



Місцеві анестетики: сучасний погляд

Ю. Л. Кучин¹, М. М. Пилипенко², Ю. І. Налапко³, Р. Крегг⁴

¹ Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна.

² Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, м. Київ, Україна.

³ Луганський державний медичний університет, м. Луганськ, Україна.

⁴ Університетський коледж Лондона, Лондон, Велика Британія

Резюме. Токсичність місцевих анестетиків залишається проблемним питанням анестезіології. В оглядовій статті представлено сучасні погляди на механізм дії та механізми токсичності місцевих анестетиків, особливості серцево-легеневої реанімації при зупинці серця, асоційованій з інтоксикацією місцевими анестетиками, та методи профілактики цього ускладнення.

Резюме. Токсичность местных анестетиков остается проблемным вопросом анестезиологии. В обзорной статье представлены современные взгляды на механизмы действия и механизмы токсичности местных анестетиков, особенности сердечно-легочной реанимации при остановке сердца, ассоциированной с интоксикацией местными анестетиками, и методы профилактики этого осложнения.

Abstract. The toxicity of Local Anesthetics is still the important problem of anesthesiology. The modern opinions of mechanisms of action and toxicity of Local Anesthetics are considered in the review. The special points of cardiopulmonary resuscitation in patients with Local Anesthetic intoxication and methods of prevention this complications are discussed.

Вступ

Сучасний рівень медицини характеризується не тільки впровадженням нових фармакологічних та інструментальних технологій, а й безумовною вимогою забезпечення безпеки пацієнта і персоналу при їх повсякденному застосуванні. Очевидно, що складна апаратура та потужні ліки, які з'являються в операційній чи у відділенні інтенсивної терапії, вимагають постійного удосконалення знань лікарів про можливі негативні наслідки їх використання. В той же час, як свідчить практика, навіть для досвідчених лікарів, які багато років працюють у великих клініках, характерне "притуплення" уваги до технологій, які існують багато років і на перший погляд вважаються простими та засвоєними. Наприклад, саме анестезіологи зі стажем роботи понад 15 років найчастіше допускають помилки при проведенні гемотрансфузій, а найнижчий показник володіння основами серцево-легеневої та церебральної реанімації відповідно до сучасних рекомендацій спостерігається серед лікарів вищої кваліфікаційної категорії.

Отже, постійної уваги потребують не тільки нові препарати та методи лікування, а й ті, що застосовуються багато років, але мають високий ризик розвитку небажаних реакцій та ускладнень.

Місцеві анестетики можна з повним правом віднести до препаратів, які застосовуються широко не тільки в анестезіології, а й в офтальмології, ЛОР-практиці, лікуванні хронічного та онкологічного болю тощо. При всіляких позитивних сторонах даного класу препаратів вони мають потенційні загрози, і на першому місці серед них – токсичні реакції. Синтез сучасних представників місцевих анестетиків йде саме за напрямом зниження токсичного впливу на серцево-судинну, центральну нервову системи, але повністю уникнути цих загроз поки що не вдається.

Мета роботи – узагальнити дані про сучасні погляди на механізм дії місцевих анестетиків, їх можливі токсичні реакції та методи їх профілактики і лікування.

Історична довідка

У 1855 р. Friedrich Gaedike виділив з листя південно-американської рослини коки діючу речовину, яку назвав Erythroxyton [1]. Подальші спроби виділити чисту речовину належать Albert Niemann, який у 1859 році виділив алкалоїд, названий ним "кокаїн" – речовину, яка міститься в рослині коки. Перший синтез кокаїну, який відбувся у 1898 році, належить Richard Willstätter. Уже A. Niemann акцентував увагу на специфічному онімінні язика після контакту з кокаїном, описуючи цю якість у своїй дисертації.

Більш глибокі клінічні особливості кокаїну продемонстрував наш співвітчизник Василь (Базель) Костянтинович Анреп під час свого стажування в Німеччині. У 1879 році він опублікував результати експериментально-клінічного дослідження кокаїну. Саме він уперше виявив залежність глибини анестезії, системних ускладнень (гіпертензія, збудження, судоми, пригнічення дихання та серцевий колапс) від застосованої дози. Було встановлено летальні дози для різних видів тварин, індивідуальність клінічного ефекту при однакових дозах та продемонстрована етапність настання клінічних ефектів; крім того, він описав судинозвужуючі властивості кокаїну. В його статті також ідеться про те, що підшкірне введення анестетику таке ж ефективне, як і аплікація на слизові. Таким чином, саме В. К. Анреп заклав теоретичні основи місцевої анестезії.

Першим, хто систематично використовував кокаїн у клінічній практиці, був Carl Koller. Він широко застосовував місцеву анестезію в офтальмології, про що зробив доповідь на медичному товаристві у Відні в 1884 році. З його ж ініціативи місцеву анестезію почали застосовувати й на слизових оболонках інших локалізацій, насамперед в оториноларингології. В тому ж таки 1884 році Jellinek застосував кокаїн на дихальних шляхах, у 1885 році William Halsted використав його для блокади нервових стовбурів, а у 1898–99 роках його вже вводили перидурально (James Corning) та субарахноїдально (Heinrich Quincke, August Bier).

Негативні ефекти від уживання кокаїну на той час уже були відомі, але з розвитком місцевої анестезії та-

кож накопичувалися і дані про побічні дії після локального введення анестетиків. Першу статистику смертей від кокаїну описав Falk, більш деталізований аналіз належить Weigand. До цієї статистики увійшли 17 отруєнь при аплікації кокаїну на слизову носа без смертельних наслідків, 12 випадків токсичного впливу при аплікації на слизову зіва, з них 2 – смертельні, 11 отруєнь з 1 смертельним – при анестезії гортані та 3 смертельні випадки при введенні кокаїну в пряму кишку. Найменше випадків реєстрували в офтальмології. Більшість випадків були пов'язані саме з висококонцентрованими розчинами, а не з загальною дозою анестетику, що в подальшому було детально вивчено в роботах P. Reclus та C. Schleich.

Механізм дії місцевих анестетиків

Клітини нейронів містять специфічні Na^+ -канали, що мають достатньо складну глікопротеїдну структуру: вони складаються з альфа-субодиниць та двох менших Р-субодиниць; функції останніх до кінця не визначено. Альфа-субодиниця складається з чотирьох однакових доменів, кожен з яких формується з шести вкритих мембранами спіралей (S1–S6). Усі ці 24 циліндричні спіралі розташовані радіально, оточені мембраною і формують центральний канал. Крім того, групуючись між собою, вони утворюють ворота для трансмембранного проходження іонів, які регулюються залежно від заряду клітинної мембрани (рис. 1).

