

Физиологические изменения организма женщин во время беременности, родов и в послеродовом периоде



- Изменения крови и системы кроветворения.
- Изменения сердечно-сосудистой системы.
- Изменения органов дыхания.
- Изменения желудочно-кишечного тракта.
- Изменения мочевыделительной системы.
- Изменения центральной и периферической нервной системы.
- Изменения эндокринной системы.
- Изменения скелетных мышц.
- Изменения кожи.
- Изменения молочных желез.
- Изменения органов зрения.
- Список литературы.

Организм женщины претерпевает заметные изменения во время беременности, родов и в раннем послеродовом периоде, это может оказать непосредственное влияние на проведение анестезии; следовательно, широкое знание этих изменений важно для оптимального лечения беременных женщин, выбора метода обезболивания и ведения в послеродовом, послеоперационном периоде.

Изменения сердечно-сосудистой системы и системы кроветворения

Объем циркулирующей крови (ОЦК) увеличивается во время беременности, и это приводит к увеличению объема циркулирующей плазмы, а также количества эритроцитов и лейкоцитов [1]. Объем плазмы увеличивается на 40–50%, тогда как объем эритроцитов — только на 15–20%, что вызывает «физиологическую анемию беременных» (нормальный гемогло-

бин 120 г/л, гематокрит 35%) [2]. Поскольку возникает гемодилюция, вязкость крови снижается приблизительно на 20%. Точный механизм увеличения объема плазмы неизвестен. Тем не менее в этот процесс могут быть вовлечены несколько медиаторов, таких как ренин-ангиотензин-альдостерон, предсердный натрийуретический пептид, эстроген, прогестерон и оксид азота. Наиболее вероятная гипотеза приписывает данное увеличение «несоответствию» ОЦК объему сосудистого русла, вызванному первоначальной вазодилатацией, которая стимулирует продукцию таких гормонов, как ренин, ангиотензин и альдостерон, вызывающих задержку жидкости [3]. В качестве альтернативы некоторые авторы выдвигают версию о «переполнении» сосудистого русла вследствие раннего увеличения задержки натрия (из-за увеличенной выработки минералкортикоидов), приводящего к задержке жидкости, вызывающей увеличение ОЦК, сопровождаемой впоследствии вазодилатацией.

Во время родов ОЦК дополнительно увеличивается, поскольку сокращения матки выдавливают кровь из межворсинчатого пространства в сосудистое русло. После родоразрешения сокращение матки и прекращение плацентарного кровообращения вызывают аутотрансфузию приблизительно 500 мл крови.

Кроме того, во время беременности увеличиваются концентрации факторов свертывания I, VII, VIII, IX, X, XII и фибриногена. Увеличивается продукция тромбоцитов, концентрация тромбопоэтина [4], аналогично увеличиваются агрегация тромбоцитов, измеряемая *in vitro*, и индикатор деструкции тромбоцитов. В целом эффект этих изменений непостоянен, но в результатах проспективных наблюдений сообщалось о статистически значимом снижении количества тромбоцитов с прогрессированием беременности; в 7,6% случаев в III триместре беременности количество тромбоцитов составляло менее 150 000 и в 1% — менее 100 000 [5].

При нормальной беременности уменьшаются эндогенные антикоагулянты, такие как протеин S, а также присутствует приобретенная устойчивость к активированному протеину C, что дополняет протромботический статус. Фибринолиз при нормальной беременности ухудшается из-за вырабатываемого плацентой ингибитора активатора плазминогена (PAI), но нормализуется после рождения плаценты.

Все коагуляционные показатели демонстрируют, что нормальная беременность — это состояние, сопровождаемое гиперкоагуляцией [6].

Клиническое значение

Взросший ОЦК и ускоренная коагуляция способствуют выполнению нескольких важных функций:

- удовлетворяют потребность в возросшей перфузии увеличивающейся матки и растущих плода и плаценты;
- защищают от послеродового кровотечения во время родоразрешения.

Анестезиологи-реаниматологи должны учитывать увеличение ОЦК, когда принимают решение об инфузионно-трансфузионном возмещении во время родоразрешения и после него. У беременных гиперкоагуляция прогрессирует вместе с беременностью, соответственно возрастает и риск тромбозомболических осложнений. При отсутствии осложнений и быстрой активизации восстановление диуреза происходит в течение нескольких дней после родов, ОЦК возвращается к норме более чем за 8 нед.

Изменения сердечно-сосудистой системы

Увеличение сердечного выброса — одно из самых важных изменений беременности. Сердечный выброс во время беременности увеличивается на 30–40% и достигает максимального значения приблизительно к 24-й неделе гестации [7]. Увеличение частоты сердечных сокращений (ЧСС) возникает рано (к концу I месяца беременности) и достигает плато, увеличиваясь на 10–15 ударов в минуту к 28–32-й неделе беременности. Ударный объем начинает возрастать к середине I триместра и прогрессивно увеличивается на протяжении II триместра. Эхокардиография показывает увеличение конечно-диастолического размера полости левого желудочка и толщины его стенок, без изменений конечно-систолического объема, что свидетельствует об увеличении фракции изгнания. Сердечный выброс может изменяться в зависимости от размера матки и положения женщины во время исследования. Увеличенная беременная матка может вызывать аортोकавальную компрессию и снижать наполнение камер сердца во

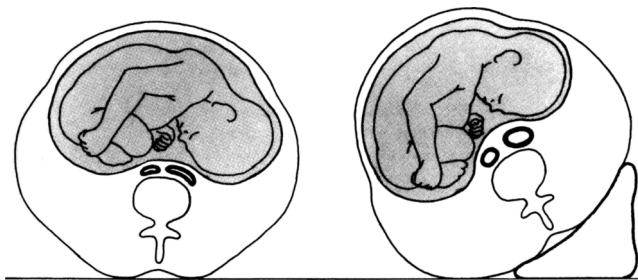


Рис. 1.1. Аорто-кавальная компрессия. (Из Chestnut [8]. Используется с разрешения Elsevier)

время положения беременной женщины на спине (рис. 1.1), приводя к недостаточности функции сердца. В норме у беременных женщин отмечается заметный рост давления в бедренной и нижней полой венах. Коллатеральные сосуды поддерживают наполнение предсердий, но приводят к венозному застою, включая застой в эпидуральном венозном сплетении (Батсона).

