

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування препарату
МАРКАІН
(MARCAIN®)

Склад:

діюча речовина: bupivacaine;

1 мл розчину містить бупівакаїну гідрохлориду моногідрату у перерахуванні на бупівакаїну гідрохлорид 5 мг;

допоміжні речовини: натрію хлорид, натрію гідроксид та/або кислота хлористоводнева, вода для ін'єкцій.

Лікарська форма. Розчин для ін'єкцій.

Фармакотерапевтична група. Препарати для місцевої анестезії. Код АТС N01B B01.

Клінічні характеристики.

Показання.

Інфільтраційна анестезія у випадках, коли необхідно досягти значної тривалості ефекту, наприклад для усунення післяопераційного болю.

Тривала провідникова анестезія або епідуральна анестезія у випадках, коли протипоказане додавання адреналіну та небажане застосування сильнодіючих міорелаксантів. Анестезія в акушерстві.

Протипоказання.

Гіперчутливість до місцевих анестетиків амідного типу або до інших складових препарату.

Бупівакаїн не слід застосовувати для внутрішньовенної регіонарної анестезії (блокада Бієра).

Бупівакаїн не слід застосовувати для епідуральної анестезії пацієнтам з вираженою артеріальною гіпотензією, наприклад, у випадку кардіогенного або гіповолемічного шоку.

Епідуральна анестезія незалежно від застосовуваного місцевого анестетика має свої протипоказання, які включають: захворювання нервової системи в активній стадії, такі як менінгіт, поліомієліт, внутрішньочерепний крововилив, підгостра комбінована дегенерація спинного мозку внаслідок перніціозної анемії та пухлин головного та спинного мозку; туберкульоз хребта; гнійну інфекцію шкіри в місці або поруч із ділянкою проведення люмбарної пункції; порушення згортання крові або поточне лікування антикоагулянтами.

Спосіб застосування та дози.

Маркаїн повинні вводити лише лікарі, які мають досвід проведення регіонарної анестезії, або введення препарату слід здійснювати під їхнім наглядом. Необхідно застосовувати найменші дози, що дають можливість досягти достатнього ступеня анестезії.

Важливо дотримуватися особливої обережності для запобігання випадковим внутрішньосудинним ін'єкціям. Рекомендовано проводити аспіраційну пробу перед введенням загальної дози, а також під час введення загальної дози. При епідуральному введенні високих доз слід ввести тестову дозу 3-5 мл Маркаїну з адреналіном, оскільки випадкова внутрішньосудинна ін'єкція може спричинити, наприклад, короткочасне підвищення частоти серцебиття, а випадкова інтратекальна ін'єкція може спричинити спінальну блокаду. Протягом 5 хв після введення тестової дози слід підтримувати вербальний контакт з пацієнтом та проводити періодичні перевірки частоти серцебиття. Крім того, необхідно провести аспірацію перед введенням загальної дози, яку слід вводити повільно, зі швидкістю 25-50 мг/хв, поетапно, підтримуючи постійний вербальний контакт з пацієнтом. При виникненні симптомів інтоксикації введення препарату слід негайно припинити.

Нижче наведено рекомендовані дози. Дозування слід коригувати залежно від ступеня блокади та загального стану пацієнта.

Для *інфільтраційної анестезії* слід вводити 5-30 мл Маркаїну 5 мг/мл (25-150 мг бупівакаїну гідрохлориду).

Для *міжреберної блокади* слід вводити по 2-3 мл Маркаїну 5 мг/мл (10-15 мг бупівакаїну гідрохлориду) на один нерв до загальної кількості 10 нервів.

Для *блокад великих нервів* (наприклад епідуральної, сакральної та анестезії плечового сплетіння) слід вводити 15-30 мл Маркаїну 5 мг/мл (75-150 мг бупівакаїну гідрохлориду).

Для *акушерської анестезії* (наприклад епідуральної анестезії та каудальної анестезії при піхвових пологах або вакуум-екстракції) слід вводити 6-10 мл Маркаїну 5 мг/мл (30-50 мг бупівакаїну гідрохлориду).

Наведені дози є початковими, їх введення за потреби можна повторювати кожні дві-три години.

Для *епідуральної блокади* (при проведенні кесаревого розтину) слід вводити 15-30 мл Маркаїну 5 мг/мл (75-150 мг бупівакаїну гідрохлориду).

