

В.С.Фесенко

**ГОСТРА ІНТОКСИКАЦІЯ МІСЦЕВИМИ
АНЕСТЕТИКАМИ***(огляд літератури)**Харківська медична академія післядипломної освіти*

Цей огляд літератури є частиною проекту заснованих на доказах клінічних настанов щодо профілактики, розпізнавання та лікування інтоксикації місцевими анестетиками.

Ключові слова: місцеві анестетики, ускладнення, інтоксикація.

Місцеві анестетики (МА) широко застосовуються лікарями та середнім медичним персоналом на різних етапах надання медичної допомоги. На відміну від казуїстично рідкісних алергічних реакцій на МА [14, 21, 28, 40, 54], інтоксикація (в англомовній літературі також застосовують термін «системна токсичність») трапляється часто, особливо при застосуванні високих доз. Її прояви можуть бути незначними (при абсорбції до кровообігу після правильно виконаної регіональної анестезії) або значною мірою впливати на центральну нервову систему (ЦНС) і кровообіг, особливо після ненавмисного інтраваскулярного введення, і спричинити смерть або тривалу інвалідність.

Особливо небезпечною є інтоксикація бупівакаїном, як виявлено ще в 1970-х роках [12, 53], оскільки через його тривалу фіксацію до міокарда реанімація після припинення кровообігу є майже безнадійною. Проте у 2000-х роках з'явилися докази (на експериментальних моделях і клінічні випадки) ефективності лікування інтоксикації МА та іншими ліпофільними препаратами за допомогою внутрішньовенного введення ліпідних емульсій ("lipid rescue" – «ліпідний рятунок»). Тому в 2010 р. з'явилися рекомендації Американського товариства регіональної анестезії [47] та Асоціації анестезіологів Великої Британії та Ірландії, присвячені розпізнаванню, лікуванню та профілактиці інтоксикації МА (ІМА).

Очевидно, що з етичних міркувань рандомізовані клінічні дослідження (РКД) тяжкої інтоксикації МА на добровольцях нині неможливі (найпізніша знайдена нами робота виконана понад півстоліття тому на добровольцях-в'язнях [29]). Тому, зрозуміло, що рівень доказовості робіт, на які ми спиралися, не перевищував 2, а сила настанов – С (табл. 1). Категорії доказовості класифікували згідно з Уніфікованою методикою [4] (див. табл. 1).

За прототип наших настанов взято оновлені клінічні рекомендації Американського товариства регіональної анестезії "ASRA practice advisory on local anesthetic systemic

toxicity" (2010), розроблені експертною групою [47] у складі J. Neal, C. Bernards, J. F. Butterworth 4th, G. Di Gregorio, K. Drasner, M. R. Hejtmanek, M. F. Mulroy, R. W. Rosenquist, G.L. Weinberg і узгоджені з Американською академією сімейної медицини, Американською академією ортопедичних хірургів, Американським колегіумом лікарів невідкладної допомоги, Американським колегіумом хірургів, Американською стоматологічною асоціацією, Американською асоціацією педіатричної медицини, Американським товариством пластичних хірургів, Фондом безпеки анестезіологічних пацієнтів (APSF).

Автори взятих нами за основу рекомендацій попереджають про те, що «наукова література, на якій ґрунтуються ці рекомендації, недосконала і весь час розвивається. Дослідження на тваринах мають інтерпретуватися з урахуванням міжвидової різниці, варіацій у лабораторних системах і різних експериментальних моделей. Пропоновані гіпотези можуть обмежувати можливі висновки, а також екстраполяції для клінічного застосування. Література, що включає клінічні випадки, може бути упередженою через більшу кількість позитивних результатів, оскільки клініцисти неохоче презентують свої випадки з поганими результатами, а клінічні випадки без "навчальної мети" майже ніколи не приймаються до публікації [18]. Отже, деякі МА, наприклад ропівакаїн чи левобупівакаїн, можуть здаватися безпечнішими ніж є насправді, а специфічне лікування, наприклад, ліпідною емульсією, може бути невдалим частіше, ніж свідчать дані літератури. Деякі з наших рекомендацій ґрунтуються лише на думці експертів. Суть практичних рекомендацій у тому, що вони стосуються суперечливих і невизначених предметів. Ми прагнемо визнати ці протиріччя, але все ж запропонувати свої найкращі поради в ситуації невизначеності. Зокрема у більш суперечливих питаннях наші рекомендації схилиються до помилки в консервативний бік.

Наші рекомендації спрямовані на підвищення якості допомоги пацієнтам; і все ж жорстке їх дотримання може не гарантувати результат для окремого пацієнта. Наші рекомендації не претендують на стандарт допомоги і ніколи не повинні підміняти розсудливого клінічного мислення» [47].

1. ІСТОРІЯ

Вже в перші роки застосування МА описувалися їхні токсичні ефекти: від кокаїну – наприкінці XIX ст. [24, 37], від інших – на початку XX ст. [24, 38]. Упродовж другої половини XX ст. всесвітньо визнаною була доктрина Д. Мура, сформульована ним на підставі досвіду лікування 533 випадків інтоксикації МА з 36 113 регіональних анестезій [42]:

- 1) системні реакції були результатом не алергії, а високої концентрації МА в крові;
- 2) барбітурати при лікуванні таких реакцій можуть завдати більш шкоди, ніж користі, і навіть прискорити смерть пацієнта;
- 3) премедикація барбітуратами не запобігає таким реакціям;
- 4) корекція потреби в кисні – ключ до успішного лікування таких реакцій;
- 5) не барбітурати, а сукцинілхолін є медикаментом вибору для припинення конвульсій і можливості адекватної оксигенації пацієнта.

Але згодом з'явилися потужні амідні МА тривалої дії: бупівакаїн, ропівакаїн, левобупівакаїн, ефективність яких (пов'язана з ліпофільністю і тісною сорбцією до мембран) асоціюється з ризиком кардіотоксичності (з тієї ж причини). Вже наприкінці 1970-х років повідомлялося про особливо тяжкий перебіг інтоксикації бупівакаїном [12, 26, 51, 53], через що фірми-виробники припинили випуск його 0,75% розчину, залишивши на ринку розчини з концентрацією до 0,5% [24]. У 2000-х роках з'явилася низка повідомлень про інтоксикацію ропівакаїном [9].

У 1990-х роках експерименти на тваринах дали надію, що ліпідні емульсії можуть виявитися антидотом при інтоксикації МА. У 2006 р. опубліковано повідомлення

Таблиця 1. Шкала градації доказів і сили рекомендацій

Рівень доказовості первинних даних	
1++	Високоякісний метааналіз, систематичний огляд РКД або РКД з дуже низьким ризиком систематичної помилки
1+	Добре проведений метааналіз, систематичний огляд РКД або РДВ з низьким ризиком систематичної помилки
1-	Метааналіз, систематичний огляд РКД або РКД з високим ризиком систематичної помилки
2++	Високоякісний систематичний огляд досліджень, які мають структуру випадок-контроль, і когортних. Високоякісні дослідження, які мають структуру випадок-контроль, або когортні з низьким ризиком похибки, систематичних помилок або спотворень і високою вірогідністю того, що зв'язки є причинними
2+	Добре проведені дослідження, які мають структуру випадок-контроль, або когортні з низьким ризиком похибки, систематичних помилок або спотворень і допустимою вірогідністю того, що зв'язки є причинними
2-	Дослідження, які мають структуру випадок-контроль, або когортні з високим ризиком похибки, систематичних помилок або спотворень і значною вірогідністю того, що зв'язки не є причинними
3	Неаналітичні дослідження, наприклад, повідомлення про випадок, низку випадків
4	Думка експертів
Градація сили настанов	
A	Як мінімум один метааналіз, систематичний огляд або РКД, оцінені як 1++ і застосований до цільової популяції Або систематичний огляд РКД, або сукупність відомостей переважно з досліджень 1+, прямо застосованих до цільової популяції, які мають узгоджені результати
B	Сукупність доказів включає 2++ дослідження, прямо застосовані до цільової популяції, мають узгоджені результати АБО результати досліджень з 1++ або 1+, які екстраполюються на цільову популяцію
C	Сукупність доказів включає 2+ дослідження, застосовані до цільової популяції, мають узгоджені результати АБО екстрапольовані докази з 2++ дослідженнями
D	Докази 3 або 4 АБО екстрапольовані дані з 2+ досліджень