Давление наполнения [центральное венозное давление (ЦВД), давление заклинивания легочных капилляров (ДЗЛК), конечно-диастолическое давление левого желудочка] не изменяется, несмотря на увеличение размеров сердца, обусловленное перестройкой миокарда во время беременности. Системное сосудистое сопротивление уменьшается приблизительно на 20%. Артериальное давление никогда не увеличивается при нормальной беременности, наоборот, систолическое и диастолическое артериальное давление снижаются в среднем на 8 и 20% соответственно [9]. И гормоны беременности (эстрадиол и прогестерон), и простагландин, и оксид азота могут играть роль в снижении артериального давления, наблюдаемого, несмотря на увеличение сердечного выброса. Далее во время родов сердечный выброс может увеличиваться до 50% относительно дородовых значений, хотя аналгезия может нивелировать часть этого увеличения. Непосредственно в послеродовом периоде сердечный выброс увеличивается максимально и может повыситься на 80% относительно дородовых значений и приблизительно на 150% выше значений до беременности. Увеличение ударного объема, так же как и ЧСС, поддерживает увеличение сердечного выброса. Сердце при беременности смещается налево и вверх из-за прогрес-

сирующего подъема диафрагмы беременной маткой. Электрокардиограмма (ЭКГ) нормальной беременной может включать:

- синусовую тахикардию или незначительные нарушения ритма;
- депрессию сегмента *ST* и сглаживание зубца *T*;
- отклонение оси влево;
- гипертрофию левого желудочка.

При аускультации часто выслушивается систолический шум из-за трикуспидальной или митральной регургитации, а также III или IV сердечный тон. Сердечный выброс, ЧСС и ударный объем снижаются до родовых значений через 24–72 ч после родов и возвращаются к значениям, существовавшим до беременности, в течение 6–8 нед после родоразрешения [10].

Клиническое значение

Увеличение сердечного выброса плохо переносится беременными женщинами с патологией клапанов сердца (например, аортальный или митральный стеноз) или патологией коронарных артерий. **Декомпенсация функции миокарда может развиться при беременности на сроке 24 нед, во время родов и особенно сразу после родов.** Из-за застоя в эпидуральном венозном сплетении повышается риск внутрисосудистого введения катетера у беременных женщин; прямая связь системы *v. azygos* с сердцем и мозгом также повышает риск токсического действия местного анестетика на сердечно-сосудистую и центральную нервную систему (ЦНС). Вследствие опасности развития аорто-кавальной компрессии рекомендуется положение роженицы на боку или с валиком под правой ягодицей.

Изменения органов дыхания

Изменения респираторных параметров начинаются уже на четвертой неделе гестации. Минутная вентиляция увеличивается за период беременности приблизительно на 50% по сравнению со значениями до беременности. Увеличение минутной вентиляции происходит главным образом из-за увеличения дыхательного объема (40%) и в меньшей

степени — увеличения частоты дыхания (15%) [11]. Альвеолярная вентиляция значительно увеличивается по мере увеличения дыхательного объема без изменений в соотношении мертвого пространства и дыхательного объема (VD/VT). У беременных PCO_2 снижается до 32–35 мм рт.ст., хотя почечная экскреция бикарбоната сохраняет нормальный pH -фактор артериальной крови. Повышенная концентрация прогестерона во время беременности, вероятно, стимулирует усиленное дыхание даже до ускорения метаболизма [12]. Потребление кислорода и продукция углекислого газа увеличиваются приблизительно на 60% по сравнению со значениями до беременности. PaO_2 увеличивается на ранних сроках беременности вследствие снижения PCO_2 .

Функциональная остаточная емкость, резервный объем выдоха и остаточный объем уменьшаются при беременности (рис. 1.2). Эти изменения связаны с краниальным смещением диафрагмы увеличенной беременной маткой. Выдыхаемый объем несколько увеличивается из-за увеличения дыхательного объема и резервного объема вдоха. Жизненная емкость легких не меняется. Общая емкость легких уменьшается незначительно, потому что окружность грудной клетки увеличивается. Емкость закрытия (CC) не изменяется, но снижение функциональной остаточной емкости способствует тенденции к ранней десатурации, поскольку емкость легких быстрее снижается ниже емкости закрытия.

Слизистая оболочка дыхательных путей становится более васкуляризованной, отечной и рыхлой. Голос может стать ниже, а количество баллов по шкале Mallampati прогрессивно увеличивается во время беременности и особенно родов [13].

В родах в отсутствие лечения боли минутный объем увеличивается еще больше за счет тахипноэ, и PCO_2 может снизиться до 17 мм рт.ст. Обезболивание опиоидами несколько смягчает эти изменения, более предпочтительна регионарная аналгезия, при которой не отмечается значительного снижения PCO_2 . Во время второго периода усилия женщины при потугах увеличивают вентиляцию даже при наличии эффективной регионарной аналгезии [14, 15].