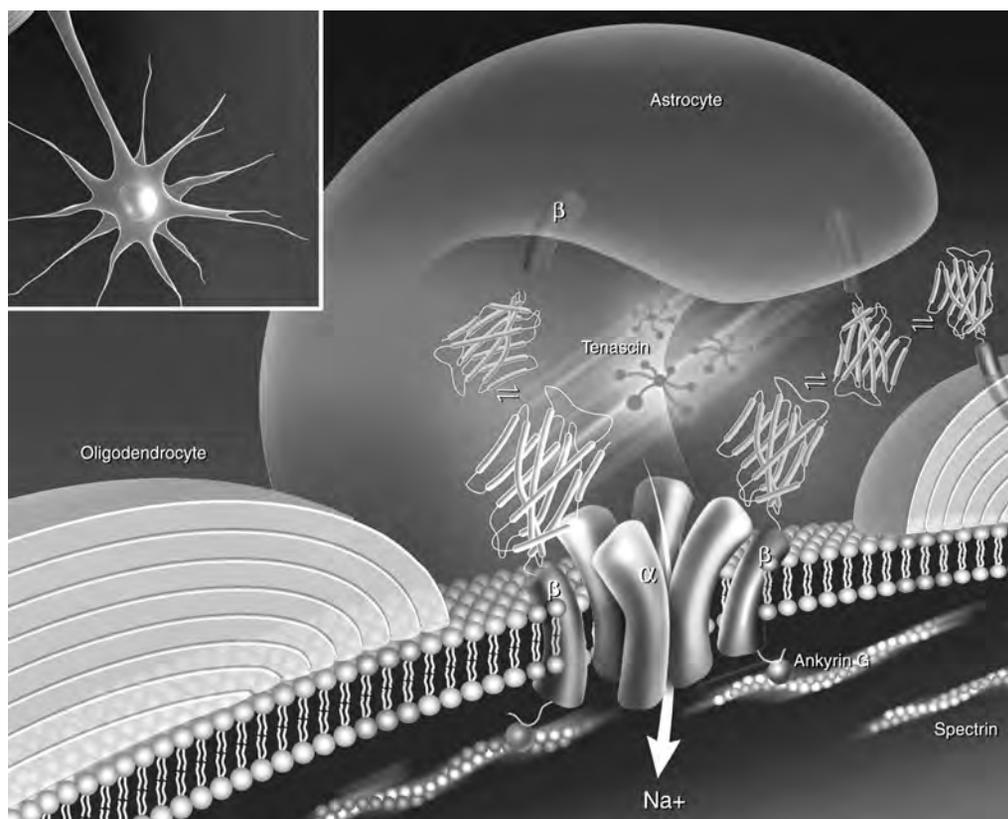


Рис. 1. Схематичне зображення натрієвого каналу клітинної мембрани

Провідність Na^+ каналів залежить від величини потенціалу мембрани. Під час потенціалу спокою основні ворота (і сам натрієвий канал) закриті. Повільна деполяризація викликає відкриття воріт (відкривання каналу), але швидка деполяризація під час генерації потенціалу дії знову призводить до закриття каналу (його інактивації).

Якщо відкрита достатня кількість натрієвих каналів, кількість іонів натрію, що входить до клітини, починає перевищувати кількість іонів калію, що виходять з клітини. Це призводить до деполяризації мембрани нейрона, що ще більше сприяє відкриттю натрієвих каналів, внаслідок чого відбувається подальша й остаточна деполяризація мембрани. Утворюється швидкий потік натрію всередину клітини до рівноважного Na^+ потенціалу (біля +67 мВ). Потім інактивація Na^+ -каналів і робота натрій-калієвого насоса (шляхом активного транспорту) призводить до відновлення в клітині втрачених іонів калію та виведення з неї надлишкового натрію.

Місцеві анестетики (МА) проникають всередину аксона у вигляді ліпофільних основ. Всередині нервового волокна МА переходять в іонізовану (протонну) форму і викликають блок натрієвих каналів у результаті з'єднання з рецептором. Отже, четвертинні (повністю іонізовані) МА діють всередині нервової клітини, на відміну від неіонізованих сполук (як анестезин), що розчиняються в мембрані, частково або повністю блокуючи натрієві канали.

Як іонізовані, так і неіонізовані молекули МА блокують натрієві канали, попереджуючи відкриття воріт (тобто викликаючи інактивацію каналів). У результаті інактивується так багато натрієвих каналів, що кількість відкритих каналів зменшується нижче певного мінімуму, необхідного для досягнення критичного рівня деполяризації. При цьому потенціал дії не генерується – виникає нервовий блок. При цьому даний блок посилюється пропорційно посиленню нервової стимуляції; це пов'язано з тим, що більша частина молекул МА (в іонізованій формі) входить до натрієвих каналів при їх відкритті, викликаючи інактивацію більшої кількості цих каналів.

Хімічна структура місцевих анестетиків та їх токсичні ефекти

МА складаються з ліпофільної (частіше – ароматичне кільце) та гідрофільної (частіше – вторинний або третинний амін) частин, з'єднаних ефірним або амідним зв'язком. Звідси всі МА і поділяються на заміщені аніліди (аміди) та складні ефіри. До ефірів належать новокаїн та хлорпрокаїн, до амідів – такі сучасні МА, як лідокаїн, мепівакаїн, бупівакаїн, прилокаїн, ропівакаїн тощо.

Ефекти місцевих анестетиків поділяються на місцеві – блокада нервових волокон (у разі блокади нервового стовбура – регіонарна анестезія) та загальні, що виникають внаслідок системної дії при резорбції (або введенні) МА в кров'яне русло. Токсичні ефекти МА визначає їх системна дія.

Токсичні ефекти МА відомі з моменту їх впровадження в клінічну практику. Частота системних токсичних ефектів на сьогодні значно зменшилась порівняно з минулими (до

1981) роками. У дослідженнях раннього періоду середня частота таких ускладнень була 100 на 10 000 блоkad (1%). Наприклад, у роботах Bonica [51] частота токсичних ефектів МА в акушерській практиці сягала 3%. Зменшення частоти системної токсичності слід завдячувати профілактичним заходам, що попереджають випадкове внутрішньосудинне введення препарату [6]; насамперед це стосується епідуральної анестезії [2, 3]. Більш сучасні дослідження декларують частоту системної токсичності від 11 на 10 000 [4] до 1,2 на 10 000 блоkad [5]. Особливо зменшилась частота системної токсичності МА при виконанні епідуральної анестезії. Частота випадків інтоксикації при периферичних блокадах залишається значно вищою, оскільки при цьому вводяться більші дози МА. При цьому суттєву роль відіграють фактори, що впливають на зростання плазмової концентрації анестетику після місцевого введення. Такими факторами є ступінь крово-забезпечення місця введення, швидкість метаболізму та елімінації продуктів метаболізму, супутні захворювання пацієнта. Наприклад, найвищий рівень абсорбції спостерігається при міжреберній блокаді, нижче – при паравертебральних блокадах, далі йдуть блокади шийного та плечового сплетень. Найменший рівень абсорбції спостерігається при епідуральному та субарахноїдальному введенні.

Різна частота токсичних проявів може бути при блокаді одного нервового стовбура різними доступами. Наприклад, при блокаді плечового сплетення драбинчастим доступом плазмова концентрація лідокаїну в 1,5–2 рази вища порівняно з надключичним або підключичним доступом [9]. Загальна частота системного токсичного прояву при блокаді плечового сплетення складає в різних дослідженнях від 20 до 7,5 на 10 000 блоkad [5, 7, 8]. Інтоксикація місцевим анестетиком частіше розвивається при нирковій або печінковій недостатності, ацидозі та у хворих із супутньою ішемічною хворобою серця.

