Revijalni članak

INFILTRACIJA HIRURŠKE RANE
LOKALNIM ANESTETIKOM
(INFILTRACIJA RANE)

Damjan Slavković¹, Zoran Kostić^{1,2}, Nikolina Milošević²,
Nemanja Rančić³, Viktorija Dragojević-Simić^{2,3}, Dušica
Stamenković^{2,4}, Milijana Miljković³

¹Klinika za abdominalnu hirurgiju, Vojnomedicinska akademija,
Beograd, Srbija

²Medicinski fakultet VMA, Univerzitet odbrane, Beograd,
Srbija

³Centar za kliničku farmakologiju, Vojnomedicinska akademija,
Beograd, Srbija

⁴Klinika za anesteziologiju i intenzivno lečenje, Vojnomedicinska
akademija, Beograd, Srbija

Rad je primljen 8.10.2019, revidiran 5.11.2019,
prihvaćen za štampu 8.11.2019.

Sažetak

Sa razvojem ambulantne hirurgije, povećao se broj hirurških zahvata koji se izvode u uslovima lokalne infiltrativne anestezije. Infiltrativna anestezija se koristi samostalno za obezbeđivanje anestezije kod manjih hirurških procedura ili kao infiltrativna analgezija duž većih operativnih incizija u kombinaciji sa analgeticima, kod operacija u opštoj anesteziji, u sklopu multimodalnog analgetskog pristupa. Jednostruka infiltracija rane, u formi bloka na kraju hirurškog zahvata u opštoj ili regionalnoj anesteziji obezbeđuje kvalitetnu analgeziju u vremenski ograničenom intervalu, te je u cilju produženog delovanja lokalnih anestetika uvedena tehnika kontinuirane infiltrativne analgezije. Infiltrativna lokalna anestezija u kontinuiranom modalitetu smanjuje upotrebu opioidnih i neopiodnih analgetika, produžava trajanje analgezije (uglavom do 72 h) i omogućava mobilizaciju bolesnika. Pozitivan efekat infiltrativne anestezije opisan je kod operacija preponskih kila, dojke, u kardiorakalnoj, ortopedskoj i ginekološkoj hirurgiji. U abdominalnoj hirurgiji kompleksna inervacija trbušnog zida i intraabdominalnih organa zahteva primenu kombinovanja infiltrativne anestezije sa drugim modalitetima analgezije. Infiltrativna lokalna anestezija je bezbedna tehnika jer ne dovodi do infekcije hirurške rane i ne utiče na pojavu infekcije mesta hirurškog reza. Kako bi lokalna infiltrativna anestezija u potpunosti ispunila i opravdala očekivanja, neophodno je savladati relativno jednostavnu tehniku njene primene i svrsishodno je primenjivati.

Autor za korespondenciju: dr Milijana Miljković, Centar za kliničku farmakologiju, Vojnomedicinska akademija, Crnotravska 17, 11 050 Beograd, Srbija, Telefon: +381 69 149 46 43, E-mail: milijana-miljkovic@gmail.com

Review article

SURGICAL WOUND INFILTRATION BY
LOCAL ANESTHETIC (WOUND INFILTRATION)

Damjan Slavković¹, Zoran Kostić^{1,2}, Nikolina Milošević²,
Nemanja Rančić³, Viktorija Dragojević-Simić^{2,3}, Dušica
Stamenković^{2,4}, Milijana Miljković³

¹Clinic for digestive surgery, Military Medical Academy, Belgrade,
Serbia

²Medical Faculty University of defense, Belgrade,
Serbia

³Center for clinical pharmacology, Military Medical Academy,
Belgrade, Serbia

⁴Department of anesthesiology and intensive care, Military Medical
Academy, Belgrade, Serbia

Submitted October 8, 2019,
revision received November 5, 2019, accepted November 8, 2019.

Abstract

A large number of surgical interventions are performed ambulatory under local infiltrative anesthesia. Local anesthetic wound infiltration provides anesthesia for minor surgical procedures and perioperatively improves analgesia after surgery in general anesthesia as part of a multimodal analgesic approach.

The effect of a single block wound infiltration at the end of a surgical procedure in general or regional anesthesia provides additional analgesia for several hours. Infiltrative local anesthesia performed in a continuous modality reduces the use of analgesics, prolongs duration of analgesia and enhances the patient's mobilization. Benefits of local infiltrative anesthesia are described in inguinal hernioplasty, breast surgery, sternotomy, orthopedic, and gynecological surgery. However, in abdominal surgery, continuous infiltrative local anesthesia is combined with other analgesic modalities respecting complex innervation of the abdominal wall and intra-abdominal organs. Wound infiltration is a safe technique without the risk of surgical wound infection. There is a lack of data about cost-benefit ratio when wound infiltration is used. In order for local infiltrative anesthesia to fully meet the expectations it is necessary to have mastery of the relatively simple technique, and the knowledge of when it is suitable to apply.

Corresponding author: dr Milijana Miljković, Center for clinical pharmacology, Military Medical Academy, Crnotravska 17, 11 050 Belgrade, Serbia, Telephone: +381 69 149 46 43, E-mail: milijanamiljkovic@gmail.com

Gljučne reči: lokalni anestetici; postoperativni bol; infiltracija rane; sistemska toksičnost lokalnih anestetika

Keyword: local anesthetic; postoperative pain; wound infiltration; local anesthetic systemic toxicity

Uvod

Povećanje broja hirurških intervencija, koje se izvode u ambulantnim uslovima u okviru jednodnevne hirurgije, doprinelo je češćoj primeni multimodalne analgezije sa korišćenjem lekova i tehnika koje su manje invazivne i imaju minimalne neželjene efekte, a sve u cilju obezbeđivanja ubrzanog oporavka pacijenta u postoperativnom periodu. Infiltracija hirurške rane lokalnim anestetikom ima značajno mesto u analgeziji, naročito nakon minimalno invazivne hirurgije.

Istorijat lokalne anestezije seže u doba Inka, koji su žvakali lišće koke i pljuvačku nastalu žvakanjem koristili za obezbojavanje rana. Prva hirurška intervencija urađena u lokalnoj anesteziji, ukapavanjem kokaina u oko, prikazana je 1884. godine¹. Neželjeni efekti i mogućnost zloupotrebe kokaina koja je opisana i kod hirurga, usporili su primenu lokalne anestezije, sve do sinteze jedinjenja po tipu amino-estara i amino-amida, koja su imala svojstva lokalnih anestetika. Wood je uveo principe „sprovodne” anestezije, 1855. godine, ali se Schleich smatra pioninom infiltrativne anestezije, a Braun je prvi dodao adrenalin prokainu¹.