Изменения функциональной остаточной емкости возвращаются к норме через 1–2 нед после родов, сопровождая уменьшение размеров матки. Все другие респираторные па-

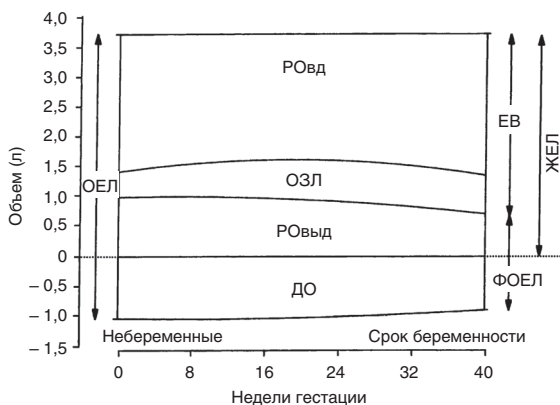


Рис. 1.2. Изменения объема и емкости легких во время беременности. ОЕЛ — общая емкость легких; РОВд — резервный объем вдоха; ОЗЛ — объем закрытия легких; РОвыд — резервный объем выдоха; ДО — дыхательный объем; ФОЕЛ — функциональная остаточная емкость легких; ЕВ — емкость вдоха; ЖЕЛ — жизненная емкость легких. (Из Chestnut [8], используется с разрешения Elsevier)

раметры возвращаются к значениям, имевшимся до беременности, в пределах 6–12 нед после родов.

Клиническое значение

Снижение функциональной остаточной емкости, а также увеличение потребления кислорода может вызвать быстрое развитие гипоксемии у женщины во время апноэ. Сниженная функциональная остаточная емкость уменьшает время денитрогенизации и скорость поглощения ингаляционных анестетиков. Из-за отека, васкуляризации и рыхлости слизистой нужно избегать назотрахеальной интубации у беременных женщин, а для оротрахеальной интубации должны использоваться эндотрахеальные трубки меньшего размера.

Алкалоз у женщин, связанный со сниженными значениями PaCO_2 из-за гипервентиляции в результате схваток, может вызывать ацидоз у плода из-за:

- 1) сниженной маточно-плацентарной перфузии вследствие вазоконстрикции сосудов матки;
- 2) сдвига влево кривой диссоциации оксигемоглобина у женщины.

Изменения желудочно-кишечного тракта

Увеличивающаяся матка смещает нижний пищеводный сфинктер и нарушает его функцию, а прогестерон снижает его давление, вызывая прогрессивное нарастание изжоги (до 80% у беременных). Увеличение внутрижелудочного давления из-за механической компрессии также способствует изжоге. Несмотря на распространенность этого симптома, общая выработка кислоты снижается (хотя продукция гастрина плацентой повышает общую концентрацию этого гормона).

Желудочная секреция, измеряемая поглощением ацетоаминофена, разведением красителя, ультразвуковыми и рентгенографическими методами, на протяжении всей беременности нормальна. Время пассажа по кишечнику увеличивается, приводя к частым жалобам на запор у беременных женщин. Исследования *pH*-фактора и объема желудочного содержимого у беременных и небеременных не показывают различий в пропорциональном соотношении женщин, у которых встречаются «опасные» критерии (*pH*-фактор <2,5, объем >25 мл [16]) легкой аспирации желудочного содержимого [8].

Роды существенно изменяют это состояние. Эвакуация желудочного содержимого во время родов происходит значительно медленнее, и следовательно, желудочный объем увеличивается. Опиоиды, применяемые любым путем, будут далее увеличивать время эвакуации желудочного содержимого. Исследования демонстрируют наличие твердой пищи в желудке рожаящих женщин даже через 18 ч после ограничения приема пищи [17]. Эвакуация желудочного содержимого остается патологической в первый день после родов, но возвращается к норме на вторые сутки.

Во время беременности несколько увеличиваются печеночные трансаминазы, билирубин и лактатдегидрогеназа. Щелочная фосфатаза заметно увеличивается (в 2–4 раза), но не из-за изменений печени, а из-за продукции плаценты. **Активность холинэстеразы сыворотки уменьшается на 24% перед родами и достигает самого низкого уровня (33%) на третий день после родов [14] (рис. 1.3).** В 11% случаев у родильниц отмечается клинически значимая недостаточность активности холинэстеразы, проявляющаяся в чрезмерной реакции на нормальные дозы сукцинилхолина (суксаметония йодида, суксаметония хлорида).

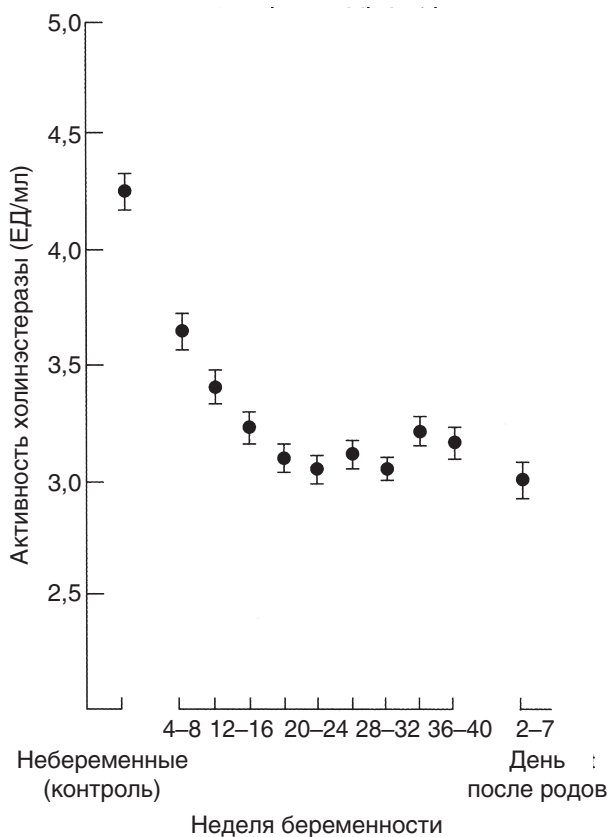


Рис. 1.3. Активность холинэстеразы плазмы у беременных. (Из Cohen [18], используется с разрешения Elsevier)

Функция желчного пузыря и эвакуация из него во время беременности ухудшаются, и существуют доказательства, что беременные женщины более склонны к образованию желчных конкрементов.