У разі застосування комбінації з опіоїдними препаратами дозу бупівакаїну слід знизити.

Під час проведення інфузії потрібно регулярно контролювати артеріальний тиск, частоту серцебиття та спостерігати за станом пацієнта щодо можливих симптомів інтоксикації. За наявності ознак токсичного ефекту інфузію слід негайно припинити.

Максимальні рекомендовані дози

Максимальна рекомендована доза, що застосовується протягом одного й того ж випадку, розраховується за нормою 2 мг/кг маси тіла; для дорослих максимальна доза становить 150 мг протягом 4 год, тобто 30 мл Маркаїну 5 мг/мл (150 мг бупівакаїну гідрохлориду).

Максимальна рекомендована доза на добу становить 400 мг. Загальну дозу слід коригувати залежно від віку пацієнта, маси тіла та інших значущих обставин.

Побічні реакції.

Небажані ефекти, спричинені самим препаратом, може бути важко відрізнити від фізіологічних ефектів блокади нервів (наприклад зниження артеріального тиску, брадикардія), явищ, спричинених безпосередньо голковою пункцією (зокрема ушкодження нервів), явищ, непрямою причиною яких стала голкова пункція (таких як епідуральний абсцес).

Неврологічні ушкодження є рідкісними, але добре відомими наслідками регіонарної, особливо епідуральної та спінальної анестезії.

Дуже поширені ($\geq 1/10$)	<i>З боку шлунково-кишкового тракту:</i> нудота <i>Серцево-судинні порушення:</i> артеріальна гіпотензія
Поширені ($\geq 1/100, < 1/10$)	<i>Серцево-судинні порушення:</i> брадикардія, артеріальна гіпертензія <i>З боку центральної нервової системи:</i> парестезія, запаморочення <i>З боку шлунково-кишкового тракту:</i> блювання <i>З боку сечостатевої системи:</i> затримка сечі
Непоширені ($\geq 1/1000, < 1/100$)	<i>З боку центральної нервової системи:</i> симптоми токсичності з боку ЦНС (судоми, навколоротова парестезія, оніміння язика, гіперакузія, порушення зору, втрата свідомості, тремор, легке запаморочення, дзвін у вухах, дизартрія)
Рідкі ($\geq 1/10\ 000, < 1/1000$)	<i>З боку імунної системи:</i> алергічні реакції, в найтяжчих випадках – анафілактичний шок <i>З боку центральної нервової системи:</i> невропатія, ушкодження периферичних нервів, арахноїдит, парез та паралегія <i>З боку органів зору:</i> двоїння в очах <i>Серцево-судинні порушення:</i> зупинка серця, серцеві аритмії <i>З боку дихальної системи:</i> пригнічення дихання

Передозування.

Симптоми

Системні токсичні реакції стосуються центральної нервової та серцево-судинної систем. Такі реакції можуть бути спричинені високою концентрацією місцевого анестетика в крові, що зумовлена випадковою внутрішньосудинною ін'єкцією, передозуванням або незвичайно швидкою абсорбцією з сильно васкуляризованих тканин.

Симптоми з боку ЦНС схожі для всіх місцевих анестетиків амідного типу, тоді як серцеві симптоми відрізняються для різних препаратів як кількісно, так і якісно.

Випадкові внутрішньосудинні ін'єкції місцевих анестетиків можуть спричинити негайні (від кількох секунд до кількох хвилин) системні токсичні реакції. У разі передозування системна токсичність проявляється пізніше (через 15-60 хвилин після ін'єкції) через повільніше збільшення концентрації місцевого анестетика в крові.

Токсичність з боку ЦНС розвивається поступово, зі збільшенням тяжкості симптомів та реакцій. Перші симптоми зазвичай проявляються як легке запаморочення, навколоротова парестезія, оніміння язика, гіперакузія, дзвін у вухах та порушення зору. Ускладнення артикуляції, судомні рухи м'язів або тремор є більш серйозними симптомами, які передують генералізованим судомам. Ці ознаки не слід трактувати як невротичну поведінку. Після цього може спостерігатися втрата свідомості та великий епілептичний напад, що тривають від кількох секунд до кількох хвилин. Під час судом швидко розвиваються киснева недостатність та гіперкапнія (підвищений вміст CO_2 у крові) через підвищену м'язову активність та недостатній газообмін у легенях. У тяжких випадках також може розвинутися апное. Ацидоз посилює токсичні ефекти місцевих анестетиків.