Клініка токсичної дії МА. Клінічно інтоксикація МА проявляється в першу чергу ознаками ураження ЦНС та серцево-судинної системи. При цьому токсичні ефекти ЦНС проявляються раніше, ніж кардіотоксичність (табл. 1).

Про те, що при внутрішньосудинному введенні місцеві анестетики можуть викликати судом, відомо практично від початку їх використання. При цьому судомна доза МА обернено пропорційна потужності МА. Отже, чим сильніший анестетик – тим більші ризики розвитку судом при перевищенні безпечної плазмової концентрації. Ацидоз та гіперкапнія знижують судомну дозу при незмінній плазмовій концентрації, в той час як при вагітності зменшується не плазмова концентрація, що може призвести до судом, а введена місцево доза, яка все ж призведе до підвищеної плазмової концентрації.

Серцево-судинні ускладнення від токсичного впливу МА виникають при їх застосуванні в більших дозах та, відповідно, при вищих концентраціях МА в крові порівняно з ускладненнями з боку ЦНС. Якщо несприятливі ефекти МА на ЦНС скоріше викликають острах у анестезіолога, то ускладнення з боку системи кровообігу значно небезпечніші для пацієнта.

Таблиця 1. Зростання симптомів системної токсичності місцевих анестетиків залежно від зростання плазмової концентрації

| Час | Апноє | | |
|-------------------|---------------------------------------|-----------------------|-----------------------------------|
| | Циркуляторний колапс / зупинка серця | | |
| Симптоми ЦНС | Кома | Фібриляція шлуночків | Симптоми серцево-судинної системи |
| | Судоми | Шлуночкові аритмії | |
| | М'язові фасцикуляції | Розширення QT | |
| | Сплутаність свідомості | Гіпотензія | |
| | Порушення зору | Брадикардія | |
| | Порушення мовлення, вербальні розлади | Розширення QRS | |
| | Гіперакузія, дзвін у вухах | Тимчасова гіпертензія | |
| | Періоральні парестезії | Тахікардія | |
| Відчуття легкості | | | |
| Доза | | | |

Не всі МА однаково впливають на серцево-судинну систему. Експериментально виявлено прямий кореляційний зв'язок між потужністю МА та його кардіотоксичним ефектом: потужніші анестетики викликають зупинку серця при менших плазмових концентраціях [10].

МА проявляють множинні ефекти стосовно серцево-судинної системи. По-перше, вони впливають на електрофізіологію серця: молекули МА зв'язуються з Na-каналами (бупівакаїн це робить швидше і на довший період порівняно з лідокаїном), змінюючи їх функціональну здатність, що одночасно супроводжується як анти- (в малих дозах), так і проаритмічним ефектом та пригніченням провідної системи серця. Водночас, МА мають прямий негативний інотропний ефект. Тонус судин при низьких плазмових концентраціях МА зростає (вазоконстрикція), а при високих – зменшується (вазодилатація). Розширення судин також спостерігається регіонально – в ділянках заблокованої симпатичної іннервації при плексусних та стовбурових блокадах. У судинах головного мозку (ГМ) ці ефекти також мають місце, що посилює токсичний вплив на ЦНС. Множинність і тривалість впливу на систему кровообігу, особливо на провідну систему серця, стають суттєвою перешкодою при реанімації – у випадку, коли наслідком токсичного впливу МА стала зупинка серцевої діяльності.

Загалом вплив на систему кровообігу прямо пропорційний плазмовій концентрації МА. Він охоплює тонус судин, скоротливість і провідність міокарда і серцевий ритм. МА здатні блокувати не тільки натрієві канали, але й кальцієві канали кардіоміоцитів, знижуючи вхідний потік кальцію і скорочуючи потенціал дії мембрани клітини, а зниження концентрації кальцію в цитоплазмі, відповідно, знижує скоротливість. Третім механізмом є вплив на калієві канали. Блокада продукції цАМФ (особливо при передозуванні бупівакаїну) впливає на силу скорочень і зменшує терапевтичну дію бупівакаїну. В еквіпотентних дозах бупівакаїн більше, ніж лідокаїн, пригнічує скоротливість міокарда, оскільки в 5 разів сильніше блокує кальцієві канали.

Аритмогенні ефекти анестетиків також відрізняються. Високі дози лідокаїну здатні викликати колапс і тяж-

ку гіпотензію, а також синусову брадикардію. Бупівакаїн може викликати розширення і деформацію комплексу QRS, шлуночкові аритмії, електромеханічну дисоціацію і рефрактерну асистолію.

Порушення провідності пов'язане зі зменшенням потоку натрію, що входить до клітини. При цьому деполяризація мембрани уповільнена, що електрокардіографічно проявляється подовженням інтервалу PR, розширенням комплексу QRS і появою ознак атріовентрикулярної блокади. Уповільнення провідності провокує активацію ектопічних водіїв ритму, а відтак – виникнення шлуночкових тахіаритмій і фібриляцію серця.

В експерименті пряма залежність токсичних ефектів від плазмової концентрації підтверджується чітким зв'язком між ефектами ЦНС і токсичними реакціями з боку серця: шлуночкові аритмії виникали при введенні подвійної дози, яка викликала судоми [11]. Дослідження частоти адреналін-індукованої фібриляції шлуночків при експериментальній інфузії МА виявили значно більшу частоту фібриляції при застосуванні бупівакаїну порівняно з лідокаїном [10, 12, 13]. В ряді випадків введення лідокаїну було ефективним заходом при фібриляції на фоні інтоксикації бупівакаїном.

Отже, зупинка серцевої діяльності може мати різне походження при застосуванні різних МА. Якщо зупинка серця при інтоксикації лідокаїном стається внаслідок пригнічення скоротливості лівого шлуночка, то при інтоксикації бупівакаїном вона є наслідком аритмогенного ефекту. При цьому введення адреналіну також є аритмогенним. Отже, найбільші складності виникають саме при зупинці серця внаслідок інтоксикації бупівакаїном. Звідси постає важливе питання: чим лікувати пацієнта з зупинкою серця при неефективності адреналіну.

На сьогодні відомо принаймні три механізми дії МА, які одночасно сприяють зупинці серця при зростанні плазмових концентрацій бупівакаїну: блокада Na⁺-каналів, інгібіція транзитного викиду K⁺ і реполяризація шлуночкових міоцитів та вивільнення Ca²⁺ з саркоплазматичного ретикулуму. Відомо щонайменше 10 різних субкласів натрієвих каналів. Однак експресія тетродотоксинре-

зистентних NaV1.8-каналів обмежена для пошкодження чутливих нейронів малого діаметра, що дають C-волокна. Дослідження поведінки чистих ліній мишей, що позбавлені NaV1.8-каналів, підтвердили роль саме цього субкласу в сприйнятті больових стимулів термічної, механічної та запальної природи [14–17]. Натрієві канали можуть блокуватися різними речовинами. Одні з них блокують їх позаклітинно (тетродотоксин, Saxitoxin, який виділено з паразиту моллюсків), інші – внутрішньоклітинно (МА, антиаритмічні препарати класу I, деякі протисудомні засоби, Batrachotoxin – токсин отрутої жаби). Проблема полягає в тому, що всі речовини блокують натрієві канали неселективно. Тобто, впливаючи на NaV1.8-канали для блокування проведення ноцицептивної стимуляції, ми водночас впливаємо й на інші субкласи цих каналів, що проявляється кардіотоксичними ефектами. Пошук селективних інгібіторів NaV1.8-каналів на сьогодні залишається перспективним напрямком медицини болю.