про два випадки (у США та Німеччині) вдалої реанімації пацієнтів. У 2007 р. на сайті Асоціації анестезіологів Великої Британії та Ірландії з'явилися короткі рекомендації [10], згідно з якими при тяжкій інтоксикації МА, яка не піддається стандартним реанімаційним заходам, можна застосувати введення ліпідної емульсії. Того ж року розпочала роботу над детальнішими рекомендаціями група експертів Американського товариства регіональної анестезії, яка 2010 р. опублікувала практичні рекомендації "ASRA practice advisory on local anesthetic systemic toxicity" у журналі "Regional Anesthesia and Pain Medicine" [47], а на сайті цього товариства розмістила короткі (на дві сторінки, для ламінування та зберігання на робочому місці) схеми розпізнавання, лікування та профілактики тяжкої інтоксикації МА. Рекомендації 2010 р. були менш консервативними, ніж британські 2007 р.: припускалося застосування ліпідних емульсій при перших передвісниках інтоксикації МА. Те саме пропонується і в оновлених схемах Асоціації анестезіологів Великої Британії та Ірландії [55]. Закордонні вчені повідомляли про успішне запобігання тяжким проявам інтоксикації шляхом уведення ліпідних емульсій вже при перших її ознаках. У 2010–2011 рр. українські автори повідомили про цілу серію таких випадків: один – з артикаїном [60], один – з лідокаїном [60], сім – з бупівакаїном і один – з ропівакаїном [5, 6].

2. ЧАСТОТА (ІНЦИДЕНТНІСТЬ), МОДЕЛІ І МЕХАНІЗМИ

2.1. Частота (інцидентність)

Все, що відомо про ІМА в пацієнтів, ґрунтується на:

- 1) епідеміологічних дослідженнях зі спробою визначити її інцидентність у різних популяціях,
- 2) серії випадків;
- 3) окремих повідомленнях про клінічні випадки з описанням проявів і схеми лікування [23].

Результати епідеміологічних статистичних робіт дуже відрізняються залежно від того, що розуміли під інтоксикацією, за яких клінічних обставинах вона виникла і методу збору даних. Наприклад, у 1951 р. повідомлялося про 7 смертей на 39 278 пацієнтів (1,8:10 000) після аппликаційних анестезій кокаїном чи тетракаїном (Дикаїн) в отоларингології [33]. У базі даних американської клініки Мейо [16] зареєстрована інцидентність конвульсій 79:10 000 після блокад плечового сплетення, зокрема, надключичним і міжрабрічним доступами (при останньому анестетик може бути випадково уведений до хребтової артерії, яка постачає кров до головного мозку). Однак, за даними французької «гарячої лінії» регіональної

анестезії, за 10 міс частота конвульсій становила від 0 до 25 на 10 тис. залежно від типу блокади, причому зупинок серця внаслідок ІМА у французькій серії не зареєстровано [15].

Повідомлення про окремі випадки чи серії випадків ІМА є цінною інформацією про її клінічний перебіг, але не можуть визначити її механізми.

2.2. Моделі гострої інтоксикації місцевими анестетиками

Оскільки після 1960 р. [29] РКД на людях не проводять, механізми і нові методи лікування ІМА вивчають на тваринах. Але консенсусу щодо того, яка експериментальна модель краще відображає ІМА в людини, немає.

При інтерпретації досліджень ІМА на тваринах важливо розуміти, яка модель обиралася і які саме клінічні обставини вона відтворює. Експерименти проводили на здорових тваринах, ізольованих серцях і тканинних культурах. Вивчали клітини, іонні канали та органели (мітохондрії), порівнювали великих і малих тварин, притомних та під наркозом, болюсне введення та інфузію [19, 30]. На інтерпретацію результатів впливали досліджувані параметри, термін проведення їх оцінки, дія супутніх чинників, зокрема, гіпоксії. Багато випадків ІМА трапляються в пацієнтів із супутніми коронарними чи іншими серцевими хворобами, що важко змодельювати на стандартних експериментальних тваринах або препаратах.

2.3. Механізми гострої інтоксикації місцевими анестетиками

Досі остаточно не з'ясовано місця приєднання МА, іонні канали чи ферменти є найважливішими в церебротоксичності чи кардіотоксичності та в їх лікуванні.

Складається враження, що кардіотоксичність спричиняється передусім зв'язуванням МА з натрієвими каналами та їхнім інгібуванням: що потужнішим є МА щодо блокади нервів, то сильніше він гальмує провідність у серці [19]. Порівняно з лідокаїном ці канали бувають довше блоковані бупівакаїном [20], меншою мірою – його S(–)-ізомером, левобупівакаїном [56].

Оскільки МА інгібують майже всі компоненти окиснювального фосфорилування, то важливою потенційною мішенню можуть бути мітохондрії, і це пояснює, чому прояви ІМА стосуються передусім органів, найменш толерантних до анаеробного метаболізму, – серця та головного мозку [19].

МА також відрізняються за церебротоксичністю. Співвідношення між аритмогенною (токсичною для серця) та конвульсивною (токсичною для мозку) дозами є нижчим у бупівакаїну, ніж у лідокаїну, що відбивається на

безпечності, оскільки передвісники з боку ЦНС завчасно попереджають анестезіолога про загрозу виникнення кардіотоксичності [19].

Потужніші МА спричиняють аритмії за нижчого плазмового рівня, ніж лідокаїн чи мепівакаїн. У собак при однакових дозах бупівакаїн і етидокаїн спричиняли тяжкі аритмії без зниження шкортливості серця, а лідокаїн, навпаки, пригнічував міокардіальну контрактильність без аритмій. Але при вищих плазмових концентраціях усі МА здатні спричинити тяжку депресію міокарда [19].

3. ПРОФІЛАКТИКА

Не існує єдиного заходу, здатного запобігти ІМА у клінічній практиці [47]. Головне у профілактиці ІМА – уникати передозування, можливого внаслідок абсорбції до кровообігу завеликої дози МА, а також інтраваскулярного введення МА через ненавмисне потрапляння голки чи катетера до судини (табл. 2). Слід також виважено підходити до вибору МА.

3.1. Вибір місцевого анестетика

Недоцільно застосовувати потужний МА тривалої дії (бупівакаїн, ропівакаїн, левобупівакаїн), якщо для інтраопераційного та післяопераційного знеболювання достатньо менш токсичних МА короткої (прокаїн (Новокаїн)) або середньої (лідокаїн, мепівакаїн, артикаїн) дії. МА тривалої дії становлять більшу загрозу через можливість кардіотоксичності без попередніх проявів з боку ЦНС, перебіг інтоксикації – більш тяжкий і важко піддається реанімації. Тому їх застосування виправдане лише для знеболювання тривалих операцій, післяопераційного або позаопераційного знеболювання (при пологах або в онкології) і за наявності повного реанімаційного оснащення. Використання лівообертальних ізомерів (ропівакаїну та левобупівакаїну) замість рацемічного бупівакаїну теоретично знижує можливість ІМА, але їх застосування не гарантує від ризиків при супутніх захворюваннях, таких як ішемічна

Таблиця 2. Рекомендації щодо запобігання інтоксикації місцевими анестетиками [47]

Не існує єдиного заходу, здатного запобігти ІМА у клінічній практиці.

Застосовуйте мінімальну ефективну дозу (доза = об'єм · концентрація) місцевого анестетика (4 D).

Застосовуйте поступову фракційну ін'єкцію МА – вводьте порціями по 3–5 мл з інтервалом 15–30 с між ін'єкціями. При фіксованій голці (встановленій за орієнтиром, парестезією чи електричною стимуляцією) тривалість інтервалу між ін'єкціями має приблизно дорівнювати тривалості циркуляції (близько 30–45 с), але така настанова не повинна підвищувати ризик зсування голки між ін'єкціями. Тривалість циркуляції може бути більшою при блокадах на нижніх кінцівках. Застосування більших порцій потребує довших інтервалів для зменшення кумулятивної дози від додаткових ін'єкцій. Поступова ін'єкція може бути менш важливою за умови ультразвукового контролю, за допомогою якого часто застосовують зсування голки (4 D).

Перед кожною ін'єкцією виконуйте аспірацію з голки чи катетера, але з урахуванням того, що така аспіраційна проба може бути псевдо-негативною приблизно в 2% випадків (3 D).