Клиническое значение

Беременные женщины **в родах** всегда должны рассматриваться как пациентки с полным желудком независимо от времени их последнего приема пищи. При возможности следует избегать общей анестезии, при ее неизбежности должны ис-

пользоваться обычные предосторожности (быстрая последовательная индукция/интубация трахеи). Важно рутинное использование жидкого гомогенного антацида перед кесаревым сечением и перед началом регионарной анестезии, необходимо предусматривать надлежащее смешивание антацида и желудочного содержимого. Беременные женщины, не находящиеся в родах и не имеющие других факторов риска аспирации, не требуют такого лечения. **Даже несмотря на снижение активности холинэстеразы, рекомендуется нормальное дозирование сукцинилхолина (суксаметония йодида, суксаметония хлорида) при интубации, когда необходима общая анестезия, однако разумным кажется использование стимулятора периферических нервов для оценки нейромышечного блока.**

Примечание редактора: в нашем Центре рекомендовано использовать для проведения быстрой последовательной индукции/интубации недеполяризующие миорелаксанты средней продолжительности действия (рокурония бромид) с обязательным наличием антагониста — сугаммадекса.

Изменения почек

Уровень гломерулярной фильтрации во время беременности возрастает из-за увеличения почечного плазмотока [19]. Вследствие повышения уровня фильтрации снижаются концентрации мочевины крови (BUN) и креатинина приблизительно на 40–50% (до 8–9 мг/дл и 0,5–0,6 мг/дл соответственно). Тубулярная реабсорбция натрия увеличивается. Однако глюкоза и аминокислоты эффективно не абсорбируются; следовательно, при нормально текущей беременности может развиться глюкозурия (до 300 мг/сут) и аминокислотурия. Почечные лоханки и мочеточники расширяются, их перистальтика снижается. Физиологический диурез в послеродовом периоде возникает между вторым и пятым днями. Уровень гломерулярной фильтрации и концентрация BUN медленно возвращаются к значениям, существовавшим до беременности, к шестой неделе после родов.

Клиническое значение

Если у беременных отмечаются нормальные для не беременных женщин значения концентрации мочевины и креатини-

на (т.е. фактически повышение концентрации по сравнению с нормой во время беременности, что может свидетельствовать о снижении гломерулярной фильтрации), необходимо исключить патологию функции почек.

Изменения центральной и периферической нервной системы

Центральная и периферическая нервные системы подвергаются значительным изменениям во время беременности. МАК снижается на 25–40% во время беременности [20]. Причина этого изменения предположительно в повышении концентраций прогестерона и эндорфина у беременных. Однако несколько исследований показали, что концентрация эндорфина не увеличивается до начала активных родов [21], таким образом, это не может объяснить раннее снижение МАК. При введении экзогенного прогестерона кроликам с овариэктомией наблюдалось снижение МАК при сравнении с контрольными животными [22].

Более широкое дерматомальное распространение сенсорной анестезии у беременных после использования эпидуральной анестезии наблюдалось в сравнении с небеременными контрольной группы [23]. Различие объяснялось уменьшением объема эпидурального пространства, вызванного кровенаполнением эпидурального венозного сплетения вследствие аортокавальной компрессии. Однако в последующих сообщениях было показано, что это различие существует даже во время ранней беременности (8–12 нед), когда нельзя ожидать механическую обструкцию еще небольшой беременной маткой [24], кроме того, при поздней беременности обнаруживается снижение объема цереброспинальной жидкости, но не эпидурального внесосудистого объема. Были предложены следующие факторы:

- компенсаторный респираторный алкалоз беременных;
- снижение содержания протеина в плазме и цереброспинальной жидкости во время беременности, приводящее к увеличению несвязанного местного анестетика;
- гормоны беременности.

Последнее — наиболее вероятное объяснение, основанное на экспериментальных исследованиях. Была продемонстри-

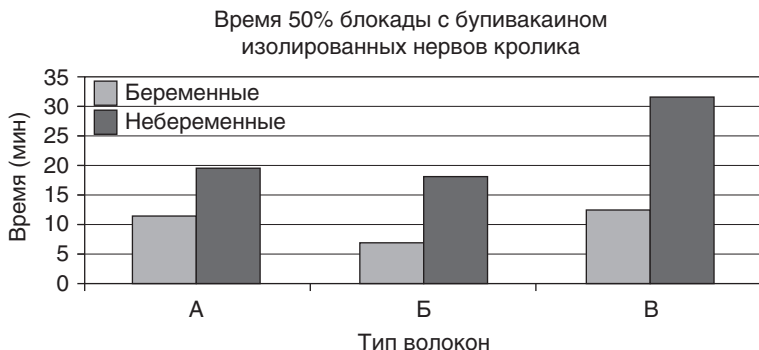


Рис. 1.4. Повышенная чувствительность нервов беременных крольчих при сравнении с небеременными. (Данные Datta et al. [25])

рована повышенная чувствительность изолированных нервных волокон к бупивакаину (рис. 1.4) [25].

Возможно, прогестерон или один из его активных метаболитов ответственны за наблюдаемую повышенную чувствительность периферической нервной системы к анестетикам у беременных. Эта повышенная чувствительность также наблюдалась в нервах кроликов после овариэктомии, хронически получавших экзогенный прогестерон [26]. Интересно, но этот феномен не наблюдался после кратковременного облучения экзогенного прогестерона [27]. У беременных женщин также была отмечена повышенная чувствительность периферических нервов к местному анестетику [28].