Вплив бупівакаїну на K⁺-канали детально вивчено на ізольованих клітинах кардіоміоцитів щурів. Бупівакаїн у підвищеній концентрації призводив одночасно до зменшення пікової амплітуди потоку і до значного зростання частоти інактивації зовнішнього потоку іонів. Вивчення кривих цих потоків показує, що інгібіція не відбувається до початку деполяризаційної хвилі. Однак протягом деполяризації (коли канали відкриті) інгібіція калієвих каналів відбувається експоненційно, причому величина ефекту перебуває в тісній залежності від концентрації бупівакаїну. Водночас подібний ефект мепівакаїну був значно менш виражений, що підтверджує роль цього механізму в кардіотоксичності бупівакаїну [19].

Пригнічення скоротливості кардіоміоцитів внаслідок токсичного впливу МА вивчалось також на ізольованих клітинах кардіоміоцитів гвінейських свиней. Бупівакаїн та етидокаїн, так само як і лідокаїн, проявляли зворотню депресію скоротливості міокарда; відповідно менш клінічно значущу депресію викликала високочастотна стимуляція (2–3 Гц) порівняно з низькочастотною (менше 1 Гц). Для визначення механізму депресії скоротливості було вивчено вплив МА на повільний (опосередкований кальцієвими каналами) потенціал дії частково деполяризованого м'яза. Етидокаїн, бупівакаїн та лідокаїн призводили до вираженої депресії уповільненої скоротливої відповіді, що викликано вивільненням кальцію із саркоплазматичного ретикулуму [20].

Методи лікування токсичних ускладнень місцевих анестетиків

Про токсичний вплив МА було відомо давно: аналіз інтоксикації кокаїном публікували Falk, Weigand, Reclus та Schleich, і всі вони серед іншого містили відомості про летальні випадки. У 1928 р. Mayer та співавтори сповістили про 40 фатальних випадків, пов'язаних з токсичністю МА, потім ця статистика значно покращилась у зв'язку з обережнішим ставленням до МА в цілому та через зменшення популярності кокаїну для інших цілей, крім місцевої анестезії. Однак з початку 70-х років минулого сторіччя

почалося поширення більш ефективних ліпофільних молекул МА. Проте ліпофільні молекули мають більшу кардіотоксичність, що, за аналізом G. Albright у 1979 році, призвело до зростання частоти кардіотоксичних ефектів МА [21].

Разом з тим, протягом тривалого часу не було запропоновано рекомендацій, які б дозволили ефективно надавати допомогу при цих ускладненнях. У літературі наводилися лише клінічні випадки, які, як правило, стосувалися передозувань у хворих високого анестезіологічного ризику (ASA III–IV). У всіх випадках застосовували стандартний протокол серцево-легеневої реанімації з тим уточненням, що адреналін може мати додатковий проаритмічний ефект при передозуванні бупівакаїну. Летальність у всіх випадках рефрактерної зупинки серця сягала 100% [22].

Клінічний випадок успішної реанімації завдяки застосуванню штучного кровообігу після зупинки серця через передозування МА опубліковано в 1989 році в журналі "Anesthesia and Analgesia" [23]. Ортопедична операція з приводу травми верхньої кінцівки у здорової жінки 27 років проводилась під регіонарною анестезією (блокада плечового сплетення аксиллярним доступом) з використанням бупівакаїну після тест-دوزи лідокаїну з адреналіном. Через 3 хвилини після введення анестетику виникли судоми, після чого майже відразу зафіксовано фібриляцію шлуночків. Одразу після встановлення діагнозу зупинки серця розпочато серцево-легеневу реанімацію за принципами кваліфікованої підтримки життя (ALS відповідно до протоколу 1989 року). Усі спроби дефібриляції були невдалими. Після реанімаційних заходів протягом 1 години 40 хвилин зроблена спроба проведення зовнішнього штучного кровообігу (стегнова артерія – вена), яка була невдалою через поганий кровотік. Зроблено торакотомію – розпочато повноцінний штучний кровообіг з використанням АШК, що дозволило збільшити потік крові з 2,5 до 4,5 л/хв та досягти САТ 40–50 мм рт. ст. Штучний кровообіг застосовували протягом 1,5 години, що дозволило ще через 1 годину відновити спонтанний кровообіг. При контрольному спостереженні через рік – відсутні ознаки дефіциту ЦНС, продовжувалась реабілітація ушкодженої кінцівки. На жаль, далеко не кожна клініка, де застосовують МА, має можливість надання такої реанімаційної допомоги. Тож питання ефективного лікування пацієнтів з кардіотоксичними ефектами МА завжди залишатиметься актуальним.

Зважаючи на те, що стандартний протокол СЛЦР дуже часто був неефективним, тривали пошуки препаратів, які б допомагали при зупинці серця після МА.

Визначення ефективності різних препаратів порівняно з плацебо було зроблено в експерименті на щурах. Застосовували амринон, допамін, норадреналін, адреналін та ізопроterenол порівняно з фізіологічним розчином після стандартизованої інфузії бупівакаїну в летальній дозі. В цьому дослідженні найкращі результати було отримано при застосуванні норадреналіну; крім того, було доведено неефективність амринону, який на той час широко рекомендувався до застосування [24]. Були також роботи про

те, що інсулін покращує результати при серцево-легеневій реанімації. В експериментальному дослідженні після отримання вираженого кардіодепресивного ефекту від внутрішньовенного введення 0,5% бупівакаїну (зниження САТ, серцевого викиду та десатурації венозної крові) собак розподіляли на чотири групи, яким проводили інфузію відповідно фізіологічного розчину, глюкози, болюсу інсуліну з подальшою інфузією глюкози або глюкози з калієм. Саме в останніх двох групах редукція кардіодепресії була швидшою, що свідчило про можливі переваги від застосування глюкози з інсуліном при кардіодепресивному ефекті місцевих анестетиків [25].

У 1998 році було зроблено першу доповідь про обнадійливі результати застосування інфузії ліпідної емульсії в експерименті на тваринах. Фактично з цієї доповіді розпочався швидкий розвиток цього напрямку, оскільки проблема стояла надто гостро. Автором був професор анестезіології Dr. Guy L. Weinberg, який тривалий час працював над вивченням метаболічних ефектів МА [26]. Він застосував просту оцінку величини впливу (аналіз шансів) інфузії жирової емульсії (інтраліпід) на дозу бупівакаїну, що викликає зупинку серця у щурів. Експеримент довів, що профілактичне введення інтраліпідів перед реанімацією поліпшувало результати оживлення після бупівакаїн-індукованої асистолії. Внутрішньовенне введення інтраліпідів збільшувало дозу бупівакаїну, яка викликала асистолію. Ці дані дали підґрунтя до призначення ліпідної інфузії в лікуванні кардіальної токсичності, викликаній бупівакаїном, оскільки ефект зменшення кардіотоксичності частково пояснювався деструкцією бупівакаїну в новоствореній ліпідній фазі.