При ін'єкції потенційно токсичних доз МА рекомендовано застосування маркера інтравазального потрапляння. Хоч адреналін є недосконалим маркером, і рішення щодо його застосування приймає лікар, його переваги переважають його ризики для більшості пацієнтів (3 D):

- інтравазальна ін'єкція адреналіну в концентрації 10–15 мкг/мл у дорослих спричиняє пришвидшення пульсу на 10 ударів чи більше або підвищення систолічного АТ на 15 мм рт.ст. чи більше при відсутності β-блокади, активних пологів, похилого віку, а також загальної або нейраксимальної анестезії;

- інтравазальна ін'єкція адреналіну в дозі 0,5 мкг/кг маси тіла у дітей спричиняє підвищення систолічного АТ на 15 мм рт.ст. чи більше;

- відповідні субтоксичні дози МА можуть спричинити суб'єктивні симптоми слабкої системної токсичності (порушення слуху, збудження, металевий присмак у роті тощо) у пацієнтів, які не отримували премедикації;

- фентаніл у дозі 100 мкг спричиняє седацію, якщо потрапляє інтравазально у жінки в пологах.

Ультразвуковий контроль може знизити частоту інтравазальної ін'єкції, але істинне зниження ІМА у людей залишається недоведеним. Окремі повідомлення описують ІМА, незважаючи на застосування ультразвукового контролю. Загальна ефективність ультразвукового контролю для зниження частоти ІМА потребує з'ясування (3 D).

хвороба серця, дефектах провідності або станах з низьким серцевим викидом [47].

3.2. Мінімальна ефективна доза

Концентрація МА має бути достатньою для обраного метода місцевої чи регіональної анестезії, але її перевищення сприяє швидшій абсорбції до кровообігу, швидшому зростанню плазмового рівня і вищому ризику ІМА.

Об'єм МА при більшості блоkad периферичних нервів і сплетень, як свідчать докази [48], зазвичай перевищує об'єм, достатній для надійної блокади, як показали недавні роботи з ультрасонографічним контролем [25] і периневральними катетерами [50], де адекватної блокади досягали дуже малими дозами МА. Оскільки в цих роботах найсучасніше устаткування застосовували фахівці, які блискуче ним володіють, то на практиці більшість лікарів продовжують вводити великі об'єми МА для гарантування надійних блоkad. Проте це виправдано лише при знанні проявів і методів лікування ІМА та наявності реанімаційного оснащення.

3.3. Припустимі дози місцевих анестетиків

Найвищі припустимі дози МА залежать від методу регіональної анестезії, додавання адреналіну (що зменшує абсорбцію МА до кровообігу), країни [52]. Вітчизняними авторами передбачені так звані абсолютні максимальні дози (лідокаїн із додаванням адреналіну: 10 мг/кг маси тіла або 1000 мг дорослим) для блоkad нервів і сплетень, припустимі лише для застосування досвідченим анестезіологом у операційній з повним оснащенням [1, 2]. Закордоном дози для тумесцентної місцевої анестезії, яку застосовують у пластичній хірургії, ще вищі: дуже розведений (0,15%) лідокаїн з додаванням адреналіну: без ліпосакції – 35 мг/кг маси тіла, з ліпосакцією – 55 мг/кг маси тіла [31]. Такі дози вводять, сподіваючись, що більша частина лідокаїну буде видалена під час операції.

Ані маса тіла, ані індекс маси тіла не корелюють з плазмовим рівнем МА після конкретної дози в дорослих, більш надійною є така кореляція у дітей [47]. Важливе значення має місце введення (його васкуляризованість), вазоактивність місцевого анестетика (здатність розширювати чи звужувати судини), додавання адреналіну до розчину МА і чинники, пов'язані зі станом пацієнта: серцева, ниркова чи печінкова дисфункція [47]. Особливо високий ризик розвитку ІМА мають особи віком менш ніж 4 міс чи понад 70 років, а також пацієнти з дефектами міокардіальної провідності або ішемічною хворобою серця [47].

3.4. Уникнення інтравазального введення

3.4.1. Аспіраційну пробу (підтягування поршня шприца) рекомендовано проводити перед кожним введенням МА крізь голку чи катетер [47], хоч у 2% випадків вона може бути ненадійною (псевдо-негативною) [49]. Це пояснюється тим, що голка чи катетер, щойно потрапивши до судини, можуть затромбуватись, а стінка самої судини під час аспірації може притиснутися до отвора голки чи катетера, не даючи змоги отримати зворотню течію крові. Тому вітчизняні автори [1, 2] рекомендують проводити подвійну аспіраційну пробу, яка може усунути принаймні першу причину: підтягти поршень, трохи просунути вперед (щоб проштовхнути можливий тромб) і знову підтягти.

3.4.2. Тест-доза має виявити інтравазальне введення МА при якнайменшій його дозі. Окрім того, при епідуральній анестезії вона має виявити ненавмисне потрапляння голки не лише до судини, а й до підпаутинного простору. Цим вимогам найкраще відповідає проба Мура і Батри [41], які показали, що доза 3 мл різних анестетиків (у потрібних для епідуральної анестезії концентраціях) з додаванням адреналіну в розведенні 1:200 000 (15 мкг у 3 мл) дає змогу швидко виявити не лише підпаутинне потрапляння (що проявиться ознаками спінальної анестезії), а й інтравазальне (пришвидшення пульсу або підвищення артеріального тиску). Вважають [13, 45], що широке впровадження цієї проби знизило частоту виникнення ІМА при епідуральній анестезії.

3.4.3. Маркери інтраваскулярного введення

3.4.3.1. Адреналін, окрім інших переваг як ад'ювант до розчину МА (сповільнення абсорбції до крові, подовження блокади тощо), у дозі від 10 мкг/мл до 15 мкг/мл (2–3 мл розчину МА при розведенні адреналіну 1:200 000) є надійним маркером потрапляння розчину до кровообігу: чутливість (чутливість) – 80% у дорослих (позитивною реакцією вважається пришвидшення пульсу на 10 ударів чи більше або підвищення систолічного АТ на 15 мм рт. ст. чи більше), за відсутності β-блокади, активних пологів, похилого віку, а також загальної або нейраксіальної анестезії. Інтравазальна ін'єкція адреналіну в дозі 0,5 мкг/кг маси тіла у дітей спричиняє підвищення систолічного АТ на 15 мм рт.ст. чи більше [13, 47]. Побокуювання щодо можливості посилення адреналіном місцевої нейротоксичності МА для людей не доведені [47, 46].

3.4.3.2. Фентаніл можна застосовувати як альтернативу адреналіну при пологах, коли пришвидшення пульсу та підвищення АТ відбувається

під час переймів і без адреналіну. Якщо 100 мкг (1 ампула) фентанілу потрапить до кровообігу, то це спричинить сонливість чи седацию породіллі [45]. Проте така доза фентанілу зазвичай може бути введена лише зі значною дозою МА, яка сама по собі дасть прояви інтравазального потрапляння.

3.4.3.3. Сам МА у субтоксичній дозі може спричинити суб'єктивні симптоми слабкої системної токсичності (порушення слуху, збудження, металевий присмак у роті тощо) у пацієнтів, які не отримували премедикації [47].

3.4.4. Темп уведення

Темп уведення теоретично може вплинути як на ефективність блокади (рівномірне поширення розчину в епідуральному чи периневральному просторі), так і на ризик інтоксикації (при швидкому введенні підвищений тиск навколо травмованих голкою судин сприяє проникненню розчину до цих судин) та можливість своєчасного виявлення передвісників ІМА при введенні дрібними порціями (по 3–5 мл) з інтервалами між ними. Але це жодними дослідженнями не доведено. Надто тривала ін'єкція та ще й з паузами асоціюється з додатковим ризиком небажаного зсування голки [47] (рівень D).

3.5. Ультрасонографічний контроль

Теоретично ультразвуковий контроль може допомогти своєчасно виявити потрапляння розчину до судини, але різні РКД дали суперечливі результати. Повторні рухи голки при блокадах з ультразвуковим контролем можуть підвищувати ризик потрапляння до судин, і поки що немає підстав відмовлятися при цій методиці від додавання адреналіну як маркера інтравазального введення [47].

4. КЛІНІЧНА ДІАГНОСТИКА

Описання клінічного перебігу ІМА ґрунтується на огляді зарубіжних джерел, опублікованих за 30 років (1979–2008) англійською, французькою та німецькою мовами [23], матеріалах сайту «ліпідного рятунку» [3], а також на вітчизняних публікаціях випадків ІМА після блокад периферичних нервів і сплетень [5–10, 60].

