

**ARTYKUŁ POGLĄDOWY / REVIEW PAPER**

Otrzymano/Submitted: 17.03.2022 • Zaakceptowano/Accepted: 29.04.2022

© Akademia Medycyny

**Zastosowanie leków miejscowo znieczulających w anestezji położniczej*****Use of local anaesthetics in obstetrics*****Paweł Radkowski<sup>1,2,3</sup>, Alicja Lipińska<sup>4</sup>, Bartosz Kędziora<sup>2</sup>, Justyna Dawidowska-Fridrych<sup>5</sup>, Oliwia Mandziuk-Radkowska<sup>6</sup>**<sup>1</sup> Oddział Kliniczny Anestezjologii i Intensywnej Terapii, Wojewódzki Szpital Specjalistyczny w Olsztynie<sup>2</sup> Katedra Anestezjologii i Intensywnej Terapii, Wydział Lekarski, *Collegium Medicum* Uniwersytetu Warmińsko-Mazurskiego w Olsztynie<sup>3</sup> Klinika-Hospital zum Heiligen Geist we Fritzlar, Niemcy<sup>4</sup> Katedra Położnictwa, Szkoła Zdrowia Publicznego, *Collegium Medicum* Uniwersytetu Warmińsko-Mazurskiego w Olsztynie<sup>5</sup> Szpital Pro-Medica, Elk<sup>6</sup> Non Public Health Care Institution-Health, Olsztyn**Streszczenie**

Leki miejscowo znieczulające (LMZ) działają lokalnie, porażając włókna nerwowe i blokując przewodzenie bodźców bólowych. Analgezyja regionalna jest złotym standardem w znieczuleniu porodu fizjologicznego i znieczuleniu do cięcia cesarskiego. Do dziś wprowadzono w anestezji położniczej szereg leków miejscowo znieczulających, różniących się profilem, aby móc jak najlepiej dopasować lek do potrzeb każdej pacjentki. Najczęściej stosowanym lekiem w Polsce jest bupiwakaina, która została zsyntetyzowana już w latach sześćdziesiątych XX wieku. Nowszym środkiem miejscowo znieczulającym jest ropiwakaina charakteryzująca się wysokim stopniem bezpieczeństwa, co sprawia, że jest obecnie najczęściej stosowana na oddziałach położniczych w Europie Zachodniej. Inne leki jak prilokaina, chloroprocaina czy lewobupiwakaina nie są powszechne w Polsce. Na rynku dostępnych jest wiele anestetyków regionalnych, ich stosowanie zależy głównie od dostępności leków w danej jednostce klinicznej, jednak przez wzgląd na dużą migrację lekarzy pomiędzy różnymi ośrodkami (nie tylko wewnątrz Polski), niezbędne jest posiadanie wiedzy o wszystkich najpopularniejszych środkach miejscowo znieczulających w anestezji położniczej. Celem pracy jest zwrócenie uwagi na odrębności w stosowaniu leków miejscowo znieczulających w anestezjologii położniczej oraz powikłania występujące podczas posługiwania się tymi środkami w praktyce klinicznej. *Anestezjologia i Ratownictwo 2022; 16: 25-32. doi:10.53139/AIR.20221606*

*Słowa kluczowe: leki miejscowo znieczulające, chloroprocaina, prylokaina, bupiwakaina, ropiwakaina, położnictwo*

**Abstract**

Local anaesthetics produce a local effect by paralyzing nerve fibers and blocking the conduction of pain impulses. Regional analgesia is the gold standard in obstetric and cesarean section anaesthesia. To date, a number of local anaesthetic drugs have been introduced in obstetric anaesthesia, with different profiles in order to be able to best match the drug to the needs of each patient. The most commonly used drug is bupivacaine, which was already synthesized in the 1960s. A more recent local anaesthetic is ropivacaine which has a high degree of safety. Other drugs such as prilocaine, chloroprocaine or levobupivacaine are used in obstetric departments in Western

Europe. There are many regional anaesthetics available on the medical market, their use depends mainly on the availability of drugs in a specific clinical unit, however, due to high migration of doctors between different centres (not only within Poland), it is necessary to have knowledge of all the most popular local anaesthetics in obstetric anaesthesia. *Anestezjologia i Ratownictwo 2022; 16: 25-32. doi:10.53139/AIR.20221606*

*Keywords: local anaesthetics, chlorprocaine, prilocaine, bupivacaine, ropivacaine, obstetrics*