Narativni revijalni rad ima za cilj da približi lekarima tehniku infiltracije rane lokalnim anestetikom, uključujući i rizik od nastanka infekcije i indikacije.

Lokalni anestetici

Lokalni anestetici reverzibilno blokiraju sprovođenje impulsa duž aksona ili drugih membrana u kojima natrijumski kanali imaju primarnu ulogu u stvaranju akcionih potencijala. U kliničkom smislu, lokalni anestetici se koriste za blokiranje bolnih osećaja koji dolaze iz pojedinih delova tela ili za blokiranje vazokonstriktorskih impulsa koji odlaze iz tih područja².

U hemijskoj strukturi lokalnih anestetika postoje hemijske komponente: aromatični prsten, središnji lanac i terminalni amini (Slika 1). Aromatični prsten određuje rastvorljivost lokalnih anestetika u lipidima³. Na osnovu hemijske strukture lokalni anestetici mogu biti amidi (lidokain, mepivakain, bupivakain, levobupivakain, ropivakain, artikain) i estri (kokain, prokain, tetrakain, benzokain). Da ova podela nije samo akademska ukazuju i prak-

tične razlike ove dve grupe. Estri su relativno nestabilni i brzo se, uz pomoć esteraza, hidrolizuju u telu, dajući para-aminobenzoat (PABA), koji može da dovede do alergijskih i hipersenzitivnih reakcija (Tabela 1). Nasuprot njima, amidi se sporo metabolišu u jetri i retko daju hipersenzitivne reakcije, što amide čini popularnijim od estara u kliničkoj praksi. Potentnost lokalnih anestetika zavisi od fizičkih karakteristika anestetika i od specifične stereohemijske konfiguracije, pa su neki stereoisomeri (levobupivakain, ropivakain) potentniji od ostalih. Dužina dejstva anestetika je uslovljena hidrolizom estarskih i amidskih veza. Estarske veze su sklonije hidrolizi od amidnih, tako da je dejstvo lokalnih anestetika estarske strukture kraće.

Slika 1: Struktura lokalnih anestetika

Na resorpciju lokalnog anestetika utiče nekoliko faktora, kao što su: fizičko-hemijske osobine leka, doza, mesto injekcije, sposobnost leka da se veže za tkivo, lokalni protok krvi, upotreba vazokonstriktora. Primena vazokonstriktora je od značaja pri primeni anestetika sa srednjim i kratkotrajnim dejstvom (lidokain, prokain, mepivakain), čime se postižu niže koncentracije u krvi do 30%, a povećava se neuralni unos zbog većih koncentracija u tkivu. Na taj način se smanjuju sistemski toksični efekti anestetika^{2,4}.

Metabolizam lokalnih anestetika amidnog tipa se odvija u jetri, a estarskog tipa u tkivima pod dejstvom pseudoholinesteraza (Tabela 1). Smanjena funkcija jetre ili snižen protok krvi kroz jetru može da predisponira nastanak toksičnog dejstva

anestetika. Eliminacija se odigrava preko bubrega, a zakiseljavanjem mokraće može da se ubrza njihovo izlučivanje².

kira depolarizacija i širenje nervnog impulsa. Da bi ostvarili efekat, molekuli lokalnog anestetika moraju da prodru u citoplazmu nervne ćelije. Većina lokalnih anestetika su slabe baze nerastvorljive u

Tabela 1: Karakteristike lokalnih anestetika³

Osobine lokalnih anestika		
Osobine	Estri	Amidi
Anestetik	Benzokain Hlorprokain Kokain Prokain Tetrakain	Artikain Bupivakain Dibukain Etidokain Levobupivakain Lidokain Mepivakain Prilokain Ropivakain
Metabolizam	Brz, pseudoholinesteraze	Spor, u jetri
Sistemska toksičnost	Manje verovatna	Verovatna
Alergijska reakcija	Moguća, PABA derivati	Retka
Početak delovanja	Spor	Umeren do brz
pH	8,5–8,9	7,6–8,1

PABA – paraamino-benzoat

Mehanizam dejstva lokalnih anestetika

Lokalni anestetici izazivaju reverzibilni prekid sprovođenja impulsa duž perifernih nerava. Mehanizam delovanja lokalnih anestetika je blokiranje voltažno-zavisnih natrijumovih kanala. Molekul lokalnog anestetika se spaja za vezna mesta na intracelularnom delu Na^+ kanala. Povećanjem koncentracije lokalnog anestetika u tkivu, povećava se prag za ekscitaciju nervnih vlakana, usporava se provođenje impulsa i gubi se sposobnost stvaranja akcionog potencijala^{2,4}. Ovaj progresivni efekat je rezultat sve većeg zauzimanja Na^+ kanala². Iako postoje velike individualne varijacije, lokalni anestetici kod većine pacijenata dovode najpre do gubitka bolnog osećaja, a zatim i gubitka osećaja za toplotu, dodir, pritisak i na kraju gubitka motorne funkcije. Različit stepen blokade izloženih nervnih vlakana dovodi do nastanka spektra senzacija⁴.

Lokalni anestetici postižu svoje dejstvo blokadom natrijumovih kanala ćelijske membrane, smanjujući ulazak natrijuma u citoplazmu nervne ćelije, kao i izlazak kalijumovih jona, čime se blo-

vodi. Mešanjem ovih baza sa kiselinama dobijaju se rastvorljive soli, koje se zatim kombinuju sa vodenim rastvaračima. Na ovaj način pripremljeni rastvori lokalnih anestetika imaju pH od 4,0 do 5,5. Nakon ubrizgavanja, izdvaja se baza kao aktivna komponenta i to u dve forme, kao nejonizovana RN (neutralni radikal) i jonizovana RNH^+ forma (Slika 2). Odnos nejonizovane i jonizovane forme u skladu je sa Henderson-Haselbahovom jednačinom. Kod većine lokalnih anestetika pKa iznosi 8,0–9,0, zbog čega će se njihov najveći procenat naći u obliku katjona u uslovima fiziološkog pH. Katjonski oblik je najaktivniji oblik na mestu receptora, jer ne može lako da izađe iz zatvorenih kanala⁴. Ipak samo nejonizovana baza ima mogućnost prolaska ćelijske membrane nervne ćelije. Kada se nađe sa unutrašnje strane membrane, RN forma prelazi u jonizovani oblik, koji se vezuje za natrijumove kanale i blokira impuls. U slučaju da se anestetik ubrizgava u kiselu sredinu, na primer kod infekcije kože i potkožnog tkiva, višak vodonikovih (H) jona se vezuje sa nejonizovanom bazom

i daje jonizovanu formu, koja ne prolazi ćelijsku membranu i efekat anestezije izostaje.