4.1. Репрезентативність публікацій

ІМА залишається важливою причиною морбідності та летальності: за базами даних судових позовів Американського товариства анестезіологів, вона була причиною третини ушкоджень мозку або смертей, пов'язаних з регіональною анестезією [34]. Однак лікарі більш схильні публікувати свої успіхи, ніж невдачі: з 93 випадків, описаних за 30 років у 74 зарубіжних публікаціях, лише один закінчився смертю. Вітчизняні публікації також не повідомляють про смерті.

Таблиця 3. Рекомендації щодо розпізнавання інтоксикації місцевими анестетиками [47]

У класичних описах ІМА йдеться про прогресування суб'єктивних симптомів збудження ЦНС (психічне збудження, слухові зміни, металевий присмак у роті або швидкий початок психіатричних симптомів), які переходять у судоми, а потім у депресію ЦНС (сонливість, кома або апное). Наприкінці такої послідовності подій початкові ознаки серцевої токсичності (гіпертензія, тахікардія чи шлуночкові аритмії) переходять у серцеву депресію (брадикардія, блокада провідності, асистолія, зниження скоротливості). Однак спостерігають суттєві відхилення від цього класичного опису, у тому числі:

- одночасні прояви токсичності з боку ЦНС і серця;
- серцева токсичність без продромальних об'єктивних ознак і суб'єктивних симптомів токсичності з боку ЦНС.

Лікар має бути готовим до нетипового чи неочікуваного прояву ІМА (3 D).

Час виявлення ІМА є різним. Негайна (до 60 с) поява проявів дає підставу припустити інтравазальну ін'єкцію місцевого анестетика з прямим доступом до головного мозку, а відстрочена на 1-5 хв – припустити пряму інтравазальну ін'єкцію, ін'єкцію на нижній кінцівці або відстрочену абсорбцію з тканин. Оскільки ІМА може проявитися пізніше ніж за 15 хв після ін'єкції, то пацієнтів, які отримують потенційно токсичні дози МА, слід ретельно моніторувати впродовж не менше ніж 30 хв після ін'єкції (3 D).

Клінічні повідомлення пов'язують ІМА із супутніми серцевими, неврологічними, легневими, нирковими, печінковими або метаболічними захворюваннями. Такі пацієнти, особливо дуже малі або дуже старі, потребують особливої уваги (3 D).

Загальна варіабельність об'єктивних ознак і суб'єктивних симптомів ІМА, часу початку і зв'язку з різними хворобливими станами потребує від лікаря готовності розпізнати ІМА у пацієнтів з нетиповими або неочікуваними об'єктивними ознаками або суб'єктивними симптомами з боку ЦНС або серця після введення більшої, ніж мінімальна, дози МА (3 D).

4.2. Орієнтовна інцидентність (частота) ІМА

Інцидентність ІМА може сягати 1:1000 при блокадах периферичних нервів [44], але така оцінка враховує навіть незначні суб'єктивні симптоми, більшість з яких не прогресує до повної клінічної картини тяжкої ІМА.

4.3. Класична клінічна картина

Класичне описання ІМА в більшості підручників включає суб'єктивні симптоми збудження ЦНС (слухові зміни, отерпільсть навколо рота, металевий присмак у роті, занепокоєння), які потім переходять у конвульсії і/або пригнічення ЦНС (кома, апное). За класичними описаннями ІМА, кардіотоксичність не трапляється без попередньої церебротоксичності.

Коли ІМА трапляється внаслідок прямої інтравазальної ін'єкції (особливо ін'єкції до сонної чи хребтової артерій), то продромальних симптомів може не бути, а можуть швидко виникнути конвульсії, які можуть перейти у збудження серця (гіпертензію, тахікардію, шлуночкову аритмію).

При особливо високих плазмових концентраціях збудження серця може перейти у пригнічення серця (брадикардію, асистолію, знижену скоротливість і гіпотензію). При використанні найпотужніших МА кардіотоксичність може виникнути одночасно з конвульсіями або навіть випереджати їх.

4.4. Нетипова клінічна картина

Незважаючи на класичне описання, клінічні повідомлення про ІМА [23] свідчать про різноманітність її картини, зокрема про різний час настання, різні початкові прояви і тривалість. Нетипова картина описана приблизно в 40% опублікованих випадків ІМА [23]. У цих випадках суб'єктивні симптоми запізнювались на 5 хв чи довше або з'являлися лише разом з об'єктивними проявами ІМА з боку серцево-судинної системи (табл. 3). У вітчизняному випадку інтоксикації бупівакаїном, очевидно, через інтравазальне потрапляння розчину МА, пацієнт одразу знепритомнів і в нього виникли апное та брадиаритмія, а розгорнутих конвульсій не було, лише незначне посилювання циркуморальних м'язів [7, 8].

4.5. Час появи проявів

В опублікованих у зарубіжній літературі випадках ІМА [23] після одноразової ін'єкції прояви виникали дуже швидко: медіана часу від ін'єкції до першого симптому – 52,5 с, міжквартильний інтервал – 30–180 с, що свідчить про пряму ін'єкцію до артерії, яка постачає кров'ю мозок або великий інтраваскулярний болюс, достатній для спричинення симптомів навіть після кліренсу першого проходження крізь легені [23]. У більшості повідомлень

перші симптоми виникли між першою та п'ятою хвилинами ін'єкції, що дає підставу припустити частково інтравазальне потрапляння, відносно тривалий час циркуляції після ін'єкції на нижніх кінцівках і/або поглинання МА тканинами [23]. Приблизно у 25% випадків перші симптоми виникли пізніше, ніж через 5 хв після ін'єкції (в одному випадку – через 60 хв), що пояснюється абсорбцією МА з місця блокади до кровообігу і підкреслює важливість тривалого нагляду за пацієнтом після застосування потенційно токсичної дози МА [23].

З 11 вітчизняних випадків один свідчить про частково інтравазальне потрапляння – блокада плечового сплетення була вдалою, але ІМА проявилася під час ін'єкції «на голці» [7, 8]. У решті випадків перші прояви виникали пізніше і були усунені внутрішньовенною інфузією ліпідної емульсії [5, 6, 60].

4.6. Особливості блоkad

З опублікованих у зарубіжній літературі 93 випадків [23] епідуральна блокада була причиною ІМА в 33%, блокада плечового сплетення паховим доступом – у 17%, міжрабинчастим – у 13%. З 11 вітчизняних опублікованих випадків 9 (у дорослих) стосувалися блоkad плечового сплетення або нервів нижньої кінцівки, при яких також вводяться високі дози МА [5–8], а ще два випадки трапились на тлі загальної анестезії через кілька хвилин після інфільтрації МА перед уринопластиком в немовлят віком 6 та 9 міс [60].

Із 93 зарубіжних випадків ІМА 77 трапились після одноразової ін'єкції МА, 14 – після тривалої інфузії МА, 2 – після одноразового додаткового введення на тлі

Таблиця 4. Диференційна діагностика реакцій на МА [35]

Причина	Головні клінічні ознаки
<i>ІМА: внутрішньосудинна ін'єкція</i>	Миттєві конвульсії з серцевими аритміями або бех них
<i>ІМА: передозування</i>	За 5–15 хв виникає дратівливість, яка переходить у конвульсії
<i>Реакція на вазоконстриктор</i>	Тахікардія, гіпертензія, головний біль, страх
<i>Вазо-вагальна реакція</i>	Швидко – брадикардія, гіпотензія, блідість, зомління
<i>Анафілаксія</i>	Гіпотензія, бронхоспазм, кропивниця, набряк

тривалої інфузії [23]. Усі вітчизняні опубліковані випадки трапилися після одноразової ін'єкції МА [5–8,60].

52 (55%) із 93 зарубіжних випадків ІМА були спричинені булівакаїном, 28 (30%) – ропівакаїном, 4 (4%) – левобупівакаїном, 9 (11%) – іншими МА [23]. З 11 вітчизняних опублікованих випадків 8 (73%) були спричинені булівакаїном, 1 (9%) – ропівакаїном, 1 (9%) – лідокаїном, 1 (9%) – артикаїном [5-8,60].

4.7. Особливості пацієнтів

Серед 93 зарубіжних пацієнтів з ІМА дві третини складали жінки, майже половину – діти або літні люди: 16% – молодше 16 років і 30% – віком понад 60 років. Більше третини цих пацієнтів мали супутні серцеві, неврологічні або метаболічні захворювання, зокрема діабет, ізовалеріанову ацидемію, ниркову недостатність [23].