Застосування інтраліпідів при токсичних реакціях місцевих анестетиків

Інтраліпід як препарат для парентерального харчування застосовується з 1960-х років і в більшості клінік є достатньо доступним препаратом. Він являє собою ізотонічну водну емульсію сої в олії, в якій переважають тригліцериди з гліцерином, а емульгатором є фосфоліпіди яєчного білка (приблизно 1%). У крові краплі жиру формують жирові асоціації, відокремлені від водної частини плазми, в яких можуть розчинятися ліпофільні субстанції (наприклад, бупівакаїн). Високий коефіцієнт співвідношення розчиненого у ліпідах та воді бупівакаїну теж свідчить на користь цієї моделі.

Поряд з цим було запропоновано й інші теоретичні пояснення механізму дії ліпідного розчину. Однією з таких теорій було те, що ліпідні асоціації можуть проявляти додаткові комплексні фармакодинамічні властивості. Ліпіди транспортують молекули в органи – жирові депо. Після введення інтраліпідів знижується концентрація вільного бупівакаїну в плазмі [27]. За іншою теорією, бупівакаїн порушує синтез АТФ, а інфузія ліпідів поліпшує метаболізм. Eledjam та співавт. у 1989 р. показали, що преінкубація з АТФ попереджає депресію скоротливості міокарда, викликану бупівакаїном [28]. Пропофол у своєму складі має схожі речовини, але оскільки сам препарат має вла-

стивості пригнічувати серцевий викид, його застосування при інтоксикації МА неможливе [29].

Наступним кроком була оцінка ефективності жирових емульсій у разі зупинки серця. Для цього в експерименті собакам вводилась фатальна доза маркаїну (10 мг/кг) і після зупинки серцевої діяльності половині з них проводили реанімацію за стандартним протоколом, а половині – з використанням інтраліпідів. При цьому в досліджуваній групі всі тварини вижили, в той час як у контрольній (без інтраліпідів) – всі загинули [30].

У 2006 році вперше було опубліковано клінічний випадок успішної реанімації пацієнта після зупинки серцевої діяльності, пов'язаної з бупівакаїном, з використанням жирової емульсії. Він мистив інформацію про пацієнта 58 років вагою 82 кг, якому проводили артроскопічну операцію з відновлення цілісності зв'язки правої плечової кістки. В минулому пацієнт переніс операцію аорто-коронарного шунтування, але стенокардія напружила зберігалась, що вимагало постійного фармакологічного лікування. Воно включало нітрогліцерин (за потребою), лізиноприл, атенолол, ізосорбід динітрат, клопидогрель та аспірин. Два останні було відмінено за 1 тиждень до операції. Операцію проводили під регіонарною анестезією (блокада плечового сплетення) з використанням 40 мл розчину МА: 20 мл 0,5% бупівакаїну та 20 мл 1,5% мепівакаїну. Блокаду проводили міждрабинчастим доступом з використанням стандартної техніки електростимуляції. Після ідентифікації нервового сплетення ввели 40 мл МА повільно (приблизно протягом 2,5 хв.) по 5 мл порціями з аспіраційними пробами між болюсами. Пацієнт був активним та контактним під час виконання блокади. Жодного разу не було аспірації крові, скарг на біль та парестезії. Через 30 с після введення відбулася втрата контакту з пацієнтом та розвинулись клоніко-тонічні судоми. Внутрішньовенно введено 50 мг пропофолу, через 90 с судоми почали повторюватися; повторно введено 100 мг пропофолу. Після фіксації на кардіомоніторі асистолії розпочато реанімаційні заходи за стандартним протоколом. Реанімація тривала 20 хвилин, включаючи 200 мг аміодарону та 40 мг аргінін-вазопресину внутрішньовенно. Після того як протягом цього часу не було досягнуто успіху, через периферійний внутрішньовенний катетер введено 100 мл 20% інтраліпідів (Baxter Pharmaceuticals, Fresenius Kabi, Uppsala, Швеція). Уже протягом кількох секунд на ЕКГ було зареєстровано одиничний синусовий комплекс; після чого ввели 1 мг атропіну та 1 мг адреналіну. Ще протягом 15 с продовжували закритий масаж серця; ритм серця повернувся до синусового з частотою 90 за хв. Додатково було проведено інфузію ліпідної емульсії зі швидкістю 0,5 мл/кг/хв протягом 2 год. Після реанімаційний період мав сприятливий перебіг: приблизно через 2,5 години у пацієнта відновились свідомість, а після відновлення м'язового тону пацієнта було екстубовано. У післяопераційному періоді пацієнт активний, адекватний, права верхня кінцівка залишалась під дією блокади. Жодних неврологічних ускладнень не було зафіксовано, так само як і ознак вторинних ускладнень після введення інтраліпідів [31].

Кардіодепресивних ефектів, включаючи зупинку серцевої діяльності, не позбавлені й сучасні анестетики (левобупівакаїн та ропівакаїн), хоча порівняно з бупівакаїном ці ризики для них дещо нижчі. У 2006 р. журнал *Anaesthesia* [32] також опублікував випадок успішного застосування жирової емульсії у пацієнтки після ропівакаїн-індукованої зупинки серця. Нею була жінка 84 років, вагою 50 кг, з ризиком анестезії ASA III, якій виконували оперативне втручання з приводу контрактури Дюпюїтрена під регіонарною анестезією (блокада плечового сплетення). В анамнезі – блокада лівої ніжки пучка Гіса з легкою формою синдрому Морганьї – Адамса – Стокса, регургітація мітрального та трикуспідального клапанів II ступеня. При блокаді було введено 40 мл 1% (замість 0,5%) ропівакаїну. Введення МА проводилось після повторних аспіраційних проб. Через 2 хвилини у пацієнтки виникла шлуночкова екстрасистоля, яка перейшла в брадикардію та асистолію. Було розпочато серцево-легеневу реанімацію за загальноприйнятим протоколом. Після 10 хвилин безуспішних заходів болюсно введено 100 мл 20% інтраліпиду, введення жирової емульсії продовжено у вигляді постійної інфузії 10 мл/хв. Загальна доза інтраліпиду склала 200 мл (4 мл/кг). Результатом цих дій була зареєстрована електрична активність у вигляді тахіаритмії з розширеним шлуночковим комплексом. Потім відзначалось відновлення нормального ритму серця. Пацієнтка переведена у ВІТ та через 3 год екстубована. Подальші дослідження серця показали відсутність інфаркту міокарда або ТЕЛА. Через 4 дні пацієнтка повністю відновила і була виписана додому.

В іншому випадку 75-річній жінці вагою 85 кг з переломом шийки стегнової кістки без некомпенсованої супутньої патології проводили блокаду поперекового сплетення. Після повторних аспіраційних проб ввели 20 мл 0,5% розчину бупівакаїну. Після короткочасних розладів свідомості і двох нападів судом виникла тяжка аритмія. Введено сукцинілхолін, пропофол, проведено інтубацію та розпочато ШВЛ. Відразу після інтубації введено болюсно 100 мл та розпочато інфузію інтраліпиду (100 мл протягом 5 хвилин). Протягом короткого часу серцева діяльність нормалізувалась, судоми не повторювались [33].