sičnost (zbog njihovog lokalnog efekta kada se primene visoke koncentracije u blizini velikih nerava

Slika 2: Šema prolaska lokalnog anestetika kroz membranu nervne ćelije. Većina lokalnih anestetika su slabe baze nerastvorljive u vodi. Mešanjem ovih baza sa kiselinama dobijaju se rastvorljive soli, koje se zatim kombinuju sa vodenim rastvaračima. Na ovaj način pripremljeni rastvori lokalnih anestetika imaju pH od 4,0 do 5,5. Nakon ubrizgavanja izdvaja se baza kao aktivna komponenta i to u dve forme, kao nejonizovana RN (neutralni radikal) i jonizovana RNH^+ forma. Samo nejonizovana baza ima mogućnost prolaska ćelijske membrane nervne ćelije. Kada se nađe sa unutrašnje strane membrane, RN forma prelazi u jonizovani oblik, koji se vezuje za natrijumove kanale i blokira impuls.

Rastvori lokalnih anestetika, npr. lidokaina, dostupni su kao 0,5%, 1% i 2%, što znači da sadrže 5 mg, 10 mg ili 20 mg aktivne supstance u 1 ml. Ubrizgani u tkivo, uglavnom dovode do vazodilatacije, što ubrzava njihovu apsorpciju. Dodavanjem vazokonstriktornih agenasa ovim rastvorima, kao što je adrenalin, postiže se usporenje resorpcije, što prolongira dejstvo anestetika i umanjuje neželjene efekte. Adrenalin se najčešće primenjuje u koncentraciji 1:200.000. Da bi se postiglo ovakvo razblaženje, potrebno je pomešati 0,1 ml rastvora adrenalina koncentracije 1:1000 sa 19,9 ml rastvora lokalnog anestetika. Adrenalin se ne sme dodavati za infiltrativnu anesteziju kada se ona primenjuje u regiji sa terminalnom arterijskom vaskularizacijom, kao što su prsti ili penis, jer može da prouzrokuje ozbiljnu ishemiju i nekrozu.

Toksičnost lokalnih anestetika

Toksičnost lokalnih anestetika može da se ispolji kao sistemska toksičnost (zbog resorpcije anestetika sa mesta primene) i direktna neurotok-

ili kičmene moždine)². Sistemska toksičnost lokalnih anestetika (LAST) predstavlja životno ugrožavajuću komplikaciju⁵. Lokalni anestetici ometaju funkciju svih organa u koje se prenose impulsi, blokiranjem sprovođenja impulsa kroz aksone u perifernom nervnom sistemu³. Povećanjem koncentracije lokalnih anestetika ispoljava se njihov efekat i na centralni nervni sistem, blokadom kortikalnih inhibitornih puteva. Kao posledica ove blokade javljaju se simptomi i znaci ekscitacije centralnog nervnog sistema, kao što su senzorni i vizuelni poremećaji, mišićni trzaji i konvulzije⁵. Sa daljim povećanjem njihove koncentracije u plazmi, dolazi do blokade ekscitatornih neurona, pa je druga faza CNS toksičnosti depresija CNS-a, praćena poremećajem svesti, komom i depresijom disanja⁵.

Ukoliko se pravilno primene, u odgovarajućoj dozi i na odgovarajućem mestu, lokalni anestetici ne izazivaju neželjena dejstva. Sistemske i lokalne toksične reakcije nastaju zadesnom intravaskularnom ili intratekalnom administracijom ili nakon velike doze agensa. Na nastanak sistemske toksičnosti lokalnih anestetika utiče: starost pacijenta

(rizik od nastanka toksičnosti je veći kod dece i starijih osoba), trudnoća, komorbiditeti (oštećenje jetre i bubrega, bolesti srca, metabolički sindrom), upotreba drugih lekova, genetska predispozicija i alergije⁶. Step en resorpcije lokalnog anesthetika zavisi od mesta njegove aplikacije. Određena mesta aplikacije imaju veći step en resorpcije, što je u korelaciji sa ispoljavanjem toksičnosti. Najmanji step en resorpcije ima subkutana aplikacija, zatim brahijalni pleksus, epiduralni blok, kaudalni blok, dok najveći step en resorpcije nastaje nakon interkostalnog bloka³.

Toksični efekti lokalnih anesthetika mogu da se ispolje nakon brze resorpcije anesthetika sa mesta primene ili nakon akcidentalne intravenske primene, pri čemu se postižu visoke koncentracije anesthetika u krvi². Takođe, na nastanak LAST-a utiče izbor vrste i doze lokalnog anesthetika³. Kardiovaskularni kolaps (CC) / centralni nervni sistem (CNS) odnos (CC/CNS odnos) predstavlja odnos doze leka koji je potreban za nastanak kardiovaskularnog kolapsa i doze leka koja izaziva epileptični napad. Lokalni anestetici kod kojih je CC/CNS nizak imaju veći potencijal za razvoj kardiotoksičnih efekata. Visok CC/CNS lokalnog anesthetika (ropivakain, levobupivakain) ukazuje da je lokalni anestetik bezbedniji za primenu. Ranija prezentacija simptoma sistemske toksičnosti od strane nervnog sistema omogućava i blagovremeno lečenje⁷. Preporučeno je korišćenje lokalnih anesthetika koji su bezbedniji, ali uvek treba imati na umu da svaki lokalni anestetik može da dovede do LAST-a⁷. Kod pacijenata koji su u opštoj anesteziji, uočljivi su znaci kardiotoksičnosti.