## Wstęp

Od wieków postępowanie umożliwiające ograniczenie bólu porodowego stanowiło dla lekarzy duże wyzwanie związane z chęcią ulżenia kobiecie bez ryzyka zaszkodzenia dziecku. Słowo „ból” wywodzi się od łacińskiego słowa poena, co oznacza kara [1]. W starożytności wierzono, że ból można wypędzić. Stosowano w tym celu kadzidła, amulety oraz tak zwane rurki bólu służące do wyssania nieprzyjemnych doznań z chorego i przeniesienia go na inne przedmioty. Szamani odprawiali specjalne tańce, by złe moce, które zesłali Bogowie opuściły „karanego”. Oprócz całej oprawy mistycznej, znachorzy, którzy czuwali nad plemionami, używali bardziej radykalnych środków – stosowali na bolące miejsca zimne przedmioty lub nawet wrzątek. Już wtedy znano zastosowanie niektórych ziół, które miały działanie łagodzące [1]. Z biegiem czasu metody łagodzenia bólu diametralnie zaczęły się zmieniać, a ich dostępność wzrosła na skalę światową. W 1847 roku James Young Simpson dokonał pierwszego znieczulenia chloroformem [2]. Od tamtej pory powstało wiele spopularyzowanych leków używanych obecnie w anestezji położniczej, jednakże środki znieczulenia miejscowego wdrożono dość późno, gdyż dopiero w 1948 roku świat medycyny poznał lidokainę. Zapotrzebowania na tego typu leki zaczęło wzrastać, a kolejnym rozpowszechnionym nie tylko w Polsce, ale i na całym świecie lekiem została chloroprocaina wprowadzona przez amerykańską firmę Fresenius Kabi 11 marca 1955 roku. Na tę chwilę sposób jej podania jest możliwy tylko dzięki iniekcji. Zaledwie 5 lat później do użytku została wprowadzona mepiwakaina, jednakże jej zastosowanie jest mocno ograniczone w położnictwie ze względu na podejrzenie teratogennego działania oraz przyznaną klasą D według klasyfikacji Food and Drug Administration sprzed 2015 roku [3]. Dalej w latach 60. stawiano na praktyczność leków z grupy pochodnych N-alkilooksydyliidyn i w ten sposób do obiegu trafiła prilokaina (1965 r.) oraz bupiwakaina (1968 r.). Choć zastosowanie znalazły mniej więcej

w tym samym czasie, warto wspomnieć o stopieniu toksyczności wzrastającym następująco: prilokaina, lidokaina, bupiwakaina. Zmniejszenie działań niepożądanych bupiwakainy osiągnięto poprzez wyizolowanie w Stanach Zjednoczonych jej S-enancjomera – lewobupiwakainy, która nie jest zarejestrowana w Polsce, w przeciwieństwie do Niemiec, w których jest stosowana od 2005 roku. Wprowadzona 26 lat temu ropiwakaina charakteryzuje się dużym marginesem bezpieczeństwa i wspólnie z bupiwakainą należą do podstawowych LMZ stosowanych w położnictwie [4].

## Działanie środków miejscowo znieczulających

Mechanizm działania LMZ oparty jest na blokadzie przewodnictwa nerwowego. U podstaw cytofizjologicznych tego zjawiska leży zahamowanie zmiany potencjałów błony komórkowej neuronu, czyli zniesienia ładunku ujemnego z cytoplazmy poprzez fizyczny brak możliwości napływu jonów  $\text{Na}^+$  zgodnie z gradientem stężeń. Niskie dawki LMZ minimalizują szybkość przyrostu potencjałów czynnościowych, wydłużają czas ich trwania oraz wprowadzają neuron w stan efektywnej hiperpolaryzacji (redukcją intensywność iskrzenia). W większych stężeniach komórka staje się całkowicie niepobudliwa. Zwiększona wartość progowa nie pozwala do wystąpienia depolaryzacji błony komórkowej, co wiąże się również z niewystąpieniem potencjału czynnościowego, a w konsekwencji sygnał bólowy nie zostaje przekazany poprzez aksony do mózgu [5]. Efektywność LMZ jest proporcjonalna do podatności włókien nerwowych zależnej od ich średnicy i melinizacji. – cienkie włókna typu C (odpowiedzialne za czucie bólu) oraz  $\text{A}\delta$  (ból, temperatura) ulegają zablokowaniu przed włóknami  $\text{A}\gamma$ ,  $\text{A}\beta$  i  $\text{A}\alpha$  (dotyk, impulsy z proprioceptorów, motoryka itp.) [5]. Na naczynia LMZ oddziałują dwufazowo w zależności od stężenia, w niższych obkurczają naczynia podczas gdy w wysokich powodują ich rozkurcz. Jak wykazały wyniki prowadzonych badań, dodanie

epinefryny do ropiwakainy zastosowanej zewnątrzoponowo powoduje zmniejszenie dystrybucji systemowej z jednoczesnym zwiększeniem absorpcji w przestrzeni ZO co pozwala na poprawę efektywności i ograniczeniu toksyczności leku [6].