У 2008 році з'явилися дані з педіатричної практики стосовно лікування інтоксикації місцевим анестетиком. Шлуночкова аритмія була зафіксована у дитини через кілька хвилин після введення суміші ропівакаїну з лідокаїном при блокаді поперекового сплетення заднім доступом. Під час блокади виконувались повторні аспіраційні проби і дробні введення препарату. Було введено болюсно 3 мг/кг ліпідної емульсії Medialipid 20% (B. Braun lab., Німеччина) протягом 2 хвилин на електрокардіограмі вже була картина нормального ритму, але ще 30 хвилин спостерігалась депресія ST [34].

Протягом 2007–2009 років було опубліковано вже не тільки описання клінічних випадків [35–42], але й редакційні статті, що узагальнювали інформацію. В одній з редакційних статей [26] містилось три повідомлення про клінічне використання ліпідних емульсій при асоційованій з МА зупинці серця. Її автори вказують, що ішемічна

хвороба серця та аритмії сприяють токсичності МА. Інші автори [32] представили фармакокінетичні дані про рівні мепівакаїну у сироватці до і після призначення інтраліпиду: вони знижувалися значно швидше після інфузії ліпідів, що ще раз підтверджувало теорію “ліпідного змиву”.

Рекомендації щодо застосування інтраліпиду при зупинці серця внаслідок токсичної дії місцевих анестетиків

Такі нові дані дали можливість оновити теоретичні підґрунтя цього методу терапії. До простого пояснення, що ліпофільні молекули МА розділяються в жировому середовищі, яке їх інактивує, додалась теорія метаболічного пригнічення. Згідно з нею, бупівакаїн пригнічує продукцію жирних кислот на внутрішній мітохондріальній мембрані. Ліпідні гальмують ці процеси та сприяють окисації основного джерела енергії для серця [32]. Інші дослідники [43] в експерименті на ізольованому серці продемонстрували, що інфузія має позитивний інотропний ефект.

Асоціація анестезіологів Великобританії у 2007 році вперше запропонувала алгоритм лікування тяжкої інтоксикації місцевими анестетиками [44]. Він включав:

1. Клініку інтоксикації (раптова втрата свідомості з або без клоніко-тонічних судом; серцево-судинний колапс: синусова брадикардія, блокада, асистолія або шлуночкова тахіаритмія, чи все перераховане; можливе відстрочене настання вказаних симптомів).
2. Заходи невідкладної допомоги (припинити введення МА, покликати на допомогу, підтримувати прохідність дихальних шляхів, за необхідності – інтубація трахеї, дихання (вентиляція) 100% киснем, можна застосувати гіпервентиляцію, перевірити або забезпечити венозний доступ, лікування судом: бензодіазепіни, тіопентал або пропофол у малих дозах, повторна оцінка стану серцево-судинної системи).

При зупинці серця, пов'язаній з інтоксикацією МА, рекомендовано починати СЛР за стандартним протоколом, у випадку рефрактерної зупинки серця розглянути 2 можливих варіанти: використати апарат штучного кровообігу (за його наявності) або застосувати ліпідну емульсію. Лікування ліпідною емульсією (для пацієнта вагою 70 кг) включає болюсне введення інтраліпиду 20% 1,5 мл/кг протягом 1 хвилини, потім – інфузія інтраліпиду зі швидкістю 0,25 мл/кг/хв. Загальна доза інтраліпиду за 20 хвилин – 400 мл 20% розчину. Повторні введення болюсів емульсії можливі двічі з п'ятихвилинним інтервалом, якщо самостійний кровообіг не відновився. Після повторного болюсного введення рекомендують збільшення швидкості інфузії до 0,25–0,5 мл/кг/хв. Інфузію продовжують до відновлення адекватного кровообігу. СЛЦР проводять протягом усього періоду лікування ліпідною емульсією (на відновлення серцевої діяльності може піти більше години). Пропофол не може служити альтернативою інтраліпиду, оскільки викликає додаткову кардіодепресію. Водночас протокол надання допомоги включає рекомендації проведення лабораторних досліджень крові перед, під час

та після ліпідної ресусцитації, що допоможе в подальших дослідженнях і дозволить удосконалити протокол. Про клінічні випадки застосування жирових емульсій під час СЛЦР при інтоксикації місцевими анестетиками рекомендовано сповіщати спеціально створений центр, що знаходиться у відкритому доступі (<http://www.lipidrescue.org>).

Американське товариство регіонарної анестезії (ASRA) також дає детальні інструкції стосовно надання допомоги пацієнтам з асоційованою з МА зупинкою серця. Рекомендації з попередження цього ускладнення включають такі пропозиції:

- 1) використовувати мінімально ефективні дози при регіонарних техніках;
- 2) вводити анестетик повільно, з паузами між введеннями;
- 3) у разі можливості використовувати техніки з ультразвуком та електростимуляцією для зменшення ризиків внутрішньосудинного введення (хоча використання цих технік все одно не виключає цього ускладнення);
- 4) застосувати аспіраційну пробу перед кожним введенням, включаючи введення в катетер для МА;
- 5) при введенні потенційно токсичних доз доцільно додавати до розчину адреналін для індикації випадкового внутрішньосудинного введення (при потраплянні в судину розчину, який містить адреналін, викликає тахікардію). Крім того, рекомендовано використання кількох методів профілактики одночасно.

При встановленні діагнозу слід звернути увагу на послідовність розвитку симптомів. Спочатку виникають розлади з боку ЦНС (психомоторне збудження, металевий присмак у роті тощо), за ними слідує судом, потім – пригнічення свідомості аж до коми. Невдовзі починаються розлади серцево-судинної системи, які включають ознаки кардіотоксичності (гіпертензія, тахікардія, порушення ритму – шлуночкові аритмії) та кардіодепресії (брадикардія, блокади, порушення скоротливості та асистолія). Можливий неklasичний розвиток симптомів, при якому ознаки ураження ЦНС і кардіотоксичність розвиваються дуже швидко або кардіодепресія розвивається навіть без симптомів нейротоксичності.

Слід пам'ятати, що час розвитку симптомів інтоксикації варіабельний: від кількох секунд при внутрішньосудинному введенні МА до кількох годин при введенні його потенційно токсичних доз у погано васкуляризовані ділянки. Особливо обережними треба бути з людьми похилого віку, оскільки більшість описаних клінічних випадків відбулися у старшій віковій групі.