Postoji pet kategorija manifestacije sistemske toksičnosti lokalnih anesthetika, koja uključuje znake od strane CNS-a, kardiovaskularnog sistema, hematološke i alergijske reakcije i od strane lokalnog tkiva³. Rane CNS manifestacije se javljaju u roku od 1 do 5 min. Simptomatologija može biti raznovrsna, ali obično se ispoljava u vidu znakova ekscitacije CNS-a (utrnulost usta, metalni ukus u ustima, vrtoglavica, pospanost, dezorijentacija, vizuelni i audio poremećaji). Ako se ne preduzmu terapijske mere nakon ovih ranih simptoma, javlja se vrtoglavica, grčevi u mišićima, gubitak svesti, koma, respiratorna depresija i kardiovaskularni kolaps koji može dovesti do letalnog ishoda³.

Toksično dejstvo lokalnog anesthetika na kardiovaskularni sistem se javlja pri većim dozama i

koncentracijama agensa u krvi, u odnosu na koncentracije koje dovode do reakcije CNS-a. Moguće je direktno dejstvo na miokard i na periferne krvne sudove. Kardiovaskularne manifestacije su uobičajene, ali nisu uvek praćene simptomatologijom od strane CNS-a. Kardiovaskularna simptomatologija obuhvata: hipertenziju, tahikardiju, bradikardiju, aritmije i asistoliju³. Toksični efekti lokalnih anesthetika na kardiovaskularni sistem mogu da budu direktni, zbog njihovog dejstva na srce i glatke mišiće, i indirektni, zbog dejstva na autonomni nervni sistem. Ispoljavaju se u vidu smanjene kontraktilnosti miokarda i hipotenzije². Bupivakain je pokazao veću kardiotoksičnost u odnosu na druge lokalne anestetike^{2,8}.

Hematološke manifestacije su u vidu methemoglobinemije, i češće su nakon primene prilokaina, artikaina i benzokaina. Ovi lokalni anestetici se metabolišu u jetri, pri čemu nastaje metabolit orto-toluidin, koji dovodi do prelaska hemoglobina u methemoglobin³. Prilokain primenjen u visokim dozama, u svrhu regionalne anestezije, može da dovede do ovog efekta². Alergijske reakcije su češće pri primeni lokalnih anesthetika estarskog tipa, zbog stvaranja para-amino-benzoeve kiseline, dok su pri primeni amidnih anesthetika izuzetno retke. Ove reakcije se javljaju u vidu urtikarije, osipa i anafilakse^{2,3}. Lokalni tkivni odgovor podrazumeva utrnulost i parestezije, koje sa većim dozama postaju ireverzibilne³.

Prevenција i lečenje sistemske toksičnosti lokalnih anesthetika

U svrhu prevencije nastanka LAST-a važno je da se koriste najniže doze lokalnih anesthetika koje će izazvati željeno trajanje analgezije i anestezije (Tabela 3). Neophodna je pažljiva procena odnosa koristi i rizika kod pacijenata sa nižom telesnom masom. Kod pacijenata sa prekomernom težinom, doziranje je zasnovano na mišićnoj masi pacijenta, a ne na njegovoj apsolutnoj težini. Ukoliko se koriste kombinacije dva lokalna anesthetika, rizik za nastanak LAST-a treba da se proceni kao aditivan, pa u skladu sa tim treba da se redukuju doze svakog od anesthetika⁵.

Pri intervencijama koje zahtevaju primenu visokih doza lokalnih anesthetika, kako bi se postigla blokada velikih perifernih nerava lokalnom infiltracijom, savetuje se parenteralna primena benzo-

Tabela 2: Prezentacija znakova sistemske toksičnosti lokalnih anestetika^{2,3,6}

Prezentacija	Karakteristike
Brzi nastanak	< 5 min
Prodromalni simptomi	Vrtoglavica, glavobolja, pospanost, zujanje, konfuzija, disforija, dizatrija, poremećaj sluha, cirkumoralna utrnulost, metalni ukus u ustima
CNS simptomi	Prodromalni simptomi, nistagmus, toničko-klonički grčevi mišića, agitiranost, konvulzije, gubitak svesti, koma
KVS simptomi	Bradikardija, asistolija, tahikardija, hipotenzija, promene u ST segmentu, bol, dispneja, hipotenzija, ventrikularna tahikardija, ventrikularna fibrilacija, asistolija
Hematološki simptomi	Methemoglobinemija (cijanoza, tahipneja, intolerancija napora, slabost i malaksalost, vrtoglavica i sinkopa)
Alergijske manifestacije	Urtikarija, osip, anafilaksa

Tabela 3: Maksimalne sigurne doze najčešće korišćenih anestetika^{6,12}

Lokalni anestetik	Rastvor lokalnog anestetika mg/kg	Rastvor lokalnog anestetika sa adrenalinom mg/kg
Prilokain	6	8,5
Lidokain	3	7
Bupivakain	2	2

diazepina u premedikaciji, kako bi se podigao prag za konvulzije. Konvulzije izazvane lokalnim anestheticima se tretiraju intravenskim anestheticima⁵. Od vitalnog značaja je konstantna procena stanja pacijenta u toku intervencije, zbog ranog uočavanja simptoma i blagovremenog lečenja³. Odmah po uočavanju prvih simptoma i znakova sistemske toksičnosti lokalnih anestetika, neophodno je da se obustavi njihova dalja primena i da se primeni odgovarajuća simptomatska terapija. Lidokain ne sme da se koristi za lečenje aritmija izazvanih LAST-om, jer može da pogorša stanje pacijenta. U

slučaju kardiopulmonalnog zastoja, neophodne su mere reanimacije, a primena lipidne infuzije može da spreči mortalitet kod ovih pacijenata (Slika 3)⁹.

Skorašnja istraživanja su pokazala da primena infuzije lipidne emulzije kod prvih znakova poremećaja ritma srca može da spreči produženo trajanje aritmija i progresiju toksičnih manifestacija^{6,10}. Lipidna infuzija nosi sa sobom rizik od nastanka pankreatitisa, akutne bubrežne insuficijencije, oštećenja pluća^{3,6,10}. Neželjeni efekti ove infuzije se javljaju nakon njene produžene primene, dok se periferni tromboflebitis i hipersenzitivne reakcije

moгу javiti i nakon kratkotrajne primene⁵. Kontraindikacije za primenu infuzije lipida su alergija na jaja i poremećaj metabolizma lipida (hiperholesterolemija, hipertrigliceridemija)¹¹, pozitivni efekti primene lipidne infuzije uvek treba da nadjačaju rizik njene primene.