## Właściwości fizykochemiczne a farmakokinetyka leków miejscowo znieczulających

Do porównania siły działania leków używany jest parametr, w którym za punkt odniesienia przyjęto siłę działa prokainy [7]. Leki o działaniu miejscowo znieczulającym zbudowane są z hydrofobowej reszty aromatycznej oraz hydrofilowej komponenty aminowej połączonych estrem pośredniczącym lub wiązaniem amidowym. Wielkość podstawników alkilowych w grupie aminowej bądź pierścieni aromatycznych są głównymi czynnikami wpływającymi na siłę, czas i toksyczność działania leku [8]. Początek działania leku jest skorelowany z parametrem pKa informującym o tym, w jakim pH połowa leku ma postać zjonizowaną. Im niższa wartość pKa leku, tym w większym stopniu zostaje on niezjonizowany w warunkach fizjologicznego pH i dzięki temu szybciej przenika przez błony lipidowe, ponieważ otoczka mielinowa jest przepuszczalna tylko dla postaci podstawowej. Jeśli fizjologiczne pH zostanie obniżone, np. w przypadku rozległego stanu zapalnego, przewaga formy zjonizowanej nie będzie w stanie dotrzeć i zablokować wewnątrzkomórkowej części kanału sodowego i w konsekwencji działanie leku stanie się nieefektywne. Istotna jest też rozpuszczalność LMZ w tłuszczach – im lepsza, tym środki te charakteryzować się będą większą siłą oraz dłuższym czasem działania znieczulającego [6]. LMZ

o wiązaniach estrowych np. chloroprokaina ulegają hydrolizie w osoczu, co prowadzi do powstania kwasu paraaminobenzoowego i stwarza ryzyko wystąpienia reakcji nadwrażliwości [9]. Natomiast LMZ o wiązaniach amidowych (ropiwakaina, bupiwakaina, prilokaina, lidokaina) ulegają inaktywacji w wątrobie, więc ich klirens związany jest z przepływem krwi przez ten narząd oraz z jego funkcjonowaniem [5,7,10].

## Interakcje leków miejscowo znieczulających z innymi lekami

Przedłużenie działania analgezji regionalnej oraz zminimalizowanie ryzyka działań niepożądanych można osiągnąć wykorzystując synergizm efektu znieczulającego bupiwakainy z fentanylem lub morfiną [6]. Ropiwakainę przeważnie łączy się z powszechnie używanym opioidem – sufentanylem, dzięki czemu uzyskuje się najlepsze efekty znieczulenia zewnątrzoponowego na salach porodowych [13]. Dawka sulfentanylu (5, 10, 15 µg) nie ma większego wpływu na czas trwania znieczulenia po zastosowaniu 0,2% ropiwakainy, jednak w położnictwie najczęściej podaje się fentanyl o stężeniu 2µg/ml i sulfentanyl 1µg/ml roztworu LMZ [6,14]. Korzyści wynikające z łączenia LMZ z opioidami wynikają z redukcji o nawet 90% minimalnego efektywnego stężenia leku, wymaganego dla zapewnienia skuteczności u 50% pacjentek (MLAC – minimum local analgesic concentration). Dzięki temu zmniejszone jest zapotrzebowanie na lokalnie działający analgetyk, co jest szczególnie istotnie w świetle badań, które udowadniają, że niskie stężenia bupiwakainy (<0,1%) korelują z mniejszym ryzykiem porodów instrumentalnych i mniej nasilonym blo-

Tabela I. Farmakokinetyka i bezpieczeństwo leków znieczulenia miejscowego w anestezjologii położniczej [3,5,6,9,11,12]

Table I. Pharmacokinetics and safety of local anaesthetic drugs in obstetric anaesthesiology [3,5,6,9,11,12]

Lek	Początek działania	Przechodzenie przez łożysko	Czas działania	Toksyczność
<b>Umiarkowana siła działania</b>				
PRYLOKAINA	Szybki	+	Krótki (100-130 min)	Średnia
LIDOKAINA	Szybki	++	Średni (1-4 h)	Średnia
CHLOROPROKAINA	Szybki	-	Krótki (80-100 min)	Niska
<b>Duża siła działania</b>				
BUPIWAKAINA	Szybki	+	Długi (2-3 h)	Wysoka
LEWOBUPIWAKAINA	Powolny	+	Długi (3-10 h)	Średnia
ROPIWAKAINA	Powolny	+	Długi (3-6 h)	Średnia

kiem motorycznym w porównaniu do stężeń  $>0,1\%$ . Opioidy odgrywają także ważną rolę w eliminacji bólu trzewnego odpowiedzialnego za znaczny dyskomfort na szczycie skurczu [14].

Do LMZ dodaje się czasami w położnictwie adrenaliny, w celu zmniejszenia ich wchłaniania, przedłużenia czasu działania oraz zwiększenia bloku czuciowego jak i ruchowego. Dodanie adrenaliny wówczas może opóźnić I okres porodu i zmniejszyć przepływ krwi przez łożysko oraz doprowadzić do niedotlenienia płodu.

W maju 2021 roku zakończyło się jednośrodkowe, randomizowane badanie oceniające skuteczność połączeń ropiwakainy z sufentanylem i deksmedetomidyną w znieczuleniu zewnątrzoponowym porodu [13]. Niestety wyniki tego badania nie zostały jeszcze opublikowane. Propofol, który może być użyty podczas pilnego cięcia do znieczulenia ogólnego, hamuje biotransformację ropiwakainy w zakresie klinicznie stosowanych dawek do znieczulenia zewnątrzoponowego, lecz nie jest jasna konkretna implikacja praktyczna tego zjawiska. Do interakcji z ropiwakainą zachodzi także podczas stosowania sewofluranu – w tym przypadku widoczne jest zmniejszenie zapotrzebowania na gaz znieczulający przy wzroście dawki ropiwakainy podanej zewnątrzoponowo [6].