Рекомендації щодо лікування асоційованої з МА кардіотоксичності включають швидке забезпечення прохідності дихальних шляхів, що є вирішальним моментом стосовно попередження гіпоксемії та ацидозу, які потенціюють токсичні ефекти МА. У разі розвитку судом найбільш ефективним є застосування бензодіазепінів, а за їх відсутності можливе використання малих доз тіопенталу натрію або пропофолу. Ймовірно, результати подальших досліджень невдовзі дозволять рекомендувати застосування жирових емульсій у разі розвитку судом, пов'язаних із застосуванням МА. Хоча пропофол ефективно застосовується при лікуванні судом, його високі дози здатні самотійно викликати кардіодепресію, тому їх слід уникати при ознаках кардіотоксичності. Якщо, незважаючи на застосування бензодіазепінів, судом тривають, можливе застосування малих доз сукцинілхоліну. У випадках зупинки серця рекомендують модифікований варіант спеціалізованого етапу СЛР: дози адреналіну застосовують мінімальні, вазопресин не рекомендовано, слід уникати блокаторів кальцієвих каналів та препаратів, що блокують альфа-адренорецептори; у разі розвитку шлуночкової аритмії слід надавати перевагу аміодарону, в той час як введення лідокаїну не рекомендоване. При асоційованій з МА зупинці серця відразу після забезпечення прохідності дихальних шляхів рекомендують застосування ліпідних емульсій: болюс 1,5 мг/кг 20% ліпідної емульсії, потім інфузія 0,25 мл/кг/хв, яку продовжують принаймні 10 хвилин навіть за умови відновлення кровообігу. Якщо серцева діяльність лишається нестабільною, доцільно застосувати повторно болюс. Максимальна доза ліпідної емульсії на перших 30 хвилинах реанімації – 10 мл/кг. При неефективності ліпідних емульсій та вазопресорних препаратів слід оцінити можливість застосування штучного кровообігу [45].

Розробка клінічного протоколу лікування зупинки серця внаслідок застосування місцевих анестетиків

В Україні діючого протоколу, що регламентує дії при асоційованій з МА зупинці серця, немає. Нижче наводимо протокол, розроблений Асоціацією вивчення болю в Україні [46]. Нижче наводиться повний варіант проекту, відгуки на нього можна надавати авторам або відправляти на офіційний сайт Української Спілки Лікування Болю (painsociety@ukr.net).

Клінічний протокол надання медичної допомоги хворим і постраждалим з тяжким отруєнням місцевим анестетиком

Код МКХ-10: T41.3

Ознаки та критерії діагностики захворювання. Отруєння місцевим анестетиком (МА) може статися під час або після виконання епідуральної, провідникової блокади (включно з парацервікальною в акушерстві та гінекології, дентальною у стоматології), інфільтраційної, поверхневої (на слизових або пошкодженій шкірі) та внутрішньовенної регіональної анестезії.

Особливо великим є ризик отруєння лідокаїном (через можливість помилкового застосування 10 % замість 2 % розчину) і МА тривалої дії (бупівакаїн, ропівакаїн) через їх значну абсорбцію міокардом.

Перші прояви отруєння можуть з'явитися миттєво або за деякий час після застосування МА. Миттєвий початок можливий при інтравазальному потрапленні МА (несправність манжети при внутрішньовенній регіональній анестезії або ненавмисне введення у вену чи артерію) або вдиханні аерозоллю (лідокаїн спрей у стоматології). Відстрочений початок можливий після застосування значних доз МА упродовж перших 30 хвилин (найчастіше – між 10-ю та 20-ю хвилинами), хоч описані випадки перших проявів за кілька годин після так званої тумесцентної інфільтраційної анестезії великими дозами лідокаїну при ліпосакції (рівень доказовості С).

Прояви тяжкого отруєння МА:

1) з боку центральної нервової системи (ЦНС): раптові порушення емоційного стану, значне збудження або непритомність із 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);

2) з боку серцево-судинної системи – один або кілька з наступних симптомів: тимчасові тахікардія та артеріальна гіпертензія, подальша артеріальна гіпотензія, розширення інтервалів QRS та QT, брадикардія, порушення провідності, шлуночкові аритмії, фібриляція шлуночків, асистолія.

Диференційна діагностика

1. Непритомність (синкопе) також проявляється порушеннями свідомості (інколи – з конвульсіями), брадикардією, артеріальною гіпотензією, зазвичай – ще перед уведенням МА, особливо у сидячому положенні, у стоматології – при закиданні голови. Укладання на спину, як правило, призводить до полегшення.

2. Високий або навіть тотальний спінальний блок, що виникає при ненавмисному введенні МА у підпаутинний простір під час виконання епідуральної анестезії (включно з каудальною), паравертебральної блокади на будь-якому рівні, інтерскаленної блокади плечового сплетення, блокади другої гілки трійчастого нерва (*nervus maxillaris*) біля круглого отвору, блокади зірчастого вузла, також проявляється брадикардією, артеріальною гіпотензією, при рівні блоку вище С4 – апное, а при тотальному блоку – ще й непритомністю та максимальним розширенням обох зіниць. Перша допомога – ШВЛ, при брадикардії – атропін, при артеріальній гіпотензії – симпатоміметики.

3. Високий епідуральний блок, що виникає при надмірному для епідуральної анестезії об'ємі МА, також проявляється брадикардією, артеріальною гіпотензією, при рівні блоку вище С4 – апное, але без непритомності та розширення зіниць. Перша допомога – ШВЛ, при брадикардії – атропін, при артеріальній гіпотензії – симпатоміметики.

4. Анафілактичний шок у відповідь на введення МА, особливо амідних, буває казуїстично рідко (вірогідніше – на будь-який компонент премедикації). Також проявляється артеріальною гіпотензією, інколи – порушеннями свідомості (без конвульсій). Як правило, першим проявом зазвичай буває бронхоспазм (свистячі хрипи на видиху, скарги на задиху), нерідко розвивається кропивниця (набряк шкіри з почервонінням). Перша допомога – адреналін, глюкокортикоїди, антагоністи гістамінових рецепторів.

Умови, в яких повинна надаватись медична допомога. Невідкладна медична допомога повинна надаватися на місці виявлення отруєння.

Діагностична програма. Клінічні методи: оцінка свідомості, дихання (апное можливе навіть за відсутності судом), пульсу (ритмічності, приблизної частоти, напруження, наповнення). Точне вимірювання ЧСС і артеріального тиску за відсутності монітора та помічників може лише затримати реанімаційні заходи.

Лабораторні методи (рН, PaO₂, PaCO₂, плазмовий рівень МА) малодоступні в такій ситуації і не повинні відволікати від реанімаційних заходів.

Інструментальні методи: якщо ускладнення трапилось при підключеному моніторі, ЕКГ допоможе оцінити характер аритмії, пульсоксиметрія – стан оксигенації і наявність серцевого викиду, капнографія – стан вентиляції. Якщо монітор не був підключений раніше, пошуки приладів не повинні відволікати від реанімаційних заходів.