SISTEMSKA TOKSIČNOST LOKALNIH ANESTETIKA

LOCAL ANESTHETIC SYSTEMIC TOXICITY (LAST)

PREPOZNATI I POZVATI POMOĆ

Slika 3: Lečenje sistemske toksičnosti lokalnih anestetika^{10,13}. *Maksimalan broj ponavljanih bolusa je tri, uključujući i inicijalni bolus¹⁰. **Maksimalna kumulativna doza lipidne emulzije je 12 ml/kg¹⁰.

KPR – kardiopulmonalna reanimacija; ACLS – *advanced cardiac life support*

Klinička primena lokalnih anestetika

Primena lokalnih anestetika prema načinu i mestu može biti topikalna (EMLA krema ili gel – najmanje jedan sat pre planirane intervencije), infiltrativna, sprovodna (nervne blokade), epiduralna, spinalna i intravenska regionalna anestezija (ekstremitet prethodno okludiran turnikeom).

Infiltrativna anestezija

Infiltrativna anestezija se koristi za anesteziju kod manjih hirurških procedura, ali i intraoperativno za obezbeđivanje postoperativne analgezije nakon operacije u opštoj anesteziji, u cilju snižavanja intenziteta bola duž većih operativnih incizija u sklopu multimodalnog analgetskog pristupa^{14,15,16}. Aplikovani lokalni anestetik u vidu rastvora u potkožnom tkivu, u obliku romba oko mesta planirane incizije i/ili intradermalno duž planiranog operativnog reza, odmah započinje svoje dejstvo na nervne završetke. U zavisnosti od primenjenog agensa, dejstvo traje 15–30 minuta (prokain), 70–140 minuta (lidokain) ili oko 200 minuta (bupivakain). Dodavanje adrenalina poboljšaće kvalitet lokalne anestezije.

Tehnike aplikovanja lokalne infiltrativne anestezije

Uspešna infiltrativna anestezija podrazumeva pravilnu primenu i pažljivu manipulaciju infiltriranim tkivom. Ne manje važno, ali često zanemarevano je i prethodno objašnjenje bolesniku šta ga očekuje. Kada je u pitanju infiltrativna anestezija, pacijentu je neophodno objasniti da u toku hirurškog zahvata neće osetiti bol, ali da može očekivati osećaj dodira i povlačenja tkiva u regiji operacije. Za lokalnu anesteziju se preporučuje mešavina 1% lidokaina i 0,5% bupivakaina u odnosu 1:1¹⁷. Kombinacija ova dva lokalna anestetika ima prednosti, jer lidokain obezbeđuje brz početak dejstva, a bupivakain produžava dejstvo anestezije. Takođe, kombinacija dva različita agensa snižava mogućnost prekoračenja pojedinačne maksimalne terapijske doze. Dodavanje adrenalina kombinaciji lokalnih anestetika produžava trajanje anestezije. Adrenalin se ne primenjuje kod bolesnika na terapiji inhibitorima mono-amino-oksidge ili tricikličnih antidepressiva, jer postoji mogućnost za nastanak ozbiljne prolongirane hipertenzije¹⁷.

Subdermalna infiltracija lokalnim anestetikom

Subdermalna infiltracija lokalnim anestetikom izvodi se subdermalno, duž planirane incizije, a paralelno sa površinom kože, ubrizgavanjem oko 5 ml rastvora za lokalnu anesteziju (ili više u zavisnosti od dužine planiranog ili već učinjenog reza) (Slika 4)¹⁸. Infiltracija se vrši pomeranjem igle put

napred. Na taj način, čak i da igla uđe u krvni sud, njen vrh se neće dovoljno dugo zadržati u lumen, čime se izbegava opasnost od prekomerne intravaskularne administracije anestetika. Ovaj prvi korak aplikacije je važan jer se njime blokiraju subdermalni nervni završeci i smanjuje neprijatnost tokom dalje procedure, a poboljšava se efekat i kod infiltracije operativnog reza pre zatvaranja kože i potkože nakon veće hirurške intervencije.

Slika 4: Subdermalna infiltracija se izvodi subdermalno duž planirane incizije

Intradermalna injekcija

U nastavku subdermalne infiltracije, igla se polako povlači sve dok njen vrh ne dođe do intradermalnog nivoa. U tom sloju dovoljno je polako ubrizgati 3 ml anestetika duž linije planirane incizije, čime se stvara intradermalna papula, kao pokazatelj da je rastvor aplikovan u pravom sloju. Ovaj korak nije potreban tokom infiltracije operativne incizije na kraju intervencije.

Duboka subkutana injekcija

Igla se vertikalno uvodi u subkutano tkivo, na po 2 cm razdaljine, i ubrizgava se oko 10 ml anestetika (Slika 5)¹⁸.

Slika 5: Subkutana infiltracija se izvodi sa iglom pozicioniranom vertikalno u odnosu na subkutano tkivo, na rastojanju od 2 cm između mesta sukcesivnih uboda

Subfascijalna infiltracija

Nakon incizije kože i potkožnog tkiva, ispod fascije (ukoliko hirurška intervencija zahteva inciziju fascije) treba da se ubrizga još 10 ml lokalnog anestetika, čime se postiže i mehanički efekat odizanja fascije od subfascijalnih struktura i njihova zaštita tokom hirurške incizije (Slika 6)¹⁸. Može se primeniti i na kraju hirurške intervencije, u cilju snižavanja intenziteta postoperativnog bola u regiji hirurškog reza.

Slika 6: Subfascijalna infiltracija podrazumeva ubrizgavanje 10 ml lokalnog anestetika u slučaju kada hirurška intervencija zahvata inciziju fascije

Primena infiltracije rane lokalnim anestheticima u cilju postoperativne analgezije

Multimodalna postoperativna analgezija ubrzava neposredni postoperativni oporavak bolesnika, snižava dozu primenjenih opioidnih analgetika i skraćuje trajanje hospitalizacije^{14,15,16}. Dodatno, adekvatna postoperativna analgezija snižava bolničke troškove, kao i mogućnost bržeg vraćanja pacijenata regularnom životu i radnim obavezama¹⁹. U tom smislu, razvijeno je nekoliko tehnika postoperativne analgezije uz upotrebu lokalnih aneste-

tika, među kojima se izdvojila kontinuirana infiltracija postoperativne rane lokalnim anestheticima (*continuous wound infiltration – CWT*), koja u terapiji postoperativnog bola može da se koristi samostalno i kao segment multimodalnog pristupa^{13,20}.

