride lipid emulsion extracts local anesthetic from human serum in vitro more effectively than a longchain emulsion // *Anesthesiology*. — 2012. — Vol. 116, № 2. — P. 334-339.
19. Sirianni A.J., Osterhoudt K.C., Calello D.P., Muller A.A., Waterhouse M.R., Goodkin M.B., Weinberg G.L., Henretig F.M. Use of lipid emulsion in the resuscitation of a patient with prolonged cardiovascular collapse after overdose of bupropion and lamotrigine // *Ann. Emerg. Med.* — 2008. — Vol. 51, № 4. — P. 412- 415.
20. Vanden Hoek T.L., Morrison L.J., Shuster M., Donnino M., Sinz E., Lavonas E.J., Jeejeebhoy F.M., Gabrielli A. Part 12: cardiac arrest in special situations: 2010 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care // *Circulation*. — 2010. — Vol. 122, № 18, Suppl. 3. — P. S829-S861.
21. 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.
22. 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.
23. 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.

Учебное издание

Грачев Сергей Юрьевич
Новикова Наталья Петровна
Суковатых Андрей Леонидович
Куриленко Евгений Христианович

**Неотложные мероприятия при побочных
эффектах местных анестетиков**

Учебно-методическое пособие

Ответственный за выпуск С.Ю. Грачев

Подписано в печать 17. 09. 2013. Формат 60х84/16. Бумага потребительская.
Печать ризография. Гарнитура «Times New Roman».
Печ. л. 1,63. Уч.- изд. л. 1,19. Тираж 100 экз. Заказ 257.
Издатель и полиграфическое исполнение –
Белорусская медицинская академия последипломного образования.
ЛВ № 23 от 27.01.2004. 220013, г. Минск, ул. П. Бровки, 3.