Одужання залежить від метаболізму місцевого анестетика та його розповсюдження за межі центральної нервової системи. Це відбувається швидко, за винятком випадків, коли були введені дуже великі кількості лікарського засобу.

Серцево-судинні ефекти зазвичай становлять більш серйозну загрозу. Цим ефектам часто передують ознаки токсичності з боку центральної нервової системи, які, однак, можуть маскуватися загальною анестезією або глибокою седацією, що досягається за допомогою таких препаратів, як бензодіазепіни або барбітурати. Як наслідок високих системних концентрацій місцевих анестетиків можливі зниження артеріального тиску, брадикардія, аритмія та навіть зупинка серця. Серцево-судинні токсичні ефекти часто пов'язані з пригніченням системи провідності серця та міокарда, що призводить до зменшення серцевого викиду, артеріальної гіпотензії, AV-блокади, брадикардії та іноді – вентрикулярних аритмій, включаючи вентрикулярну тахікардію, вентрикулярну фібриляцію та зупинку серця. Цим станам часто передують ознаки тяжкої токсичності з боку ЦНС, наприклад, судоми, проте, рідко зупинка серця наставала без попередніх ефектів з боку ЦНС. Після дуже швидкої внутрішньовенної болусної ін'єкції в коронарних судинах може досягатися така висока концентрація бупівакаїну в крові, що вплив на систему кровообігу настає самостійно або до виникнення ефектів з боку ЦНС. З огляду на цей механізм, пригнічення міокарда може розвинути навіть як перший симптом інтоксикації.

Лікування

У разі повної спінальної блокади потрібно забезпечити достатню вентиляцію (прохідність дихальних шляхів, забезпечення киснем, при необхідності – інтубація та штучна вентиляція легенів). У випадку артеріальної гіпотензії/брадикардії слід ввести вазопресорний засіб з інотропним ефектом.

При виникненні ознак гострої системної токсичності застосування місцевих анестетиків необхідно негайно припинити. Лікування потрібно спрямувати на підтримання належної вентиляції легенів, оксигенації та кровообігу. Завжди слід давати кисень та, за потреби, проводити штучну вентиляцію легенів. Якщо судоми не припиняються спонтанно через 15-20 секунд, пацієнту необхідно ввести внутрішньовенно 1-3 мг/кг тіопенталу натрію, щоб покращити вентиляцію легенів, або ввести внутрішньовенно 0,1 мг/кг діазепаму (цей засіб діє значно повільніше). Тривалі судоми загрожують диханню пацієнта та оксигенації. Ін'єкція міорелаксантів (наприклад суксаметонію 1 мг/кг) створює більш сприятливі умови для забезпечення вентиляції легенів пацієнта та оксигенації, проте потребує досвіду проведення трахеальної інтубації та штучної вентиляції легень. У разі брадикардії вводять атропін. При пригніченні кровообігу проводять внутрішньовенні вливання, вводять добутамін та, якщо необхідно, норадреналін (спочатку 5 мкг/кг/хв, при необхідності збільшуючи на 0,05 мкг/кг/хв кожні 10 хв) з моніторингом гемодинаміки у більш складних випадках. Також можливе пробне введення ефедрину. У разі зупинки кровообігу слід негайно розпочати пневмокардіальні реанімаційні заходи. Важливо підтримувати належну оксигенацію дихання та кровообіг одночасно з корекцією ацидозу. При зупинці серця можуть бути необхідні тривалі реанімаційні заходи.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Доказів несприятливого впливу на перебіг вагітності у людини немає, але Маркаїн не слід застосовувати на ранніх термінах вагітності, крім випадків, коли вважається, що користь перевищуватиме ризики.

Бупівакаїн проникає у грудне молоко, але в такій невеликій кількості, що ризик впливу на дитину при застосуванні препарату у терапевтичних дозах відсутній.

Діти.

Дітям Маркаїн при таких показаннях не застосовується.

Особливості застосування.

Перед початком лікування необхідно провести пробу на індивідуальну чутливість.