U oblasti kolorektalne hirurgije kontinuirana infiltracija postoperativne rane je pokazala efikasnu analgeziju, snizila postoperativnu potrebu za opioidima i ubrzala postoperativni oporavak uz potpunu ekonomsku isplativost^{19,21}. Ako se uzme u obzir i lako tehničko izvođenje, visok stepen uspešnosti i dobra podnošljivost, jasno je da je kontinuirana infiltracija operativne rane nepravedno zapostavljena tehnika²². *Procedure specific postoperative pain management group (PROSPECT)* preporučuje infiltraciju rane lokalnim anestheticom za abdominalnu histerektomiju, laparoskopsku holecistektomiju i radikalnu prostatektomiju (na kraju hirurškog zahvata), a kontinuiranu infiltrativnu analgeziju nakon carskog reza (<https://esraeurope.org/prospect/>).

Pitanja koja se nameću hirurgu suočenom sa predlogom da na kraju operativnog zahvata postavi sistem za kontinuiranu infiltraciju anestheticima su: da li ovakav sistem zaista ima analgetski efekat i da li postoji rizik za nastanak postoperativne infekcije? Efekat analgezije kontinuiranom infiltracijom lokalnih anestetika zavisi, ako izuzmemo iskustvo hirurga, od vrste hirurške intervencije, mesta postavljanja katetera za distribuciju anestezije, kao i od količine i koncentracije lokalnog anestetika^{19,20,23}.

Jednostruka infiltracija operativne rane lokalnim anestheticom

Jednostruka infiltracije rane u formi bloka na kraju hirurškog zahvata u opštoj ili regionalnoj anesteziji obezbeđuje kvalitetnu analgeziju u relativno kratkom vremenskom intervalu. Uvođenje levobupivakaina i ropivakaina, lokalnih anestetika sa dugim trajanjem efekta i nižim potencijalom za nastanak sistemske toksičnosti, uticala je na češću primenu infiltrativne analgezije²⁰. U kombinaciji sa neopioidnim analgeticima, infiltrativna analgezija igra značajnu ulogu u sklopu ubrzanog oporavka pacijenta nakon hirurškog zahvata (*enhanced recovery after surgery – ERAS*)²⁴.

U zavisnosti od anatomske lokalizacije incizije, optimalna infiltracija rane podrazumeva sistematično, ekstenzivno i pažljivo ubrizgavanje lokalnog

anestetika u peritoneum ili preperitonealno, subfascijalno ili subdermalno tkivo. Preporučeno je ubrizgavanje od 1 do 1,5 ml na 1 do 2 cm hirurške incizije po sloju (igla 22G, 1,5 inch) (Tabela 4). Igla se plasira od 0,5 do 1 cm u tkivo i lokalni anestetik se polako ubrizgava prilikom izvlačenja igle²⁴. Infiltracija svih slojeva u anatomske lokalizacije incizije, uključujući peritonealni deo, mišićni sloj, fasciju i potkožno tkivo, značajna je da bi se postigao adekvatan analgetski efekat. Svakako da to zahteva i primenu većeg volumena lokalnih anestetika²⁴.

Tabela 4: Maksimalne doze najčešće korišćenih lokalnih anestetika za tehniku jednostruke infiltracije rane kod osoba prosečne telesne težine od 70 kg¹⁹

Lokalni anestetik	Maksimalna količina/doza
Lidokain	200 mg (ili 500 mg ukoliko rastvor sadrži epinefrin)
Bupivakain 0,25%	60 ml / maksimalno 150 mg
Levobupivakain 0,25%	60 ml / maksimalno 150 mg
Ropivakain 0,75%	30 ml

Primena infiltrativne analgezije na kraju hirurškog zahvata pokazala je pozitivan efekat na intenzitet postoperativnog bola²². Zagovornici preoperativne infiltracije obrazlažu njen efekat u smislu snižavanja intraoperativnih analgetika, pre svega opioidnih i neopiodnih analgetika²³. Sa druge strane, preoperativna primena teorijski redukuje nociceptivni input i blokira fenomen vihora (*wind-up phenomenon*), izazvanog aktivacijom *N-methyl-D-aspartate* receptora, i oslobađanje medijatora inflamacije¹⁹. Nedostatak jednostruke infiltracije rane je trajanje analgezije u periodu trajanja efekta lokalnog anestetika, što u slučaju levobupivakaina i ropivakaina iznosi 4 do 8 časova, što je prevaziđeno plasiranjem specijalno konstruisanog katetera za kontinuiranu infiltrativnu anesteziju¹⁹.

Infiltracija rane lokalnim anestetikom redukuje postoperativnu potrebu za opioidnim analgeticima, ali ima minimalan efekat na intenzitet bola kada je u pitanju operacija po tipu carskog reza²⁵. U eksperimentalnim uslovima, infiltracija rane kombinacijom lokalnog anestetika, ibuprofena i epinefrina, pokazala je efikasnost u postoperativnoj analgeziji i ubrzano zarastanje incizije kod pa-

cova²⁵. Jednostruka infiltracija rane je jednostavna i lako primenjiva metoda koja se lako usvaja od strane hirurga, i može uticati na viši stepen zadovoljstva pacijenata postoperativno²⁶.

Kontinuirana infiltrativna analgezija operativne rane

Pozitivan efekat infiltrativne lokalne anestezije koja se izvodi u kontinuiranom modalitetu se ogleda u smanjenoj upotrebi opioidnih i nesteroidnih analgetika, ranijoj mobilizaciji bolesnika, a opisan

je kod operacija preponskih kila, dojke, u kardiorakalnoj, ortopedskoj i ginekološkoj hirurgiji²³. Međutim, u abdominalnoj hirurgiji, zbog kompleksne inervacije trbušnog zida i intraabdominalnih organa, nije značajan, ako se kontinuirana infiltracija sprovodi samostalno bez kombinacije sa drugim modalitetima analgezije²³.