Один з вітчизняних пацієнтів – той, в якого миттєво виникла тяжка ІМА, – був 56-річним чоловіком з хронічним алкоголізмом і токсичною енцефалопатією, ослаблений переломами та алкогольним делірієм, який потребував 5-денного лікування [7, 8]. Обидва немовляти з вітчизняної публікації [60] мали вроджені розщелини піднебіння. Відомості про інших пацієнтів не публікувалися [5, 6].

4.8. Практичні висновки

З аналізу опублікованих випадків ІМА можна зробити висновок, що при тенденції до класичної клінічної картини часто спостерігаються варіації. Хоч конвульсії були найчастішим проявом тяжкої ІМА, менше ніж 20% пацієнтів мали такі класичні продромальні симптоми, як слухові порушення, металевий присмак у роті або занепокоєння [23]. Отже, практичні лікарі повинні бути насторожені, особливо з літніми пацієнтами, які мають супутні серцеві, легеневі, ниркові, печінкові, метаболічні або неврологічні хвороби. Важливо, що ІМА не завжди проявляється як очевидні конвульсії чи серцеві аритмії невдовзі після ін'єкції МА. Припустити ІМА, навіть пізніше ніж, через 15 хв після ін'єкції МА, слід при незрозумілих занепокоєнні чи пригніченні ЦНС або неочікуваних ознаках порушень кровообігу, наприклад, при прогресивній гіпотензії, брадикардії чи шлуночкової аритмії [47].

4.9. Диференційна діагностика

Окрім інтоксикації МА внаслідок передозування або ненавмисної ін'єкції судини, можливі інші причини реакції на МА: завелика доза вазоконстриктора (адреналіну тощо), доданого до розчину МА; вазовагальна реакція (синкопе); казуїстично рідко – анафілаксія (табл. 4).

5. ЛІКУВАННЯ

Пріоритетами в лікуванні ІМА є забезпечення прохідності дихальних шляхів, підтримка кровообігу і сприяння зменшенню системних ефектів МА (табл. 5).

5.1. Підтримання прохідності дихальних шляхів

На відміну від лікування «звичайного» припинення кровообігу (при якому можна починати з масажу серця чи дефібриляції), ключовим моментом при ІМА є розуміння пріоритету прохідності дихальних шляхів [47]. Як показано Муром і співавт. півстоліття тому [42, 43], запобігання гіпоксії та ацидозу шляхом негайного відновлення оксигенації і вентиляції може або зупинити розвиток циркуляторного колапсу та конвульсій, або полегшити реанімацію. Це підтверджено лабораторними дослідженнями [32, 47].

5.2. Припинення конвульсій

Якщо розпочалися конвульсії, то їх слід негайно припинити, щоб уникнути поглиблення гіпоксії та ацидозу. Комісія експертів Американського товариства регіональної анестезії [47] рекомендує бензодіазепіни як ідеальні протисудомні препарати, оскільки вони мають обмежений потенціал кардіодепресії. За відсутності бензодіазепінів прийнятною альтернативою є пропופол або тіопентал, однак їх здатність погіршувати наявну гіпотензію чи кардіодепресію потребує застосування найнижчої ефективної дози.

Комісія експертів визнає, що подальший досвід застосування інфузії ліпідів може виявити її переваги над бензодіазепінами [47].

Якщо тонічно-клонічні рухи тривають, незважаючи на вжиті заходи, то можна розглянути малі дози сукцинілхоліну для швидкого припинення м'язової діяльності (продовження судом поглиблює гіпоксію та системний ацидоз), ураховуючи, що судомна активність мозку при цьому зберігатиметься [47].

5.3. Реанімація при припиненні кровообігу

Припинення кровообігу, спричинене ІМА, потребує швидкого відновлення коронарної перфузії для покращення скоротливості міокарда і, теоретично, для вимивання МА з тканин серця. Підтримання серцевого викиду і постачання кисню до тканин є критичним для профілактики та лікування ацидозу.

5.3.1. Відмінність від стандарту: загрози адреналіну, уникання вазопресину

Важливо усвідомити, що аритмія чи зупинення серця внаслідок ІМА суттєво відрізняється від більш типових позагоспітальних сценаріїв, передбачених рекомендаціями

Таблиця 5. Рекомендації щодо лікування інтоксикації місцевими анестетиками [47]

При появі об'єктивних ознак або суб'єктивних симптомів ІМА життєво важливим є швидке й ефективне забезпечення прохідності дихальних шляхів для запобігання гіпоксії та ацидозу, які підсилюють ІМА (2 В).

При появі конвульсій їх слід швидко припинити за допомогою бензодіазепінів. Якщо бензодіазепінів нема, то прийнятними є малі дози пропофолу або тіопенталу. Нові дослідження можуть підтвердити доцільність раннього застосування ліпідних емульсій для лікування судом (3 D).

Хоча пропофол може припинити конвульсії, його великі дози ще більше пригнічують серцеву функцію. При ознаках скомпрометованої серцево-судинної системи слід уникати пропофолу (3 D). Якщо конвульсії тривають, незважаючи на введення бензодіазепінів, то слід подумати про малі дози сукцинілхоліну чи іншого нервово-м'язового блокатора для мінімізації ацидозу та гіпоксемії (3 D).

Якщо зупинилося серце, ми рекомендуємо стандартний реанімаційний протокол ACLS (Advanced Cardiac Life Support) з наступними модифікаціями:

- при застосуванні адреналіну перевагу віддають малим початковим дозам (болюси по 10–100 мкг у дорослих) (3 D);
- вазопресин не рекомендований (2 С);
- слід уникати блокаторів кальцієвих каналів і β-адреноблокаторів (2 С);
- при виникненні шлуночкових аритмій перевагу віддають аміодарону (2 С), лікування місцевими анестетиками (лідокаїном або новокаїнамідом) не рекомендоване (2 С).

Лікування ліпідною емульсією (3 D):

- подумайте про її введення при перших ознаках ІМА після забезпечення прохідності дихальних шляхів;
- дозування:
 - болюс 20%-ої ліпідної емульсії: 1,5 мл/кг маси тіла;
 - інфузія 0,25 мл/кг маси тіла на хвилину, яку слід продовжити не менше ніж 10 хв після досягнення стабільності кровообігу;
 - якщо стабільність кровообігу не досягнута, подумайте про повторний болюс і пришвидшення інфузії до 0,5 мл/кг маси тіла на хвилину,
 - як вищу початкову дозу емульсії рекомендовано приблизно 10 мл/кг маси тіла на хвилину.

Пропофол не є заміником ліпідної емульсії (2 С).

Відсутність реакції на лікування ліпідною емульсією потребує швидкого початку екстракорпорального кровообігу (2 С). Якщо його негайний початок неможливий, то слід повідомити найближчий центр, де його проведуть, при перших ознаках серцево-судинної недостатності під час епізоду ІМА.

ACLS. Хоча стандартна доза (1 мг) адреналіну може відновити кровообіг і спершу покращити АТ, ця доза є високоаритмогенною. Більше того, при експериментальному припиненні кровообігу внаслідок ІМА у тварин адреналін призводив до гірших результатів після асистолії від бупівакаїну, ніж ліпідна емульсія [59]. Вазопресин також показав незадовільні результати і спричиняв легеневу кровотечу [22]. Комісія експертів [47] радить, застосовуючи адреналін при ІМА, вживати його дози, нижчі за стандартні (менше ніж 1 мкг/кг маси тіла). З огляду на результати експериментів на тваринах слід уникати вазопресину.

5.3.2. Штучний кровообіг

При стійкій ІМА з неадекватним ефектом від адреналіну та інших стандартних методів слід розглянути штучний кровообіг як тимчасовий захід доки знизяться тканинні рівні МА [47].

5.4. Ліпідна емульсія

Лікування ліпідною емульсією може бути корисним у плані сприяння реанімації. Найімовірніше, ліпідна емульсія діє як «ліпідне змивання», що усуває ліпофільні МА з тканин серця, таким чином покращуючи серцеву провідність, скоротливість і коронарну перфузію. Ліпідні емульсії із середньоланцюжковими жирними кислотами (МСТ/LCT) гірше абсорбують бупівакаїн, левобупівакаїн і ропівакаїн [39]. Комісія експертів [47] рекомендує початковий болюс 20% ліпідної емульсії 1,5 мл/кг маси тіла, потім інфузію 0,25 мл/кг маси тіла на хвилину упродовж 10 хв після досягнення гемодинамічної стабільності. Якщо стабільність не досягнута, то слід увести

(лицьовий бік)

Алгоритм надання допомоги при інтоксикації місцевим анестетиком (ІМА)

ПЕРШІ ПРОЯВИ

Можуть виникнути миттєво або через деякий час після застосування місцевого анестетика (МА).