Chloroprocaina (podobnie jak nieużywane w położnictwie prokaina i tetrakaina) może wchodzić w krzyżowe reakcje alergiczne z metabolitami  $\beta$ -laktamów i antybiotyków sulfonamidowych, stąd ważny jest wcześniejszy wywiad z pacjentką na temat uczuleń na leki oraz wstrząsów anafilaktycznych w przeszłości [10].

Leki beta-adrenolityczne (np. labetalol lub nebivolol), anestetyki wziewne, werapamili diltiazem mogą hamować metabolizm lidokainy oraz nasilać jej toksyczność. Jeśli pacjentka przyjmuje dodatkowo leki przeciwarytmiczne (szczególnie III klasy np. sotalol), należy zachować ostrożność i monitorować EKG ze względu na możliwe powikłania kardiologiczne.

Prilokaina może prowadzić do nabytej metemoglobinemii, dlatego równoczesne stosowanie tych leków z np. paracetamolem powinno wzbudzić czujność i przygotować do ewentualnego leczenia 100% tlenem i błękitem metylenowym dożylnie [5,15].

Interakcje amidowych LMZ z inhibitorami cytochromu p450 mogą mieć umiarkowane znaczenia klinicznego przede wszystkim dlatego, że silne induktory CYP (ketokonazol, metronidazol, ciprofloksacyna,

amidaron, omeprazol) nie są rutynowo stosowane przed rozwiązaniem ciąży [5].

## Leki miejscowo znieczulające stosowane w anestezji położniczej w aspekcie klinicznym

**W znieczuleniu zewnątrzoponowym podczas porodu fizjologicznego** najczęściej w Polsce używana jest bupiwakaina w stężeniach 0,125%, 0,25%. W Europie Zachodniej natomiast stosuje się rutynowo ropiwakainę izobaryczną, najczęściej 0,1%-0,15%. Dla przykładu w Niemczech typowym postępowaniem podczas znieczulenia porodu jest podanie początkowego bolusa (10 ml) składającego się z 8 ml 0,2% ropiwakainy i 10  $\mu$ g sufentanylu. Leki w tych stężeniach praktycznie nie powodują blokady motorycznej i umożliwiają swobodne poruszanie się kobiety w czasie porodu. Zauważono, że bupiwakaina ma szybszy początek działania niż ropiwakaina w tym samym stężeniu. Celem znieczulenia zewnątrzoponowego jest blokada czuciowa, lecz skutkiem ubocznym może być również blokada motoryczna, która utrudnia współpracę pomiędzy rodzącą a położną i co za tym idzie, wydłuża poród. Zauważono, że ryzyko pojawienia się blokady motorycznej występuje przy stężeniu bupiwakainy  $>0,25\%$  a ropiwakainy  $>0,2\%$ . Aby tego uniknąć, ale zachować dobry efekt znieczulający, można zmniejszyć o 25% dawkę anestetyku miejscowego i połączyć go z opioidem (fentanylem, sufentanylem). Porównywalny efekt działania ropiwakainy i bupiwakainy pozwala na zamienne stosowanie obu anestetyków [16].

**W znieczuleniu podpajęczynówkowym porodu drogami natury** używa się również mieszaniny bupiwakainy lub lewobupiwakainy do ropiwakainy w proporcji 2:3, zalecana objętość wynosi wtedy 2-4ml (10-20mg) [17].

**Do znieczulenia zewnątrzoponowego podczas planowego zabiegu cięcia cesarskiego** używana jest 0,5% bupiwakaina lub 0,5% lewobupiwakaina. Alternatywą jest jeszcze ropiwakaina w stężeniu 0,5% i 0,75%, jednakże wywołuje mniej nasilony blok motoryczny od bupiwakainy i lewobupiwakainy. Porównując 0,5% bupiwakainę i 0,5% lewobupiwakainę podczas znieczulenia zewnątrzoponowego do cięcia cesarskiego, stwierdzono podobny poziom analgezji [17]. Rozważyć można także zastosowanie 3% chloroprocainy, która w randomizowanym badaniu, w porównaniu do 0,75% bupiwakainy wykazała krótszy czas

do ustąpienia blokady czuciowej oraz opuszczenia sali operacyjnej po założeniu szwu okrężnego szyjki macicy [18]. W Polsce zarejestrowany jest tylko preparat o stężeniu 1%, którego średni czas działania w zależności od dawki (40-50mg) wynosi odpowiednio 80-100 minut.