Клиническое значение

Даже при том, что точный механизм повышенной чувствительности центральной и периферической нервных систем к общим и местным анестетикам неизвестен, благоразумно уменьшать дозу анестетиков у беременных женщин, по крайней мере их начальные дозировки.

Из-за недостаточности данных и неуверенности относительно фактических механизмов, лежащих в основе повышенной чувствительности к местным анестетикам при беременности, неизвестно, когда эти изменения возвращаются к состоянию, бывшему до беременности. Считается, что нормальная чувствительность к анестетикам, применяемым спинально, появляется через 24–48 ч после родов.

Изменения эндокринной системы

Уровень тиронид-связанного глобулина при беременности возрастает, но уровни свободных T_{III} и T_{IV} соответствуют норме. Гиперплазия коры надпочечников при беременности приводит к увеличению и свободного, и общего кортизола.

Уровень глюкозы в крови беременных ниже, чем у небеременных женщин, вследствие ограничения в пище, но толерантность к нагрузке глюкозой может быть несколько снижена из-за действия плацентарного лактогена, вызывающего умеренное диабетоподобное состояние. Иногда оно прогрессирует до гестационного диабета. Уровень глюкозы быстро возвращается к норме после рождения плаценты.

Изменения скелетных мышц

Гормон релаксин ответственный за общее расслабление связок и размягчение коллагеновой ткани. В поясничном отделе позвоночного столба проявляется увеличение лордоза, которое может осложнить проведение регионарной анестезии. Может встретиться растяжение бокового кожного нерва бедра, приводящее к сенсорным нарушениям на боковой поверхности бедра (боль, парестезия). Это состояние должно быть дифференцировано от поражения нерва во время родов или анестезии. Кроме того, боль в пояснице часто сопровождает позднюю беременность, и беременных женщин нужно предупреждать о возможном отсутствии связи между болью и регионарной анестезией.

Изменения кожи

Гиперпигментация определенных частей тела, таких как лицо, шея и средняя линия живота, весьма распространена во время беременности. За это ответственны меланоцитстимулирующие гормоны.

Изменения молочных желез

Увеличение молочных желез типично и может осложнить использование обычного ларингоскопа во время индукции об-

щей анестезии. Ларингоскоп с короткой ручкой может облегчить инструментальную визуализацию [29].

Изменения глаз

Продemonстрировано, что внутриглазное давление уменьшается во время беременности; это связано с:

- увеличением уровня прогестерона;
- наличием релаксина;
- снижением продукции тканевой жидкости из-за повышения секреции хорионального гонадотропина человека.

Изменение внутриглазного давления у беременных может вызывать расстройства зрения, а также нарушение прилегания контактных линз.

Список литературы

1. Lund C.J., Donovan J.C. Blood volume during pregnancy. Significance of plasma and red cell volumes // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1967. Vol. 98, N. 3. P. 394–403.
2. Ueland K. Maternal cardiovascular dynamics. VII. Intrapartum blood volume changes // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1976. Vol. 126, N. 6. P. 671–677.
3. Barron W.M., Mujais S.K., Zinaman M., Bravo E.L. et al. Plasma catecholamine responses to physiologic stimuli in normal human pregnancy // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1986. Vol. 154, N. 1. P. 80–84.
4. Frolich M.A., Datta S., Corn S.B. Thrombopoietin in normal pregnancy and preeclampsia // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1998. Vol. 179, N. 1. P. 100–104.
5. Burrows R.F., Kelton J.G. Thrombocytopenia at delivery: a prospective survey of 6715 deliveries // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1990. Vol. 162, N. 3. P. 731–734.
6. Sharma S.K., Philip J., Wiley J. Thromboelastographic changes in healthy parturients and postpartum women // *Anesth. Analg.* 1997. Vol. 85, N. 1. P. 94–98.
7. Mashini I.S., Albazzaz S.J., Fadel H.E. et al. Serial noninvasive evaluation of cardiovascular hemodynamics during pregnancy // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1987. Vol. 156, N. 5. P. 1208–1213.
8. Chang A.B. Physiologic changes of pregnancy // *Obstetric Anesthesia: Principles and Practice* / ed. D.H. Chestnut. Philadelphia: Elsevier; Mosby, 2004. P. 15–36.
9. Clark S.L., Cotton D.B., Lee W. et al. Central hemodynamic assessment of normal term pregnancy // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1989. Vol. 161, N. 6. Pt 1. P. 1439–1442.