Sistemi za kontinuiranu infiltrativnu analgeziju operativne rane

Kvalitetna analgezija se postiže postavljanjem katetera u dublje slojeve (subfascijalno, preperitonealno, interpleuralno). Postoje fabrički proizvedeni sistemi samo za ovu namenu, sa perforiranim kateterima dimenzija 20G¹⁹ (Slika 7). U nedostatku katetera specijalizovanih za kontinuiranu infiltraciju operativne rane, pojedini hirurzi koriste epiduralni kateter^{27,28}. Iako ne postoje studije koje bi poredile razliku u kvalitetu postignute analgezije originalnog i modifikovanog katetera, neophodno je naglasiti da je kateter za infiltraciju operativne rane deblji u odnosu na epiduralni kateter, da bi se sprečilo njihovo savijanje. Najznačajniji je svakako raspored perforacija na ovim kateterima, koje

su postavljene spiralno čitavom dužinom katetera da bi se obezbedilo adekvatno širenje lokalnog anestetika kroz ranu, dok epiduralni kateter poseduje nekoliko otvora u 5 cm dugom terminalnom segmentu. Studije su pokazale da je kontinuirana infiltracija rane primenjena u terapiji bola nakon abdominalne hirurgije ekonomski isplativija i sa uporedivim efektom u odnosu na intravensku pacijent kontrolisanu analgeziju i epiduralnu analgeziju¹⁴. Sve ovo govori u prilog neophodnosti primene adekvatne opreme koja obezbeđuje kvalitetnu postoperativnu analgeziju.

Infiltracija rane lokalnim anestetikom nakon operacija, kao što su totalna artroplastika kuka ili kolena, efikasna je u snižavanju bola neposredno postoperativno i redukciji dužine hospitalizacije²⁹. Zbog specifičnosti ovih ortopedskih procedura, neophodno je prospektivno praćenje u smislu efikasnosti ove metode na pojavu hroničnog postoperativnog bola i rizika od nastanka infektivnih komplikacija²⁷. Preporučene doze anestetika za postoperativnu kontinuiranu infiltraciju rane ne dovode do toksičnog efekta koji mogu da izazovu lokalni anestetici (Tabela 5)¹⁹.

Tabela 5: Preporučene doze i koncentracija anestetika za primenu u modalitetu kontinuirane infiltracije operativne rane¹⁹

Lokalni anestetik	Doza
Bupivakain	4–15 ml/h 0,1% ili 0,125% rastvor Maksimalna doza 2 mg/kg u periodu od 4 h Maksimalna ukupna doza 400 mg za 24 h
Levobupivakain	4–15 ml/h 0,125% rastvor Maksimalna ukupna doza 400 mg za 24 h
Ropivakain	5–10 ml/h 0,2% rastvor Maksimalna doza 3 mg/kg u periodu od 4 h Maksimalna ukupna doza 800 mg za 24 h

Slika 7: Prikaz položaja katetera za kontinuiranu infiltrativnu analgeziju operativne rane sa višestrukim perforacijama celom dužinom i način fiksiranja katetera za model kojije prestavlja prednji abdominalni zid

Zablude vezane za primenu infiltrativne analgezije

Rizik od nastanka infekcije zbog plasiranja kontinuirane infiltracije operativne rane ne treba da zabrinjava hirurga, pogotovu ako se uzme u obzir dokazan bakteriostatski i baktericidni efekat lokalnih anestetika (naročito bupivakaina)^{20,30,31}. Takođe, ne postoji pozitivna korelacija između infekcije hirurške rane i kontinuirane infiltracije anestheticima, kao ni povećana incidenca infekcije rane kod bolesnika kod kojih je primenjivana opisana metoda analgezije^{13,30,31}. Primeri za antimikrobni efekat lidokaina su između ostalog profilaksa infekcije hirurške rane i prevencija smanjenja oralnog bukalnog biofilma³¹. U kliničkoj primeni pojedini lekovi mogu da imaju sinergistički ili antagonistički efekat na antimikrobni efekat opioida³¹. Danas se u cilju profilakse infekcije mesta hirurške incizije preporučuje primena lokalnih anestetika³¹. Ostaje pitanje „gubitka vremena” na kraju operacije, kao i problem savlađivanja nove procedure, što po pravilu nailazi na otpor među pristalicama rutine i standardizovanih hirurških zahvata.

Neselektivna primena kontinuirane infiltrativne anestezije, neadekvatno postavljanje katetera, gruba hirurška tehnika i otpor prema novim procedurama kompromituju ovaj korisni pristup u terapiji neposrednog postoperativnog bola. Još jedan nedostatak ovakve primene lokalne anestezije je ekonomski momenat, odnosno cena procedure. Dodatni troškovi, odnosno cena specijalnih katetera, ograničavaju širu kliničku primenu ove metode u našim uslovima. Mali broj studija je ispitivao *cost-benefit* odnos kod postoperativne kontinuirane lokalne anestezije, u smislu sniženja utroška analgetika i kraće hospitalizacije²⁰.

Zaključak

Prednost operacije u lokalnoj anesteziji ogleda se u bržem postoperativnom oporavku, ranijem ustajanju iz postelje i lakšoj organizaciji hirurške intervencije u uslovima jednodnevne ili ambulantne hirurgije. Moguće komplikacije opšte anestezije i pogoršanje hroničnih bolesti tokom i nakon iste, takođe idu u prilog lokalne anestezije. Infiltracija lokalnog anestetika duž operativnog reza, na kraju hirurške intervencije, snižava potrebu za analgeticima u neposrednom postoperativnom toku.

Učestalost toksičnih efekata nakon i u toku primene lokalne anestezije zanemarljiva je ako se

poštuju dozvoljene doze i prevenira zadesna intravaskularna administracija. Uprkos dokumentovanim podacima o korisnosti primene lokalne infiltrativne anestezije, u izvođenju različitih hirurških intervencija i u infiltraciji reza na kraju veće operacije, ista se ne primenjuje često.

Kako bi lokalna anestezija u potpunosti ispunila i opravdala očekivanja, neophodno je savladati relativno jednostavnu tehniku njene primene, ali i prilagoditi hiruršku tehniku. Naravno, potrebno je i pažljivo selektovati bolesnike, jer nisu svi kandidati za operaciju u lokalnoj infiltrativnoj anesteziji. Infiltracija mesta operativnog reza može da se primeni kod većine pacijenata, a izuzetak su oni sa poznatim alergijskim reakcijama na lokalne anestetike.