**W znieczuleniu podpajęczynówkowym podczas cięcia cesarskiego**, które jest najczęściej wykonywaną blokadą w tej sytuacji klinicznej, złotym standardem jest bupiwakaina hiperbaryczna 0,5% [19]. Lek ten daje szybką blokadę (już po 5-8 minutach) oraz poprzez odpowiednie ułożenie pacjentek z zastosowaniem zmiany pozycji ułożenia stołu operacyjnego z uwzględnieniem pozycji Trendelenburga versus anty-Trendelenburga, umożliwia uzyskanie wymaganego poziomu znieczulenia [5,20]. Z własnych doświadczeń pierwszego autora wynika, że 0,5% bupiwakaina izobaryczna jest wykorzystywana w Niemczech do znieczulenia cięcia cesarskiego. W tym przypadku należy pamiętać, że zakres znieczulenia może być trudny do przewidzenia. Ze względu na toksyczność oraz działania niepożądane bupiwakainy, dobrą alternatywą jest zastosowanie izobarycznej ropiwakainy, która w tym samym stężeniu ma 0,6 razy mniejszą siłę działania, więc wymaga zastosowania większej objętości leku (tabela II). Izobaryczność ropiwakainy wymusza jej doogonowe podanie (bez względu na pozycję pacjentki, w której wykonywana jest blokada), co jest możliwe tylko przy użyciu igły typu pencilpoint (atraumatycznej) z bocznym otworem i odpowiednim skierowaniu strumienia leku. Blokada czuciowa i ruchowa ustępuje szybciej po ropiwakainie w porównaniu do bupiwakainy [20].

**Do znieczulenia miejscowego krocza przed nacięciem i szyciem**, stosowana jest lidokaina w maksymalnej dawce bez epinefryny 300 mg, w połączenie z epinefryną – 500 mg [5].

Do ciekawych dyskusji na łamach prasy medycznej przyczyniły się badania porównujące działanie bupiwakainy i prilokainy podczas znieczulenia zewnątrzoponowego porodu przez cięcie cesarskie. Otrzymane wyniki tych badań wykazały, że prilokaina w równoważnej do bupiwakainy dawce (to jest 50 mg prilokainy równa się 10 mg bupiwakainy) zapewniała krótszą blokadę motoryczną, szybszy powrót do sprawności i lepszą stabilność hemodynamiczną niż bupiwakaina, jednocześnie dając tak samo zadowalające warunki operacyjne [21]. Badanie Chaprona i wsp. również potwierdziło krótsze i lepiej kontrolowane zablokowanie włókien ruchowych przez prilokainę oraz większą

satysfakcję wśród personelu medycznego i rodzących spowodowaną mniejszą liczbą minut spędzonych przez pacjentki na sali pooperacyjnej [19]. Do dyskusji przyczynił się również opublikowany w *Anaesthesia* artykuł wstępny i korespondencyjny komentujące powyższe wnioski. Wynika z nich, że nie należy zmieniać praktyki klinicznej i odchodzić od bezpiecznej i sprawdzonej bupiwakainy na rzecz prilokainy, między innymi dlatego, że badanie obejmowało kobiety, których profil różni się od tego spotykanego w praktyce klinicznej (średnie BMI równe 27 kg/m<sup>2</sup>, brak karmienia piersią tuż po porodzie, średni czas trwania operacji – 26 min). Poza tym wspomniano o raportowanej methemoglobinemii nawet po niewielkich dawkach prilokainy oraz tym, że jej metabolit – o-toluidyna jest związkiem rakotwórczym, dla którego nie bada się bezpiecznego stężenia. Na koniec autorzy stwierdzają, że prilokaina może być stosowana jako środek znieczulenia miejscowego, tylko jeśli alternatywne anestetyki miejscowe o lepszym profilu bezpieczeństwa klinicznego są niedostępne lub w postaci łączonego znieczulenia podpajęczynówkowego i zewnątrzoponowego [22,23].

W wielu europejskich krajach podobną popularnością do bupiwakainy cieszy się jej nowsza, wykazująca aktywność optyczną postać – lewobupiwakaina, która jest powszechnie stosowana w położnictwie. Powoduje ona mniej nasiloną blokadę motoryczną niż bupiwakaina, ale bardziej nasiloną niż ropiwakaina. W szeregu przypadków wykazano, że skuteczność lewobupiwakainy w takich aspektach jak kontrola bólu w znieczuleniu zewnątrzoponowym oraz podpajęczynówkowym jest porównywalna do bupiwakainy czy ropiwakainy. Istotnych różnic nie wykazano także w czasie ustępowania blokady czuciowej w grupie pacjentek znieczulanych bupiwakainą i lewobupiwakainą [12].

Chloroprocaina na świecie jest docenianym lekiem w położnictwie szczególnie podczas znieczulenia zewnątrzoponowego do pilnego lub nagłego cięcia cesarskiego głównie ze względu na szybki początek działania. Zalecana dawka w takiej sytuacji wynosi 10-25 ml 3% (40-85 mg) roztworu [9]. Niestety w Polsce dostępny jest tylko preparat o stężeniu 1%, który mógłby okazać się niewystarczający w optymalnej kontroli bólu podczas tej szczególnej procedury.