10. Robson S.C., Hunter S., Moore M., Dunlop W. Haemodynamic changes during the puerperium: a Doppler and M-mode echocardiographic study // Br. J. Obstet. Gynaecol. 1987. Vol. 94, N. 11. P. 1028–1039.
11. Prowse C.M., Gaensler E.A. Respiratory and acid-base changes during pregnancy // Anesthesiology. 1965. Vol. 26. P. 381–392.
12. Bayliss D.A., Millhorn D.E. Central neural mechanisms of progesterone action: application to the respiratory system // J. Appl. Physiol. 1992. Vol. 73, N. 2. P. 393–404.
13. Kodali B.S., Chandrasekhar S., Bulich L.N., Topulos G.P. et al. Airway changes during labor and delivery // Anesthesiology. 2008. Vol. 108, N. 3. P. 357–362.
14. Pearson J.F., Davies P. The effect of continuous lumbar epidural analgesia on the acid–base status of maternal arterial blood during the first stage of labour // J. Obstet. Gynaecol. Br. Commonw. 1973. Vol. 80, N. 3. P. 218–224.
15. Pearson J.F., Davies P. The effect on continuous lumbar epidural analgesia on maternal acid–base balance and arterial lactate concentration during the second stage of labour // J. Obstet. Gynaecol. Br. Commonw. 1973. Vol. 80, N. 3. P. 225–229.
16. Roberts R.B., Shirley M.A. Reducing the risk of acid aspiration during cesarean section // Anesth. Analg. 1974. Vol. 53, N. 6. P. 859–868.
17. Carp H., Jayaram A., Stoll M. Ultrasound examination of the stomach contents of parturients // Anesth. Analg. 1992. Vol. 74, N. 5. P. 683–687.
18. Cohen S.E. Why is the pregnant patient different? // Semin Anesth. 1982. Vol. 1. P. 73.
19. Jeyabalan A., Conrad K.P. Renal function during normal pregnancy and preeclampsia // Front. Biosci. 2007. Vol. 12. P. 2425–2437.
20. Palahniuk R.J., Shnider S.M., Eger E.I. 2nd. Pregnancy decreases the requirement for inhaled anesthetic agents // Anesthesiology. 1974. Vol. 41, N. 1. P. 82–83.
21. Steinbrook R.A., Carr D.B., Datta S., Naulty J.S. et al. Dissociation of plasma and cerebrospinal fluid beta-endorphin-like immunoreactivity levels during pregnancy and parturition // Anesth. Analg. 1982. Vol. 61, N. 11. P. 893–897.
22. Datta S., Miglioizzi R.P., Flanagan H.L., Krieger N.R. Chronically administered progesterone decreases halothane requirements in rabbits // Anesth. Analg. 1989. Vol. 68, N. 1. P. 46–50.
23. Bromage P.R. Continuous lumbar epidural analgesia for obstetrics // Can. Med. Assoc. J. 1961. Vol. 85. P. 1136–1140.
24. Fagraeus L., Urban B.J., Bromage P.R. Spread of epidural analgesia in early pregnancy // Anesthesiology. 1983. Vol. 58, N. 2. P. 184–187.

25. Datta S., Lambert D.H., Gregus J., Gissen A.J. et al. Differential sensitivities of mammalian nerve fibers during pregnancy // *Anesth. Analg.* 1983. Vol. 62, N. 12. P. 1070–1072.
26. Flanagan H.L., Datta S., Lambert D.H., Gissen A.J. et al. Effect of pregnancy on bupivacaine-induced conduction blockade in the isolated rabbit vagus nerve // *Anesth. Analg.* 1987. Vol. 66, N. 2. P. 123–126.
27. Bader A.M., Datta S., Moller R.A., Covino B.G. Acute progesterone treatment has no effect on bupivacaine-induced conduction blockade in the isolated rabbit vagus nerve // *Anesth. Analg.* 1990. Vol. 71, N. 5. P. 545–548.
28. Butterworth J.F.T., Walker F.O., Lysak S.Z. Pregnancy increases median nerve susceptibility to lidocaine // *Anesthesiology.* 1990. Vol. 72, N. 6. P. 962–965.
29. Datta S., Briwa J. Modified laryngoscope for endotracheal intubation of obese patients // *Anesth. Analg.* 1981. Vol. 60. P. 120–121.

Фармакология местных анестетиков

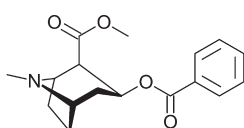


- Химия.
- Физико-химические свойства.
- Другие факторы, оказывающие влияние на активность местных анестетиков.
 - Объем и концентрация.
 - Добавление вазоконстрикторов.
 - Место инъекции.
 - Натрия гидрокарбонат (Натрия бикарбонат^Δ).
 - Смеси местных анестетиков: хлорпрокаин^ρ и другие препараты.
 - Беременность.
 - Температура.
- Токсичность местных анестетиков.
 - Системная токсичность: ЦНС.
 - Системная токсичность: сердечно-сосудистая система.
 - Периферическая нейротоксичность.
 - Отрицательное воздействие на плод.
- Список литературы.

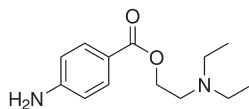
Химия

Химически местные анестетики классифицируются как сложные amino-эфирь или amino-амидь (рис. 2.1). Все клинически используемые местные анестетики (кроме кокаина) связывают замещенное ароматическое кольцо через эфирный или амидный мостик и промежуточную алкилированную цепь с третичным амином. Коммерчески большинство препаратов расфасовывается как хлористоводородная соль с присоединенным к аминогруппе протоном для улучшения водорастворимости. Amino-эфирь подвергаются гидролизу холинэстеразой плазмы (псевдохолинэстеразой) до производных парааминобензойной кислоты, которая является известным аллергеном. Следовательно, аллергические реакции на amino-эфирь весьма нередки. Amino-амидь, напротив, метаболизируются печенью с видоизменением в продукты, имеющие очень низкий триггерный потенциал пуска аллергических реакций.

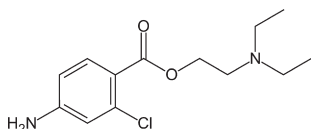
Эфиры



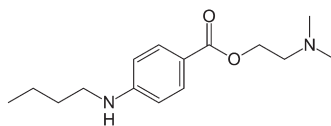
Кокаин



Прокаин

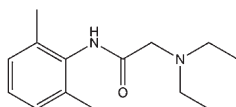


Хлорпрокаин

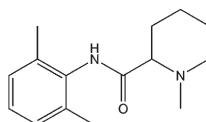


Тетракаин

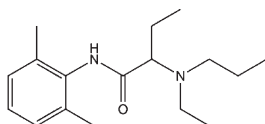
Амиды



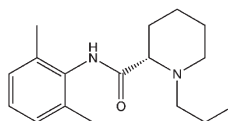
Лидокаин



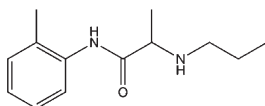
Мепивакаин



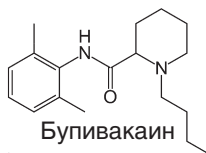
Этидокаин



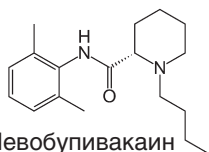
Ропивакаин



Прилокаин



Бупивакаин



Левобупивакаин

Рис. 2.1. Местные анестетики, химическая структура эфиров и амидов

Все местные анестетики, кроме лидокаина, содержат вращающийся атом углерода и, таким образом, существуют как