Процедури із застосуванням регіонарних або місцевих анестетиків, за винятком найпростіших, завжди слід проводити за наявності обладнання, необхідного для проведення реанімаційних заходів. Потрібно встановити внутрішньовенні катетери ще до початку застосування місцевого анестетика при проведенні великих блоkad.

Повідомлялося про зупинку серця та смерть при застосуванні бупівакаїну для епідуральної анестезії або блокади периферичних нервів. Іноді реанімація була ускладнена або неможлива, незважаючи на адекватну терапію.

Великі блокади периферичних нервів можуть потребувати застосування великих об'ємів місцевого анестетика на сильно васкуляризованих ділянках, часто поблизу великих судин. У таких випадках існує підвищений ризик внутрішньосудинної ін'єкції та/або системної абсорбції, що може призвести до високих концентрацій у плазмі.

Як і всі місцеві анестетики, бупівакаїн у високих дозах може спричинити гострі токсичні ефекти з боку центральної нервової та серцево-судинної систем. Це особливо стосується випадкового внутрішньосудинного введення або ін'єкцій у сильно васкуляризовані ділянки.

Деякі методики регіонарної анестезії можуть бути пов'язані з тяжкими побічними реакціями, а саме:

- епідуральна анестезія може спричинити пригнічення серцево-судинної функції, особливо у випадках супутньої гіповолемії. Слід дотримуватися обережності при застосуванні препарату пацієнтам з порушенням серцево-судинної функції;
- в поодиноких випадках ретробульбарні ін'єкції можуть досягати черепного субарахноїдального простору та спричиняти, наприклад, тимчасову сліпоту, серцево-судинну недостатність, апное та судоми. Ці симптоми слід негайно лікувати;
- ретро- та навколобульбарні ін'єкції місцевих анестетиків можуть становити певний ризик розвитку стійкої дисфункції очних м'язів;
- у постреєстраційному періоді повідомлялося про випадки хондролізу у пацієнтів, які отримували тривалі внутрішньосуглобові інфузії місцевих анестетиків після хірургічних втручань. У більшості випадків, про які повідомлялось, хондроліз вражав плечовий суглоб. З огляду на множинні етіологічні фактори та суперечливість інформації в науковій літературі стосовно механізму дії, причинно-наслідковий зв'язок не був встановлений. Тривалі внутрішньосуглобові інфузії не є схваленим показанням для препарату Маркаїн.

Основними причинами є травматичне ураження нервів та/або місцеві токсичні ефекти на м'язи та нерви внаслідок введення місцевого анестетика. Ступінь таких ускладнень залежить від ступеня травми, концентрації місцевого анестетика та тривалості його експозиції. З цієї причини слід обирати найнижчу ефективну дозу.

Випадкові інтраваскулярні введення в ділянку шиї та голови можуть спричинити церебральні симптоми навіть у низьких дозах.

Слід дотримуватися обережності за наявності у пацієнтів AV-блокади I або III ступеня, оскільки місцеві анестетики можуть знизити провідність міокарда. Пацієнти літнього віку, пацієнти з тяжкими захворюваннями печінки та тяжким порушенням функції нирок або пацієнти, загальний стан яких поганий, також потребують особливої уваги.

Пацієнти, яких лікують антиаритмічними лікарськими засобами III класу (наприклад аміодароном), повинні перебувати під ретельним наглядом. Крім того, слід враховувати необхідність ЕКГ-моніторингу у таких пацієнтів, оскільки кардіологічні ефекти бупівакаїну та антиаритмічних лікарських засобів III класу можуть бути адитивними.

Епідуральна анестезія може призвести до зниження артеріального тиску та брадикардії. Цей ризик можна зменшити шляхом внутрішньовенного введення кристалоїдного або колоїдного розчину. Зниження артеріального тиску слід коригувати негайно, наприклад, шляхом внутрішньовенного введення ефедрину 5-10 мг, яке за потреби повторюють.

Епідуральна анестезія може спричинити параліч міжреберних м'язів та погіршення дихання у пацієнтів з плевральним випотом. У хворих із септицемією збільшується ризик розвитку інтраспінальних абсцесів, особливо в післяопераційному періоді.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами.