Lidokaina w położnictwie została wyparta przez nowsze i bezpieczniejsze leki i aktualnie jest używana jedynie w trzech sytuacjach klinicznych: wykonaniu szybkiego znieczulenia zewnątrzoponowego, znieczuleniu skóry do szycia krocza oraz w postaci tak zwanej

Tabela II. Dawkowanie leków miejscowo znieczulających w różnych sytuacjach klinicznych w anestezjologii położniczej na podstawie Charakterystyk Produktów Leczniczych (ChPL) i literatury [5,12,20]  
 Table II. Dosage of local anaesthetics in different clinical situations in obstetric anaesthesia based on the summary of product characteristics (SmPC) and literature [5,12,20]

Poród fizjologiczny		
Znieczulenie zewnątrzoponowe	Bupiwakaina	6-15 ml 0,125-0,25% (7,5-37,5 mg) lub 5-10 ml/h 0,125% (6,25-12,5 mg/h)
	Ropiwakaina	• Początkowo 10-15 ml 0,2% (20-30 mg) • Następnie 6-10 ml/h 0,2% (12-20 mg)
	Lewobupiwakaina	10-20 ml 0,25% (25-50 mg)
Znieczulenie podpajęczynówkowe	Bupiwakaina <u>hiperbaryczna</u>	1,2 ml 0,5% (6 mg)
	Ropiwakaina <u>izobaryczna</u>	2,5-3 ml 0,5% (12,5-15 mg)
Planowe cięcie cesarskie		
Znieczulenie zewnątrzoponowe	Bupiwakaina	15-30 ml 0,5% (75-150 mg)
	Ropiwakaina	20-30 ml 0,5% (100-150 mg) lub 15-20 ml 0,75% (113-150 mg)
	Lewobupiwakaina	15-30 ml 0,5% (75-150 mg)
	Chloroprocaina	4-5 ml 1% (40-50 mg)
Znieczulenie podpajęczynówkowe	Bupiwakaina <u>hiperbaryczna</u>	2-3 ml 0,5% (10-15 mg)
	Bupiwakaina <u>izobaryczna</u>	2-3 ml 0,5% (10-15 mg)
	Ropiwakaina <u>izobaryczna</u>	3,5-5 ml 0,5% (17,5-25 mg) <sup>1</sup>
	Lewobupiwakaina	2-3 ml 0,5% (10-15 mg)
Nacięcie i szycie krocza		
Znieczulenie nasiękowe	Lidokaina	1-60 ml 0,5% (5-300 mg)
	Bupiwakaina	Maksymalnie 60 ml 0,25% (150 mg)
	Ropiwakaina	1-30 ml 0,75% (7,5-225 mg)

<sup>1</sup>Dawkowanie zależy od wzrostu pacjentki: do 150 cm dawka to 3,5-4 ml, pomiędzy 150-170 cm – 4,0-4,5 ml, a powyżej 170 cm – 4,5-5,0 ml

dawki testowej. Według wytycznych Niemieckiego Towarzystwa Anestezjologii i Intensywnej Terapii dawka testowa jest niezalecana, można ją jedynie rozważyć przy konwersji do cięcia cesarskiego, gdy nie jest się pewnym prawidłowego położenia cewnika — wówczas podaje się 3 ml 2% (60 mg) lidokainy [24].

### Ciąża, a toksyczność leków miejscowo znieczulających

Toksyczność leków miejscowo znieczulających zależy od metody i techniki podania, oraz stężenia podawanego leku. Wyróżnia się aż jedenaście czynników, które mają znaczenie przy przechodzeniu danej substancji przez łożysko. Są to: (1) metabolizm matki i eliminacja leku, (2) ciężar cząsteczkowy, (3) rozpuszczalność w tłuszczach, (4) stopień jonizacji, (5) połączenie z białkami osocza, (6) dawka oraz szybkość podania, (7) łożyskowa biotransformacja leku, (8) powierzchnia przechodzenia i droga dyfuzji, (9) wiek łożyska, (10) dołączenie adrenaliny i (11) interakcje farmakologiczne [3].

Jeśli chodzi o lidokainę, lek ten w przypadku kobiet ciężarnych powinien być stosowany tylko w szczególnych przypadkach, ponieważ łatwo przenika przez łożysko, wskutek czego dochodzi do zatrucia matki jak i płodu. Po przejściu przez łożysko lidokaina wiąże się z alfa-1-glikoproteinami oraz beta-2-globulinami, których we krwi dziecka jest stosunkowo mało [16]. Zatrucie lidokainą powoduje u płodu szereg komplikacji. Najczęściej, bo aż w 30%, występuje bradykardia. Zbyt duże stężenie podane pacjentce może spowodować obniżenie ciśnienia tętniczego płodu. Ważną kwestią, którą warto wziąć pod uwagę przed podaniem znieczulenia, jest prawdopodobieństwo przedłużenia porodu, ponieważ lek hamuje czynność skurczową macicy. Podanie lidokainy w dawce 0,5mg/kg m.c. prowadzi do 5-minutowego niewielkiego spadku przepływu maciczno-łożyskowego i wzrostu napięcia macicy.