два энантиомера. Обычно готовятся рацемические смеси, но развитие методов массовой сепарации оптических изомеров привело к появлению левобупивакаина и ропивакаина, которые являются на рынке чистыми левовращающими (*L* или *S*) формами.

Физико-химические свойства

Физико-химические свойства местных анестетиков коррелируют с некоторыми их клиническими свойствами (табл. 2.1).

Жирорастворимость коррелирует с фармакологической активностью местных анестетиков. Этот эффект также отмечен и у общих анестетиков (наблюдение Meyer-Overton) и иногда приписывается более легкому проникновению через липидные мембраны нервных клеток большего количества липофильного местного анестетика. Более современные взгляды на это наблюдение предполагают, что это связано с богатыми липидами периневральными тканями, в которых формируется депо препаратов, увеличивающее продолжительность блокады и, соответственно, клиническую эффективность.

Связываемость с белками коррелирует с продолжительностью действия местных анестетиков, которые связываются в основном с двумя компонентами плазмы:

- высокоаффинный кислый α_1 -гликопротеин;
- низкоаффинный высокоактивный альбумин.

Хотя эта связь преподается в классической учебной программе, предполагают, что она все-таки не является основной причиной. Связываемость с белками плазмы зависит от липофильности, которая фактически более ответственна за длительный период действия.

pKa местных анестетиков до некоторой степени коррелирует со скоростью начала невралной блокады. pKa определяется как *pH*-фактор, при котором 50% местного анестетика остаются в неионизированной форме, а 50% существуют в ионизированной форме. Препараты с pKa, близким к *pH*-фактору организма, будут присоединять протон с меньшей вероятностью, и поэтому преимущественно существуют в виде неионизированной формы (см. табл. 2.1). Эта форма менее полярна и легче проникает через мембрану нервных клеток, возможно, объясняя более быстрое начало блока.

Таблица 2.1. Свойства местных анестетиков

Анестетик	Жирорастворимость	Связываемость с белками	pKa (исюиизированная фракция при pH 7,4)	Молекулярная масса	Фармакологическая активность	Начало действия	Продолжительность действия	Соотношение UV/MV
Хлорпрокаин ^е	0,14	~0	8,7 (5%)	271	Низкая	Очень быстрое	Короткая	~0
Прокаин	0,02	6	8,9 (3%)	236	Низкая	Быстрое	Короткая	N/A
Лидокаин	2,9	64	7,7 (35%)	234	Средняя	Быстрое	Средняя	0,5–0,7
Мепивакаин	0,8	78	7,6 (39%)	246	Средняя	Среднее	Средняя	0,7–0,8
Бупивакаин	8,2	96	8,1 (15%)	288	Высокая	Медленное	Длительная	0,2–0,4
Ропивакаин	8,0	92–94	8,1 (15%)	274	Высокая	Медленное	Длительная	0,2

Примечание. Жирорастворимость; разделение на составляющие гетанол или октанобуфер; соотношение UV/MV — соотношение концентрации анестетика в пупочной вене к концентрации в вене женщины; в таблице показана общая концентрация, а не концентрация связанного лекарственного препарата (см. текст для детализации); N/A — недоступно.

Однако проницательный читатель отметит, что этот механизм — по существу та же самая жирорастворимость, таким образом, в естественных условиях важность этого действия неясна. Действительно, у хлорпрокаина[®] с рКа 8,7 самое быстрое начало действия в клинической практике среди всех местных анестетиков при эпидуральной блокаде. Кроме того, хотя неионизированность препарата важна для диффузии через мембрану нерва, считается, что ионизированная форма в конечном счете связывается с натриевыми каналами внутриклеточно. Следовательно, обе формы местного анестетика важны для невральной блокады.

Небольшое количество местных анестетиков обладает **подлинными вазоактивными свойствами**. Лидокаин вызывает небольшую вазодилатацию в низких концентрациях, что, возможно, снижает его потентность *in vivo* и увеличивает сосудистое всасывание. Напротив, у ропивакаина была обнаружена дозозависимая вазоконстриктивная активность [1], которая может увеличить продолжительность его действия, особенно после местной инфильтрации.

Проникновение местных анестетиков через плаценту обусловлено физико-химическими свойствами препаратов. Все местные анестетики представляют собой относительно небольшие молекулы, и поэтому молекулярный вес не оказывает влияния на их транспорт. Жирорастворимость и количество неионизированных молекул оказывают влияние на концентрацию местных анестетиков в венозной крови женщины, а также в крови плода, потому что оба показателя улучшают прохождение через липидные мембраны плаценты (см. табл. 2.1). Однако более свежие данные свидетельствуют, что свободные концентрации всех местных анестетиков находятся в равновесии в крови женщины и плода, поскольку связь их с белками крови женщины делает необязательным прохождение через плаценту, таким образом, местные анестетики, применяемые матерью, считаются безопасными для плода.

Другие факторы, оказывающие влияние на активность местных анестетиков

Помимо специфических физико-химических свойств, на степень невральной блокады, достигаемой местными анестети-

ками, значительный эффект оказывает множество клинически изменяемых факторов.