Залежно від дози та способу застосування бупівакаїн може виявляти тимчасовий вплив на рухи та координацію.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Слід дотримуватися обережності при застосуванні бупівакаїну разом з лікарськими засобами, що за структурою подібні до місцевих анестетиків, таких як антиаритмічні засоби класу IB, оскільки їхні токсичні ефекти є адитивними.

Специфічні дослідження взаємодій між місцевими анестетиками та антиаритмічними засобами класу III (наприклад аміодароном) не проводилися, проте у такому випадку рекомендується дотримуватися обережності.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Маркаїн містить бупівакаїн – місцевий анестетик тривалої дії амідного типу. Бупівакаїн зворотно блокує провідність імпульсів нервовими волокнами, пригнічуючи транспорт іонів натрію через нервові мембрани. Подібні ефекти також можуть спостерігатися на збуджувальних мембранах мозку та міокарда. Найбільш значимою властивістю бупівакаїну є довга тривалість його ефекту. Різниця між тривалістю ефекту бупівакаїну в комбінації з адреналіном та без нього є відносно невеликою. Бупівакаїн особливо придатний для проведення тривалої епідуральної блокади. Нижчі концентрації менше впливають на волокна рухових нервів та меншу тривалість ефекту, а також можуть бути придатними для тривалого знеболення, наприклад, під час пологів або в післяопераційному періоді.

Фармакокінетика.

Швидкість абсорбції залежить від дози, шляху введення та перфузії на ділянці введення. Міжреберні блокади призводять до найвищих концентрацій у плазмі (4 мг/л після введення дози 400 мг) завдяки швидкій абсорбції, тоді як підшкірні ін'єкції в ділянку живота призводять до найнижчих концентрацій у плазмі. У дітей швидка абсорбція та високі концентрації у плазмі спостерігаються у випадках каудальної блокади (приблизно 1,0-1,5 мг/л після введення дози 3 мг/кг).

Бупівакаїн абсорбується з епідурального простору повністю, з подальшою двохфазовою моделлю напіввиведення: початковий період напіввиведення становить 7 хв, наступний – 6 год. Повільна абсорбція є фактором, що обмежує швидкість виведення бупівакаїну та пояснює, чому період напіввиведення є більшим після епідурального застосування, ніж після внутрішньовенного введення.

Об'єм розподілу бупівакаїну у рівноважному стані становить приблизно 73 л, коефіцієнт печінкової екстракції – приблизно 0,4, загальний плазмовий кліренс становить 0,58 л/хв, а період напіввиведення – 2,7 год.

Період напіввиведення у новонароджених до 8 год довший, ніж у дорослих. У дітей віком від 3 місяців період напіввиведення такий же, як у дорослих.

Зв'язування з білками плазми становить приблизно 96%, зв'язування переважно відбувається з α_1 -глікопротеїном. Після значного хірургічного втручання рівень цього білка може підвищитися та дати більшу загальну плазмову концентрацію бупівакаїну. Проте концентрація незв'язаного бупівакаїну залишається незмінною. Це пояснює, чому плазмові концентрації, які перевищують токсичні рівні, можуть добре переноситися.

Бупівакаїн майже повністю метаболізується в печінці, переважно шляхом ароматичного гідроксилювання - до 4-гідроксибупівакаїну та N-деалкілювання - до PPX, причому обидва ці шляхи опосередковані цитохромом P450 3A4. Таким чином, кліренс залежить від печінкової перфузії та активності метаболізуючого ферменту.

Бупівакаїн проходить через плацентарний бар'єр. Концентрація вільного бупівакаїну однакова у матері та плода. Проте загальна плазмова концентрація нижча у плода, який має нижчий ступінь зв'язування з білками.

Фармацевтичні характеристики.

Основні фізико-хімічні властивості: прозорий, безбарвний розчин.

Несумісність. Алкалізація може спричинити осад, оскільки бупівакаїн малорозчинний при рН вище 6,5.

Термін придатності. 3 роки. Розчин потрібно використати якомога швидше після відкриття флакону.

Умови зберігання. Зберігати в місцях недоступних для дітей при температурі не вище 25°C. Не заморозувати.

Упаковка. По 20 мл у флаконі. По 5 флаконів у картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. Ресіфарм Монтс, Франція/Recipharm Monts, France.

Місцезнаходження. 18, Ру де Монтбазон, 37260 МОНТС, Франція/18, rue de Montbazon, 37260 MONTs, France.