Bupiwakaina wiąże się w około 95-96% z białkami osocza matki, ale mimo to stosunkowo szybko przechodzi przez łożysko, choć w mniejszym stopniu niż lidokaina. Nie jest znany stopień metabolizmu łoży-

skowego tego leku, ale jego metabolity są znajdowane w krwi, moczu, a nawet soku żołądkowym noworodka, jednakże stosowana do znieczuleń zewnątrzoponowych w klinicznych dawkach rzadko wpływa na ocenę noworodka w skali Apgar [16]. Bupiwakaina charakteryzuje się największą kardio- i neurotoksycznością spośród wszystkich dostępnych LMZ [20].

Ropiwakaina jest lekiem dużo bardziej bezpiecznym niż bupiwakaina – zarówno podczas przypadkowego podania donaczyniowego jak i w kwestii wywoływania niepożądanych objawów ze strony układu sercowo-naczyniowego (zapewnia lepszą stabilność hemodynamiczną), nerwowego czy dawki letalnej [20].

## Objawy niepożądane

Do przyczyn występowania objawów niepożądanych można zaliczyć dobranie dawki leku bez uwzględnienia masy ciała pacjenta oraz jego stanu zdrowia, donaczyniowe podanie leku, a także reakcję alergiczną na podaną substancję [16]. Objawy niepożądane świadczące o toksycznym działaniu LMZ, to: drętwienie języka oraz ust, wzmożona senność i poczucie dezorientowania, zaburzenia równowagi i widzenia, szum w uszach, metaliczny smak oraz rozszerzenie naczyń krwionośnych [8]. Do kolejnych objawów niepożądanych należą również hipotensja, nudności, wymioty, ból pooperacyjny, niedokrwistość, zaparcia, a także świąd skóry [12].

Zaobserwowano, że wyższe dawki leków miejscowo znieczulających powodują niekontrolowane drgawki kończyn lub całego ciała, utratę przytomności, depresję ośrodkowego układu oddechowego lub w najgorszym przypadku zatrzymanie krążenia [16]. Działania niepożądane w przypadku podania leku dożylnie pojawiają się natychmiastowo, natomiast w przypadku blokad centralnych od 5 do 10 minut. LMZ łatwo przechodzą przez barierę krew-mózg, dlatego bardzo szybko jest zauważalne u pacjenta zatrucie tą grupą leków. U kobiet ciężarnych analgetyki miejscowe wywierają działanie depresyjne na układ sercowo-naczyniowy w ślad za wpływem na centralny układ nerwowy – dość często obniżone wartości ciśnienia tętniczego podczas znieczulenia podpajęczynkowego opisywane są po podaniu bupiwakainy.

W aktualnych czasach, gdy dąży się do minimalizowania działań niepożądanych LMZ poprzez stosowanie bardzo niskich dawek, ale wraz z dodatkiem opioidów, faktycznie zmniejsza się ryzyko występowania hipotensji, jednakże problemem zaczyna być niepełny blok, który niekiedy wymaga pilnego podawania dodatkowych leków przeciwbólowych w trakcie cięć cesarskich. W związku z tym nie zaleca się stosowania bardzo małych dawek LMZ przy jednoczesnej dobrej kontroli parametrów hemodynamicznych [25]. Ryzykiem śródoperacyjnego uzupełnienia analgezji w największym stopniu obciążone jest stosowanie lewobupiwakainy i bupiwakainy, szczególnie w porównaniu do ropiwakainy [12].

## Podsumowanie

1. Lidokaina w położnictwie została zastąpiona nowszymi lekami i aktualnie jest używana jedynie do wykonania szybkiego znieczulenia zewnątrzoponowego, znieczulenia skóry do szycia krocza oraz w postaci tak zwanej dawki testowej w znieczuleniu zewnątrzoponowym.
2. Hiperbaryczna bupiwakaina 0,5% w znieczuleniu podpajęczynówkowym może zostać zastąpiona bezpieczniejszą alternatywą – izobaryczną ropiwakainą 0,5% często stosowaną w Europie.
3. Ropiwakaina jest mniej kardio- i neurotoksyczna, rzadziej powoduje hipotensję niż bupiwakaina.
4. Ropiwakaina w małych stężeniach poniżej 0,2% praktycznie nie powoduje blokady motorycznej.
5. Prilokaina, chloroprocaina i lewobupiwakaina nie są stosowane na oddziałach położniczych w Polsce.