Объем и концентрация

Суммарная доза (в мл или мг) местного анестетика будет в конечном счете диктовать время начала, качество и продолжительность блока. В общем, увеличение дозы препарата ускоряет начало и удлиняет продолжительность блока. Например, увеличение концентрации бупивакаина от 0,125 до 0,5% при сохранении постоянного объема ускоряет начало, увеличивает качество и продолжительность (но не дерматомальное распространение) блока [2]. Объем, концентрация и доза, однако, тесно связаны, потому что:

$$\text{доза} = \text{объем} \times \text{концентрация}.$$

Следовательно, изменение одного параметра обязательно изменяет другие, осложняя изолированное исследование особенностей одного из них. Клинически объем лекарственного препарата оказывает абсолютный эффект на распространение и качество действия введенного эпидурально местного анестетика, тогда как суммарная доза представляется самой важной при спинальной анестезии.

Добавление вазоконстрикторов

Эпинефрин (Адреналин[▲]) часто используется с местными анестетиками для улучшения качества и продолжительности аналгезии. Из-за вазоконстрикции, вызванной местно введенным адреналином, анестетик будет длительно блокировать нерв из-за меньшей абсорбции в сосудистую сеть. Норэпинефрин (Норадреналин[▲]) и мезатон также используются для пролонгирования блокады, хотя они намного менее популярны. Добавление эпинефрина (Адреналина[▲]) также снижает пиковые концентрации в плазме крови большинства местных анестетиков, включая мепивакаин и лидокаин. Эпинефрин (Адреналин[▲]) обычно добавляется к вводимым эпидурально лидокаину или бупивакаину в концентрациях 1,7–5 мкг/мл, или от 1:600 000 до 1:200 000 (последняя — коммерчески доступная концентрация). Это снижает среднюю эффективную концентрацию местного анестетика на 30% [3]. Кроме того, продолжительность действия эпидурально введенно-

го лидокаина и в меньшей степени бупивакаина значительно продлевается при добавлении Адреналина[▲]. В отличие от этого, при спинальной анестезии Адреналин[▲] оказывает минимальный эффект, увеличивая продолжительность моторного, но не сенсорного блока при использовании лидокаина и расширяя сенсорный блок при использовании бупивакаина только к 4–19-й минуте [4].

Место инъекции

Начало действия местного анестетика изменяется в зависимости от места введения. Спинальный и подкожный пути введения связаны с более быстрым началом, тогда как при эпидуральном блоке и блоке плечевого сплетения они начинают действовать более медленно.

Натрия гидрокарбонат (Натрия бикарбонат[▲])

Растворы местного анестетика, особенно содержащие эпинефрин (Адреналин[▲]), фасуются с низким pH -фактором, чтобы увеличить сохранность препарата. Добавление натрия гидрокарбоната (Натрия бикарбоната[▲]) (1 мл 1 молярного раствора на 10 мл местного анестетика) увеличит pH -фактор этих растворов и таким образом повысит процент неионизированных форм, которые важны для диффузии через мембрану нерва. Скорость начала и качество блока улучшаются при этом вмешательстве. Добавление натрия гидрокарбоната (Натрия бикарбоната[▲]) к бупивакаину не рекомендуется из-за риска осаждения при повышении pH -фактора выше 7,7. Лабораторно доказано, что натрия гидрокарбонат (Натрия бикарбонат[▲]) также увеличивает активность местных анестетиков за счет других механизмов, отличных от его воздействия на pH -фактор, потому что его эффект глубже, чем эквивалентная алкализация, вызванная другими буферами [5].

Смеси местных анестетиков: хлорпрокаин[®] и другие препараты

Исторически использовались комбинации местных анестетиков для сокращения начала действия и улучшения качества блока. Комбинация введенных спинально 1% тетракаина и 10% новокаина в равных объемах обеспечивала превосходную сенсорную анестезию по сравнению с изолированно

введенным гипербарическим тетракаином (на 5% декстрозе) [6]. Когда-то надеялись, что желательной комбинацией для эпидурального введения будет смесь 2-хлорпрокаина[®] с быстрым началом и бупивакаина с долгой продолжительностью действия. Однако использование 2-хлорпрокаина[®] сокращало продолжительность действия бупивакаина [7]. Механизм этого взаимодействия неизвестен, но это может быть связано с ингибированием закрепления бупивакаина на мембранных клеточных рецепторах из-за наличия 2-хлорпрокаина[®] или его метаболита — хлораминобензойной кислоты [8].

Эвтектическая смесь местных анестетиков (EMLA), смесь прилокаина и лидокаина в соотношении 1:1, вызывает кожную анестезию через интактные кожные покровы. Применяемая в дозе 0,5–1 г с герметической повязкой, она вызывает анестезию для последующего введения иглы через 30–60 мин.

Примечание редактора: 2-хлорпрокаин[®] — эфиромидный местный анестетик, в Российской Федерации не зарегистрирован.

Беременность

Беременность уменьшает количество необходимого местного анестетика и для спинальной, и для эпидуральной анестезии, по сравнению с небеременными женщинами такого же возраста [9]. При проведении спинальных, эпидуральных и периферических нервных блокад начало блока также быстрее. Хотя были предложены различные механизмы для объяснения этого явления (включая влияние механических факторов в эпидуральном пространстве и альтерацию ЦНС), наиболее вероятное объяснение — это эффект прогестерона непосредственно на волокна чувствительных нервов.

Температура

При нагревании местного анестетика до температуры 100 °F происходит уменьшение времени начала блока при эпидуральной анестезии. Вероятный механизм этого явления — снижение рКа, происходящее при увеличении температуры [12].

Примечание редактора: температура 100 °F соответствует примерно 37,8 °C.