З боку **центральної нервової системи** (ЦНС): раптові порушення душевного стану, значне збудження або непритомність з тоніко-клонічними конвульсіями або без них (при повільному початку можливі передвісники: запаморочення, дзвін у вухах, двоїння в очах, металевий присмак у роті, занепокоєння, ністагм, посмикування м'язів, сонливість).

З боку **серцево-судинної системи**: серцево-судинний колапс (нестабільність гемодинаміки, або синусова брадикардія, або порушення провідності, або асистолія, або шлуночкові тахіаритмії)

НЕГАЙНІ ДІЇ

1. Припинити введення місцевого анестетика (МА).
2. Покликати на допомогу.
3. Підтримувати прохідність дихальних шляхів, при потребі та можливості – за допомогою інтубації трахеї.
4. Подавати 100% кисень (за наявності) і забезпечити достатню вентиляцію, при потребі – застосувати штучну вентиляцію легень.
5. Перевірити або забезпечити венозний доступ.
6. Подумати про введення ліпідної емульсії, якщо вона містить натрію олеат (наприклад, Ліпофундин та ін.), без перевищення рекомендованого інструкціями темпу краплинного введення.
7. Якщо конвульсії не припинилися самі, спробувати усунути їх за допомогою мінімальних повторних внутрішньовенних доз бензодіазепінів (мідазолам, діазепам), або міорелаксанта короткої дії, або тіопенталу, або пропофолу, враховуючи, що всі ці препарати пригнічують дихання, а тіопентал і пропофол можуть спричиняти брадикардію та зниження артеріального тиску.
8. Постійно оцінювати стан серцево-судинної системи

ЛІКУВАННЯ СЕРЦЕВО-СУДИННИХ ПРОЯВІВ ІНТОКСИКАЦІЇ

ПРИ ПРИПИНЕННІ КРОВООБІГУ (асистолії або шлуночкової аритмії без пульсу)	БЕЗ ПРИПИНЕННЯ КРОВООБІГУ
Розпочати стандартну серцево-легеневу реанімацію (СЛР), але при застосуванні адреналіну перевагу слід віддавати меншим дозам (дорослим – по 0,01–0,1 мг).	При зниженні ЧСС до 60 уд./хв – внутрішньовенно атропін (0,02 мг/кг маси тіла, але не більше ніж 1 мг).
Лікувати аритмії за стандартними протоколами. При шлуночкових тахіаритміях уникати застосування блокаторів кальцієвих каналів, бета-блокаторів, лідокаїну та новокаїнамідів, перевагу віддавати аміодарону.	Артеріальна гіпотензія нерідко зникає після усунення брадикардії атропіном; уникати застосування вазопресину.
Подумати про апарат штучного кровообігу (за можливості).	При зниженні ЧСС до 30 уд./хв – внутрішньовенно адреналін (порціями по 0,01 мг/кг маси тіла, дорослим – по 0,01–0,1 мг – менше, ніж при стандартній реанімації) до підвищення ЧСС; якщо ЧСС не зростає – масаж серця.
Під час лікування ліпідною емульсією не припиняти серцево-легеневу реанімацію	При шлуночкових тахіаритміях уникати застосування блокаторів кальцієвих каналів, бета-блокаторів, лідокаїну та новокаїнамідів; перевагу віддавати аміодарону
ВВОДИТИ ВНУТРІШНЬОВЕННО ЛІПІДНУ ЕМУЛЬСІЮ (див. на звороті)	ПОДУМАТИ ПРО ВНУТРІШНЬОВЕННУ ЛІПІДНУ ЕМУЛЬСІЮ (див. на звороті)
Пропофол не є заміною ліпідної емульсії (усі його препарати містять багато пропофолу і надто мало 10% емульсії)	Пропофол не є заміною ліпідної емульсії (усі його препарати містять багато пропофолу і надто мало 10% емульсії)

ПОДАЛЬШЕ ВЕДЕННЯ

- Після успішної реанімації – організувати безпечне перевезення до місця, де є відповідне оснащення та персонал для остаточного лікування.
- Спостереження в палаті інтенсивної терапії упродовж щонайменше 12 год, оскільки надходження до кровообігу МА з місця блокади, яке триває, може спричинити рецидив ІМА.
- Якщо застосовували великі дози ліпідної емульсії, то виключити панкреатит шляхом регулярного огляду та щоденного визначення амілази або ліпази впродовж двох днів після введення емульсії

Verte!

(зворотний бік)

Внутрішньовенне введення ліпідної емульсії для лікування ІМА

НЕГАЙНО:		
Ввести болюсно 20% ліпідну емульсію – 1,5 мл/кг маси тіла упродовж однієї хвилини	та	розпочати інфузію 20% ліпідної емульсії в темпі 15 мл/кг маси тіла на годину



5 ХВИЛИН ПО ТОМУ:		
Ввести як максимум два повторні болюси (ті самі дози), якщо:	та	продовжити інфузію в тому самому темпі, але:
<ul style="list-style-type: none"> стабільність гемодинаміки не відновилася або кровообіг погіршується. Інтервал між болюсами – 5 хв Можна ввести максимум три болюси (враховуючи перший)		подвоїти темп до 30 мл/кг маси тіла на годину в будь-який час після 5 хв, якщо: <ul style="list-style-type: none"> стабільність гемодинаміки не відновилася або кровообіг погіршується. Продовжувати інфузію до відновлення стабільного адекватного кровообігу або до максимальної дози ліпідної емульсії
Не перевищувати максимальну кумулятивну дозу 12 мл/кг маси тіла		

Приблизні дози для пацієнта з масою тіла 70 кг:

НЕГАЙНО:		
Ввести болюсно 20% ліпідну емульсію – 100 мл упродовж однієї хвилини	та	розпочати інфузію 20% ліпідної емульсії в темпі 1000 мл на годину.



5 ХВИЛИН ПО ТОМУ:		
Ввести максимум два повторні болюси по 100 мл	та	продовжити інфузію в тому самому темпі, але: подвоїти темп до 2000 мл на годину в будь-який час, якщо це показано
Не перевищувати максимальну кумулятивну дозу 840 мл		

повторний болюс і підвищити темп інфузії до 0,25 мл/кг маси тіла на хвилину. Як верхню межу для початкового лікування рекомендовано приблизно 10 мл/кг маси тіла упродовж 30 хв [58]. Про можливість застосування ліпідних емульсій повідомляється вже й у вітчизняних навчальних посібниках [11].

5.4.1. Час застосування і спостереження

Залишається нез'ясованою низка питань щодо терапії ліпідною емульсією. Попередні рекомендації консервативно пропонували її застосування лише після невдачі стандартних реанімаційних спроб, але недавні повідомлення підтримують думку про застосування ліпідної емульсії при перших ознаках аритмії внаслідок можливої ІМА, тривалих судом або швидкого прогресування ІМА. Оскільки тканинні депо МА з часом можуть перерозподілятися до кровообігу, то Комісія експертів [47] рекомендує спостереження продовж щонайменше 12 год за будь-яким пацієнтом після тяжкої ІМА. Це пояснюється тривалим надходженням МА з тканинного депо (місця його введення при блокаді) і можливим повторним

підвищенням його рівня у крові та появою ознак інтоксикації. У такому випадку може бути потрібним повторне введення ліпідної емульсії, про що свідчить описаний 2009 р. випадок у Південній Африці [36]. Ненавмисне інтраваскулярне введення бупівакаїну при виконанні блокади плечового сплетення призвело до конвульсій, за якими настала асистолія. Пацієнта швидко оживили серцево-легеневою реанімацією, доповненою введенням 150 мл 20% ліпідної емульсії. Однак кардіотоксичність відновилася за 40 хв після завершення введення ліпідної емульсії. Через відсутність додаткової ліпідної емульсії для лікування кардіотоксичності застосували аміодарон та інотропну підтримку. Цей випадок свідчить, що інтоксикація МА може відновитися навіть після введення ліпідної емульсії. Оскільки відновлення інтоксикації може потребувати додаткових доз ліпідної емульсії, то при виконанні регіональної анестезії потрібно мати достатню її кількість [36]. Також теоретично можливий панкреатит унаслідок гострої гіперліпідемії після швидкого введення великої дози емульсії, через що рекомендовано

проводити регулярний огляд пацієнта та щоденні аналізи на амілазу або ліпазу впродовж двох днів після введення [47].