Konflikt interesów / Conflict of interest

Brak / None

Adres do korespondencji / Correspondence address

✉ Paweł Radkowski

Oddział Anestezjologii i Intensywnej Terapii

Specjalistycznego Szpitala Wojewódzkiego w Olsztynie

ul. Żołnierska 18, 10-561 Olsztyn

☎ (+48) 882 815 714

✉ pawelradkowski@wp.pl

## Piśmiennictwo / References

1. Hilgier M. Historia i leczenie bólu przewlekłego. *Nowa Med.* 2001;(2).
2. Simpson JY. Account of a New Anæsthetic Agent, as a Substitute for Sulphuric Ether in Surgery and Midwifery. *Am J Dent Sci.* 1848 Jan;8(2):147–58.
3. Fernandez CL, Kuczkowski KM. Przeptyw leków przez łożysko. *Anestezjol i Ratow.* 2009;(3):416–39.
4. Jastrzebska-Stojko Z, Sadlocha M. Anaesthesia of pregnant women. *Ginekol Pol.* 2021 Oct 28;92(10):735–40.
5. Adamski M, Kowalski G, Olczak B, Wieczorowska-Tobis K. Leki miejscowo znieczulające wczoraj i dziś. *Anestezjol i Ratow.* 2015;(9):433–49.
6. Balcerkiewicz M, Wyrwiński M. Interakcje lekowe ropiwakainy. *Farm Pol.* 2010;(6):415424.
7. Makuła M, Szkutnik-Fiedler D. Środki znieczulające miejscowo. *Farm Współczesna.* 2018;(11):83–8.
8. Eng HC, Ghosh SM, Chin KJ. Practical use of local anesthetics in regional anesthesia. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2014 Aug;27(4):382–7.
9. Tonder S, Togioka BM, Maani C V. Chloroprocaine. 2022.
10. Burkey DR. Znieczulenie regionalne i postępowanie przeciwbólowe. 1st ed. Philadelphia: Elsevier Inc.; 2011. 8–10 p.
11. Bhatia P, Chhabra S. Physiological and anatomical changes of pregnancy: Implications for anaesthesia. *Indian J Anaesth.* 2018;62(9):651.
12. Heppolette CAA, Brunnen D, Bampoe S, Odor PM. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Levobupivacaine. *Clin Pharmacokinet.* 2020 Jun 8;59(6):715–45.
13. Chen G, Gong M, Liu Y. Comparison of ropivacaine plus sufentanil and ropivacaine plus dexmedetomidine for labor epidural analgesia. *Medicine (Baltimore).* 2020 Sep 4;99(36):e22113.
14. Łapoć M. Analgezja regionalna porodu - rozwiązywanie problemów. *Anestezjol i Ratow.* 2020;14:374–9.
15. Hartman N, Zhou H, Mao J, Mans D, Boyne M, Patel V, Colatsky T. Characterization of the methemoglobin forming metabolites of benzocaine and lidocaine. *Xenobiotica.* 2017 May 4;47(5):431–8.
16. Skrypnik K, Skrypnik D, Dettlaff K, Marciniak B. Analgetyki miejscowe – współczesne spojrzenie na działania niepożądane i pozaanalgetyczne Część 2. Działania niepożądane analgetyków miejscowych. *Farm Współczesna.* 2012;3:151–6.
17. Balcerkiewicz M, Domżańska M. Porównanie toksyczności i skuteczności terapeutycznej bupi-, lewobupi- i ropiwakainy. *Farm Pol.* 2010;66(2):106–11.
18. Lee A, Shatil B, Landau R, Menon P, Smiley R. Intrathecal 2-Chloroprocaine 3% Versus Hyperbaric Bupivacaine 0.75% for Cervical Cerclage: A Double-Blind Randomized Controlled Trial. *Anesth Analg.* 2022 Mar 21;134(3):624–32.
19. Chapron K, Sleth J -C., Capdevila X, Bringuier S, Dadure C. Hyperbaric prilocaine vs. hyperbaric bupivacaine for spinal anaesthesia in women undergoing elective caesarean section: a comparative randomised double-blind study. *Anaesthesia.* 2021 Jun 11;76(6):777–84.
20. Chutkowski R, Mitroniuk J, Wódarski B. Ropiwakaina izobaryczna w znieczuleniu podpajęczynówkowym do cięcia cesarskiego. 2016;(10 (wyd. spec. 1)):28–33.
21. Goffard P, Leloup R, Vercruyse Y, Fils J-F, Gautier PE, Kapessidou Y. Comparison of equipotent doses of intrathecal hyperbaric prilocaine 2% and hyperbaric bupivacaine 0.5% for elective caesarean section. *Eur J Anaesthesiol.* 2022 Mar;39(3):227–35.
22. Carvalho B, Sultan P. Spinal prilocaine for caesarean section: walking a fine line. *Anaesthesia.* 2021 Jun 11;76(6):740–2.
23. Weber E, Richter E. Spinal prilocaine for caesarean section: walking a fine line. *Anaesthesia.* 2021 Aug 21;76(8):1139–1139.
24. Niemieckie Towarzystwo Anestezjologii i Intensywnej Terapii (DGAI). Die geburtshilffliche Analgesie und Anästhesie. <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/001-038.html> (dostęp 26.04.2022). 2020.
25. Guasch E, Brogly N, Gilsanz F. Combined spinal epidural for labour analgesia and caesarean section: indications and recommendations. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2020 Jun;33(3):284–90.