Literatura:

1. Juergen T. Stoljeće Kirurgije. Zora. 1958.
2. White P, Katzung B. Local Anesthetics. In: Katzung B, Masters S, Trevor A, editors. Basic and Clinical Pharmacology. 10th ed. Singapore: McGraw-Hill Education Lange, 2007.
3. Wadlung D. Local Anesthetic Systemic Toxicity. AORN Journal. 2017; 106(5):367–377.
4. Catterall W, Mackie K. Local Anesthetics. In: Brunton L, Chabner B, Knollmann B, editors. Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. 12th edition. New York: McGraw-Hill Company, 2011.
5. El-Boghdady K, Jinn Chin K. Local anesthetic systemic toxicity: Continuing Professional Development. J Can Anesth. 2016; 63(3):330–349.
6. Dickerson D, Apfelbaum J. Local Anesthetic Systemic Toxicity. Aesthet Surg J. 2014; 34(7):1111–9.
7. El-Boghdady K, Pawa A, Jinn Chin K. Local anesthetic systemic toxicity: current perspectives. Local and Regional Anesthesia. 2018; 11:35–44.
8. Nelson M, Reens A, Reda L, Lee D. Profound prolonged bradycardia and hypotension after interscalene brachial plexus block with bupivacaine. J Emerg Med. 2018; 54(3):e41–e43.
9. Hasan B, Asif T, Hasan M. Lidocaine-Induced Systemic Toxicity: A Case Report and Review of Literature. Cureus. 2017; 9(5):e1275.
10. Association of Anaesthetists. AAGBI Safety Guideline. Management of severe local anaesthetic toxicity. <http://dx.doi.org/10.21466/g.MOSLAT2.2010><https://anaesthetists.org/Home/Resources-publications/Guidelines/Management-of-severe-local-anaesthetic-toxicity>. Accessed September 24th, 2019.
11. Fencel J. Local Anesthetic Systemic Toxicity: Perioperative Implications. AORN Journal. 2015; 101(6):697–700.
12. Christie L, Pickard J, Weinberg G. Local anaesthetic systemic toxicity. Continuing Education in Anaesthesia, Critical Care & Pain. 2014; 15(3):136–142.

13. Thornton PC, Buggy DJ. Local anaesthetic wound infusion for acute postoperative pain: a viable option? *Br J Anaesth.* 2011; 107(5): 656–8.
14. Tilleul P, Aissou M, Bocquet F, Thiriat N, le Grelle O, Burke MJ, Hutton J, Beaussier M. Cost-effectiveness analysis comparing epidural, patient-controlled intravenous morphine, and continuous wound infiltration for postoperative pain management after open abdominal surgery. *Br J Anaesth.* 2012; 108(6):998–1005.
15. Xin Y, Hong Y, Yong LZ. Efficacy of postoperative continuous wound infiltration with local anesthesia after open hepatectomy. *Clin J Pain.* 2014; 30(7):571–6.
16. Abadir AR, Nicolas F, Gharabawy R, Shah T, Michael R. Efficacy of postoperative continuous wound infiltration with local anesthetic after major abdominal surgery. *Proc West Pharmacol Soc.* 2009; 52:35–38.
17. Olsha O, Feldman A, Odenheimer D. B, Frankel D. Local anesthesia for inguinal hernia repair in adolescents. *Hernia.* 2007; 11(6):497–500.
18. Parviz K, Amid, Alex G. Shulman and Irving L. Lichtenstein. Local Anesthesia for Inguinal Hernia Repair Step-by-Step Procedure. *Annals of surgery.* 1994; 220(6):735–737.
19. Whiteman A, Bajaj S, Hasan M. Novel techniques of local anesthetic infiltration. *Continuing Education in Anaesthesia. Critical Care & Pain.* 2011; 11:167–171.
20. Kvolik S, Kristek J, Sakic K, Takac I, Gulam D. A wound infiltration as a method of postoperative analgesia. *Periodicum Biologorum.* 2009; 111(2):241–246.
21. Beaussier, M, ElAyoubi, H, Schiffer, E et al. Continuous preperitoneal infusion of ropivacaine provides effective analgesia and accelerates recovery after colorectal surgery: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Anesthesiology.* 2007; 107(3):461–468.
22. Liu SS, Richman JM, Thirlby RC, et al. Efficacy of continuous wound catheters delivering local anesthetic for postoperative analgesia: a quantitative and qualitative systematic review of randomized controlled trials. *J Am Coll Surg.* 2006; 203(6):914–32.
23. Scott NB. Wound infiltration for surgery. *Anaesthesia.* 2010; 65(s1):67–75.
24. Joshi GP, Janis JE, Haas EM, Ramshaw BJ, Nihira MA, Dunkin BJ. Surgical Site Infiltration for Abdominal Surgery: A Novel Neuroanatomical-based Approach. *Plast Reconstr Surg Glob Open.* 2016; 4(12):e1181.
25. Adesope O, Ituk U, Habib AS. Local anaesthetic wound infiltration for postcaesarean section analgesia: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Anaesthesiol.* 2016; 33(10):731–42.
26. Zaslansky R, Chapman CR, Baumbach P et al. Improving perioperative pain management: a preintervention and postintervention study in 7 developing countries. *Pain Rep.* 2019; 4:e705.
24. Tamara Kostić, Suzana Bojić. Modifikovana intermitentna subfascijalna infiltracija rane lokalnim anestetikom nakon otvorenog bajpasa želuca (infiltracija rane nakon želučasnog bajpasa). *SJAIT.* 2017; 1–2:81–85.
25. Zohar E, Sharpiro A, Phillipov A, et al. The postoperative efficacy of wound instillation with ropivacaine 0.1% vs ropivacaine 0.2%. *J Clin Anesth.* 2001; 16(6):399–40.
26. Marques EM, Jones HE, Elvers KT, Pyke M, Blom AW, Beswick AD. Local anaesthetic infiltration for peri-operative pain control in total hip and knee replacement: systematic review and meta-analyses of short- and long-term effectiveness. *BMC Musculoskelet Disord.* 2014; 15:220.
27. Johnson SM, Saint John BE, Dine AP. Local anesthetics as antimicrobial agents: a review. *Surg Infect (Larchmt).* 2008; 9(2):205–13.
28. Razavi BM, Fazly Bazzaz BS. A review and new insights to antimicrobial action of local anesthetics. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2019; 38(6):991–1002.

Autori se zahvaljuju Iliji Ivkoviću na izradi slika koje su korišćene u ovom radu. Fotografije prikazane u ovom radu izradio je dr Damjan Slavković.