5.4.2. Препарати ліпідних емульсій

На сьогодні нема доказів щодо переваг одних препаратів ліпідних емульсій над іншими [47]. На сьогодні жодна фірма-виробник не рекомендує офіційно свій препарат для болюсного введення.

Слід мати на увазі, що деякі препарати містять натрію олеат як стабілізатор. При повільному введенні натрію олеат безпечний, а при болюсному – теоретично може спричинити гостре ушкодження легень.

У публікаціях описано успішні реанімації пацієнтів такими препаратами: Intralipid 20% фірми Fresenius Kabi (не містить натрію олеат), Liposyn фірми Hospira (не містить натрію олеат), Lipofundin MCT/LCT фірми B. Braun (містить натрію олеат) [5, 6], ClinOleic фірми Baxter (містить натрію олеат) [57], SMOFlipid фірми Fresenius Kabi (містить натрію олеат) [17], Celepid фірми Claris Lifesciences [27].

5.4.3. Пропофол – не заміна ліпідної емульсії. Хоча більшість препаратів пропофолу розчинні в ліпідних емульсіях, пропофол не придатний для терапії ліпідною емульсією через:

- 1) низький вміст ліпідів (лише 10%);
- 2) великий об'єм, потрібний для реанімації (сотні мілілітрів);
- 3) прямі кардіодепресивні ефекти [47].

РЕКОМЕНДАЦІЇ

Ці скорочені рекомендації є адаптованим перекладом британських рекомендацій 2010 р. [55]. На лицьовому боці описано прояви та лікування інтоксикації місцевими анестетиками, на зворотному – схему застосування ліпідної емульсії та примітки. Рекомендації можуть бути роздруковані на двох аркушах, вкладених до одного прозорого файлу або ламінованих для збереження в операційній.

Примітки

1. Інструкції до ліпідних емульсій передбачають лише повільне краплинне введення. Болюсне введення виправдане під час реанімації, але теоретично може зашкодити пацієнтові через ризик розвитку панкреатиту внаслідок гострої гіперліпідемії (тому в перші два дні після реанімації рекомендоване визначення рівня амілази або ліпази та уважне клінічне спостереження), а також через можливість гострого ушкодження легень унаслідок швидкого надходження натрію олеату (який вживали для моделювання такого ушкодження в експерименті). Натрію олеат містять Lipofundin та інші препарати, які для

болюсного «ліпідного рятунку» не застосовували в експерименті [3], а у клініці вводили лише краплинно при появі передвісників тяжкої ІМА [5, 6, 60].

2. У більшості випадків успішного «ліпідного рятунку» були застосовані Intralipid або Liposyn, які не містять натрію олеат. Ліпідні емульсії із середньоланцюжковими жирними кислотами (MCT/LCT) гірше абсорбують бупівакаїн, левобупівакаїн і ропівакаїн [39].

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Гилева М.Н. (1995) Проводниковая анестезия. Харьков: РИП «Оригинал», 112 с. (Рівень 4)
2. Пацук А.Ю. (1987) Регионарное обезболивание. М.: Медицина, 160 с. (Рівень 4)
3. Сайт «ліпідного рятунку» [www.lipidrescue.org]
4. Степаненко А.В., Морозов А.М., Чумак В.Т., та ін. (2008) Уніфікована методика з розробки клінічних настанов, медичних стандартів, уніфікованих клінічних протоколів медичної допомоги, локальних протоколів медичної допомоги (клінічних маршрутів пацієнтів) на засадах доказової медицини (частина перша). К., 30 с.
5. Тарабрин О.А., Басенко И.Л., Марухняк Л.И. и др. (2010) Осложнения проводниковой анестезии: рекомендации липидного спасения. Медицина болю: сучасність та перспективи. Міжнародний симпозиум. К., с.30. (Рівень 3)
6. Тарабрин О.А., Басенко И.Л., Марухняк Л.И. и др. (2010) Осложнения проводниковой анестезии: рекомендации липидного спасения. Біль, знеболювання, інтенсивна терапія, №2(д), с. 215. (Рівень 3)
7. Фесенко В.С., Дончак Ю.Д., Перепелиця Є.Є., Рудаченко О.Ю. (2007) Випадок ускладнення анестезії плечового сплетення за Куленкампом. Біль, знеболювання, інтенсивна терапія, №3(д), с.162-164. (Рівень 3)
8. Фесенко В.С. (2008) Інтоксикація бупівакаїном у ході анестезії плечового сплетіння: опис клінічного випадку та огляд літератури. Ліки України, №3, с.72-74. (Рівень 3)
9. Фесенко В.С. (2008) Інтоксикація місцевими анестетиками: стара опасность, современные мифы, новые препараты и «серебряная пуля». Медицина неотложных состояний, №4, с.131-138. (Рівень 3)
10. Фесенко В.С. (2008) Кому не нравится «серебряная пуля»? Медицина неотложных состояний, №5, с.132-134. (Рівень 4)
11. Шлапак І.П., Галушко О.А. (2010) Цукровий діабет: погляд з позиції лікаря-анестезіолога. К.: Книга-плюс, 160 с. (Рівень 4)
12. Albright G.A.(1979) Cardiac arrest following regional anesthesia with etidocaine or bupivacaine. Anesthesiology,51, 4:285-287. (Рівень 3)
13. Albright G.A. (1984) Epinephrine should be used with the therapeutic dose of bupivacaine in obstetrics. Anesthesiology,61, 2:217-219. (Рівень 4)
14. Asmler E., Flahault A., Mathelier-Fusade P., Aractingi S. (2004) Evaluation of re-challenge in patients with suspected lidocaine allergy. Dermatology,208, 2:109-111. (Рівень 2)
15. Auroy Y., Benhamou D., Bagues L., et al. (2002) Major complications of regional anesthesia in France: The SOS Regional Anesthesia Hotline Service. Anesthesiology, 97, 5: 1274-1280. (Рівень 2)
16. Brown D.L., Ransom D.M., Hall J.A., ye фд. (1995) Regional anesthesia and local anesthetic-induced systemic toxicity: seizure frequency and accompanying cardiovascular changes. Anest. Analg.

- 81, 2: 321-328. (Рівень 2)
17. Вир?а J. Сайт «ліпідного рятунку» [www.lipidrescue.org] (Рівень 3)
 18. Butterworth J.F. (2009) Case reports: unstylish but still useful sources of clinical information. *Reg. Anesth. Pain Med.*, 34, 3: 187-188. (Рівень 4)
 19. Butterworth J.F. 4th. (2010) Models and mechanisms of local anesthetic cardiac toxicity: a review. *Reg. Anesth. Pain Med.*, 35, 2: 167-176. (Рівень 2)
 20. Clarkson C.6 Hondeghem L. (1985) Mechanism for bupivacaine depression of cardiac conduction: fast block of sodium channels during the action potential with slow recovery from block during diastole. *Anesthesiology*, 62, 4: 396-405. (Рівень 2)
 21. Dewachter P., Mouton-Faivre C., Emala C.W. (2009) Anaphylaxis and anesthesia: controversies and new insights. *Anesthesiology*, 111, 5: 1141-1150. (Рівень 2)
 22. Di Gregorio G., Schwartz D., Ripper R., et al. (2009) Lipid emulsion is superior to vasopressin in a rodent model of resuscitation from toxin-induced cardiac arrest. *Crit. Care Med*, 37, 3: 993-999. (Рівень 2)
 23. Di Gregorio G., Neal J.M., Rosenquist R.W., Weinberg G.L. (2010) Clinical presentation of local anesthetic systemic toxicity: a review of published cases, 1979 to 2009. *Reg. Anesth. Pain Med*, 35, 2: 181-187. (Рівень 2)
 24. Drasner K. (2010) Local anesthetic systemic toxicity: a historical perspective. *Reg. Anesth. Pain Med.*, 35, 2: 162-166. (Рівень 2)
 25. Duggan E., El Beheiry H., Perlas A., et al. (2009) Minimum effective volume of local anesthetic for ultrasound-guided supraclavicular brachial plexus block. *Reg. Anesth. Pain Med.*, 34, 3: 215-218. (Рівень 2)
 26. Edde R.R., Deutsch S. (1977) Cardiac arrest after interscalene brachial plexus block. *Anesth. Analg*, 56, 3: 446-447. (Рівень 3)
 27. Ewe P. Сайт «ліпідного рятунку» [www.lipidrescue.org] (Рівень 3)
 28. Fisher M.M., Bowei C.J. (1997) Alleged allergy to local anaesthetics. *Anaesth. Intensive Care*, 25, 6: 611-614. (Рівень 2)
 29. Foldes F.F., Molloy R., McNall P.G., Koukal L.R. (1960) Comparison of toxicity of intravenously given local anesthetic agents in man. *J. Am. Med. Assoc.*, 172, 14: 1493-1498. (Рівень 2)
 30. Groban L. (2003) Central nervous system and cardiac effects from long-acting amide local anesthetic toxicity in the intact animal model. *Reg. Anesth. Pain Med.*, 28, 1: 3-11. (Рівень 2)
 31. Haecq P.C., Swanson J.A., Gutowski K.A., et al., ASPS Patient Safety Committee (2009). Evidence-based patient safety advisory: liposuction. *Plast. Reconstr. Surg.*, 124, 4 Suppl: 28S-44S. (Рівень 2)
 32. Heavner J.E., Dryden C.F. Jr, Sanghani V., et al. (1992) Severe hypoxia enhances central nervous system and cardiovascular toxicity of bupivacaine in lightly anesthetized pigs. *Anesthesiology*, 77, 1: 142-147. (Рівень 2)
 33. Ireland P.E., Ferguson J.K., Stark E.J. (1951) The clinical and experimental comparison of cocaine and pontocaine as topical anesthetics in otolaryngological practice. *Laryngoscope*, 61, 8: 767-777. (Рівень 3)
 34. Lee L.A., Posner K.L., Cheney F.W., et al. (2008) Complications associated with eye blocks and peripheral nerve blocks: an American Society of Anesthesiologists closed claims analysis. *Reg. Anesth. Pain Med.*, 33, 5: 416-422. (Рівень 2)
 35. Lui K.G., Chow Y.F. (2010) Safe use of local anaesthetics: prevention and management of systemic toxicity. *Hong Kong Med. J.*, 16, 6: 470-475. (Рівень 2)
 36. Marwick P.C., Levin A.I., Coetzee A.R. (2009) Recurrence of cardiotoxicity after lipid rescue from bupivacaine-induced cardiac arrest. *Anesth. Analg.*, 108, 4: 1344-1346. (Рівень 3)
 37. Mattison J.B. (1891) Cocaine poisoning. *Med. Surg. Rep.*, 115 (or 60): 645-650. (Рівень 3)
 38. Mayer E. (1924) The toxic effects following the use of local anesthetics. *JAMA*, 82, 11: 876-885. (Рівень 3)
 39. Mazoit J.-X., Le Guen R., Beloeil H., Benhamou D. (2009) Binding of long-lasting local anesthetics to lipid emulsions. *Anesthesiology*, 110, 2: 380-386.
 40. Moneret-Vautrin D.A., Mertes P.M. (2010) Anaphylaxis to general anesthetics. *Chem. Immunol. Allergy*, 95: 180-189. (Рівень 2)
 41. Moore D.C., Batra M.S. (1981) The components of an effective test dose prior to epidural block. *Anesthesiology*, 55, 6: 693-696. (Рівень 2)
 42. Moore D.C., Bridenbaugh L.D. (1960) Oxygen: the antidote for systemic toxic reactions from local anesthetic drugs. *JAMA*, 174: 842-847. (Рівень 2)
 43. Moore D.C., Crawford R.D., Scurlock J.E. (1980) Severe hypoxia and acidosis following local anesthetic-induced convulsions. *Anesthesiology*, 53(3):259-260. (Рівень 2)
 44. Mulroy M.F. (2002) Systemic toxicity and cardiotoxicity from local anesthetics: incidence and preventive measures. *Reg. Anesth. Pain Med.*, 27, 6: 556-561. Review. (Рівень 2)
 45. Mulroy M.F., Hejtmanek M.R. (2010) Prevention of local anesthetic systemic toxicity. *Reg. Anesth. Pain Med.*, 35, 2: 177-180. (Рівень 2)
 46. Neal J.M. (2003) Effects of epinephrine in local anesthetics on the central and peripheral nervous systems: neurotoxicity and neural blood flow. *Reg. Anesth. Pain Med.*, 28, 2: 124-134. (Рівень 2)
 47. Neal J.M., Bernards C., Butterworth J.F. IV, et al. (2010) ASRA practice advisory on local anesthetic systemic toxicity. *Reg. Anesth. Pain Med.*, 35, 2: 152-161. (Рівень 2)
 48. Neal J.M., Gerancher J.C., Hebl G.R., et al. (2009) Upper extremity regional anesthesia. *Essentials of our current understanding*, 2008. *Reg. Anesth. Pain Med.*, 34, 2: 134-170. (Рівень 2)
 49. Pan P.H., Bogard T.D., Owen M.D. (2004) Incidence and characteristics of failures in obstetric neuraxial analgesia and anesthesia: a retrospective analysis of 19,259 deliveries. *Int. J. Obstet. Anesth.*, 13, 4: 227-233. (Рівень 3)
 50. Paqueron X., Narchi P., Mazoit J.X., et al. (2009) A randomized, observer-blinded determination of the median effective volume of local anesthetic required to anesthetize the sciatic nerve in the popliteal fossa for stimulating and nonstimulating perineural catheters. *Reg. Anesth. Pain Med.*, 34, 4: 290-295. (Рівень 2)
 51. Prentice J.E. (1979) Cardiac arrest following caudal anesthesia. *Anesthesiology*, 50, 1: 51-53. (Рівень 3)
 52. Rosenberg P.H., Veering B.T., Urmev W.F. (2004) Maximum recommended doses of local anesthetics: a multifactorial concept. *Reg. Anesth. Pain Med.*, 29, 6: 564-575. (Рівень 2)
 53. Shannon J., Douglas J. (2010) Thirty years after the bupivacaine controversy: what have we learned? *Can. J. Anesth.*, 57, 4: 289-292. (Рівень 4)
 54. Specia S.J., Boynes S.G., Cuddy M.A. (2010) Allergic reactions to local anesthetic formulations. *Dent Clin North Am.*, 54, 4: 655-664. (Рівень 2)
 55. The Association of Anaesthetists of Great Britain and Ireland. Guidelines for the management of severe local anaesthetic toxicity, 2010. Джекпо: [www.aagbi.org]
 56. Valenzuela C., Snyder D.J., Bennett P.B., et al. (1995) Stereoselective block of cardiac sodium channels by bupivacaine in guinea pig ventricular myocytes. *Circulation* 92, 10: 3014-3024. (Рівень 2)
 57. von L?wensprung H. Сайт «ліпідного рятунку» [www.lipidrescue.org] (Рівень 3)
 58. Weinberg G.L. (2010) Treatment of local anesthetic systemic toxicity (LAST). *Reg. Anesth. Pain Med.*, 35, 2: 188-193. (Рівень 2)
 59. Weinberg G.L., Di Gregorio G., Ripper R., et al. (2008) Resuscitation with lipid versus epinephrine in a rat model of bupivacaine overdose. *Anesthesiology*, 108, 5: 907-913. (Рівень 2)
 60. Szczurawska I., Pajkusz W., Andrijewska N., et al. (2011) Powiklania znieczulenia miejscowego w trakcie operacji z zakresu chirurgii szczekowo-twarzowej u dzieci w wieku niemowlęcym. *Anestezjologia Intensywna Terapia*, 43, 1:38-39. (Рівень 3)

В.С.Фесенко

ОСТРАЯ ИНТОКСИКАЦИЯ МЕСТНЫМИ АНЕСТЕТИКАМИ

(обзор литературы)

Этот обзор литературы является частью проекта основанных на доказательствах клинических рекомендаций по профилактике, распознаванию и лечению интоксикации местными анестетиками.

Ключевые слова: местные анестетики, осложнения, интоксикация.

V.S.Fesenko

ACUTE SYSTEMIC TOXICITY OF LOCAL ANESTHETICS: A LITERATURE REVIEW

This literature review is a part of the draft evidence-based guidelines on prophylaxis, diagnosis, and treatment of acute local anesthetic systemic toxicity.

Key words: local anesthetics, complications, systemic toxicity.