Лікувальна програма

1. Припинити введення МА.
2. Покликати на допомогу.
3. Підтримувати прохідність дихальних шляхів, у разі потреби та можливості – інтубація трахеї (рівень доказовості С). Якщо самотійна або штучна вентиляція легень можлива без інтубації трахеї, краще її не виконувати (може перервати вентиляцію на значний час і спровокувати асистолію).
4. Подавати 100 % кисень (за наявності) і забезпечити достатню вентиляцію, за потреби – штучну вентиляцію (помірна гіпервентиляція підвищує рН у разі метаболічного ацидозу, тим самим зменшуючи ризик серцевих аритмій).
5. Перевірити або забезпечити венозний доступ.
6. Розглянути можливість введення ліпідної емульсії без перевищення рекомендованого інструкціями темпу краплинного введення.
7. Якщо конвульсії не припинилися самі, спробувати усунути їх мінімальними повторними внутрішньовенними дозами бензодіазепінів (мідазолам, діазепам), тіопенталу або пропофолу чи міорелаксанта короткої дії. Слід враховувати, що тіопентал і пропофол можуть спричинити брадикардію та зниження артеріального тиску, особливо без премедикації атропіном (рівень доказовості С).
8. Постійно оцінювати стан серцево-судинної системи.
9. У разі зниження ЧСС до 60 уд./хв. – внутрішньовенно атропін (0,02 мг/кг, але не більше 1 мг).
10. У разі зниження ЧСС до 30 уд./хв – внутрішньовенно адреналін (порціями по 0,01 мг/кг, дорослим – по 0,01–0,1 мг – менше, ніж за стандартної реанімації) до підвищення ЧСС. Якщо ЧСС не зростає – масаж серця.
11. У разі шлуночкових тахіаритмій слід уникати застосування блокаторів кальцієвих каналів, бета-блокаторів, лідокаїну та новокаїнамідів (рівень доказовості D); перевагу надають аміодарону (рівень доказовості С).

12. У разі асистолії або шлуночкової аритмії без пульсу:

- A. Розпочати стандартну серцево-легеневу реанімацію (СЛР), але у разі застосування адреналіну перевагу слід надавати меншим (дорослим – по 0,01–0,1 мг) дозам (рівень доказовості D).
- B. Усувати аритмії за стандартними протоколами з урахуванням того, що аритмії можуть бути стійкими.
- C. При тривалій безуспішній реанімації розглянути доцільність застосування жирової емульсії (інтраліпід 20 %, рівень доказовості C) за наступним протоколом (доза для дорослого з масою тіла 70 кг):
 - a) внутрішньовенно впродовж 1 хвилини – болюс емульсії 1,5 мл/кг (дорослому – болюс 100 мл);
 - b) продовжити СЛР;
 - c) розпочати внутрішньовенну інфузію емульсії, 0,25 мл/кг за хвилину або ж 15 мл/кг за годину (дорослому – 400 мл за 20 хвилин);
 - d) через 5 хвилин, якщо адекватний спонтанний кровообіг не відновився, повторити болюс двічі з 5-хвилинним інтервалом (дорослому – ще два болюси по 100 мл із 5-хвилинним інтервалом);
 - e) через 5 хвилин після того, як адекватний спонтанний кровообіг не відновився, підвищити темп інфузії до 0,5 мл/кг за хвилину або ж 15 мл/кг за годину (дорослому – 400 мл за 10 хвилин);
 - f) продовжувати СЛР та інфузію жирової емульсії до відновлення стабільного кровообігу або досягнення максимальної припустимої дози 12 мл/кг (дорослому – 840 мл).

Примітки: а) лікування жировою емульсією буде ефективним лише за умови продовження безперервної СЛР; б) для відновлення серцевої діяльності після інтоксикації МА тривалої дії (бупівакаїн, ропівакаїн) може знадобитися тривала СЛР; в) майже в усіх випадках успішного “ліпідного порятунку” були застосовані Intralipid 20 % або Liposup, які не містять натрію олеат; ліпідні емульсії, що містять натрію олеат (Lipofundin тощо), не можна вводити внутрішньовенно болюсом – це може спричинити гостре ушкодження легень; д) ліпідні емульсії із середньоланцюжковими жирними кислотами (MCT/LCT) гірше абсорбують бупівакаїн, левобупівакаїн і ропівакаїн; е) розчини пропофолу, хоч і містять у собі соєву олію, яєчний лецитин та гліцерин (всі компоненти, які є в емульсії інтраліпиду), не може застосовуватись замість жирової емульсії (рівень доказовості D), оскільки тоді до інтоксикації МА додається інтоксикація пропофолом (його великі дози спричиняють брадикардію та гіпотензію); ф) вазопресин при інтоксикації МА не рекомендований (рівень доказовості C); г) робочі місця, де застосовуються значні дози МА, мають бути оснащені:

- 1) такими ж моніторами, як при проведенні наркозу;
- 2) повним реанімаційним оснащенням;
- 3) жировою емульсією (інтраліпід 20 %) – 1 л.

Характеристика кінцевого очікуваного результату лікування. Очікуваний результат – відновлення стабільного адекватного кровообігу, адекватного самостійного дихання, свідомості.

Застереження.

1. Дотримання припустимих доз і концентрацій, особлива увага – концентрації МА в ампулах і флаконах (лідокаїн буває

2 % і 10 %, бупівакаїн буває 0,25 % і 0,5 %, ропівакаїн буває 0,2 %, 0,75 % і 1 %), а також застосування мінімальних ефективних доз (рівень доказовості D).

2. Подвійна аспіраційна проба перед уведенням кожної нової порції розчину МА (рівень доказовості D).
3. Повільне введення розчину МА і при цьому – підтримання мовного контакту з пацієнтом (рівень доказовості D).
4. Уважне ставлення до мови й поведінки пацієнта після введення розчину МА дозволяє виявити передвісники системної реакції на МА (рівень доказовості C).
5. Врахування того, що “драбина проявів” (порушення слуху, металевий присмак, збудження, конвульсії, кома, апное, лише потім серцево-судинний колапс), яка ефектно зображена у старих зарубіжних підручниках, у половині випадків не зустрічається, прояви з боку нервової системи можуть з’явитися пізніше колапсу чи бути зовсім відсутніми (рівень доказовості C).
6. Додавання слідів адреналіну (не більше 1 : 200 000 – окрім стоматології), якщо нема протипоказань (до них відноситься анестезія на пальці, стопі, носі, вусі, очній ямці, статевому члені):
 - a) вповільнює абсорбцію МА в кровообіг;
 - b) протидіє кардіодепресивним ефектам лідокаїну;
 - c) дозволяє виявити внутрішньовенне потрапляння розчину (зростання ЧСС вже за 30–45 с) при постійно підключеному моніторі: пульсоксиметрі чи електрокардіоскопі (рівень доказовості C).
7. Перед уведенням великих доз МА (епідуральна або “великі” блокади нервів) попередньо слід забезпечити:
 - a) надійний венозний доступ;
 - b) моніторинг – як перед наркозом.
8. Оскільки інтоксикація може проявитися не одразу, пацієнти, що отримали великі дози МА (епідуральна блокада або “великі” блокади нервів), потребують моніторингу протягом щонайменше 30 хвилин (рівень доказовості C).

Тривалість лікування у відділенні інтенсивної терапії залежить від характеру та вираженості ускладнень.

Критерії якості лікування: одужання без неврологічних ускладнень.

Можливі побічні дії та ускладнення. Ускладненням несвоєчасної або безуспішної СЛР є енцефалопатія або смерть хворого.

Ускладненням масажу серця літнього пацієнта можуть бути переломи ребер і груднини.

Ускладненням гострої гіперліпідемії після інфузії жирової емульсії може бути гострий панкреатит.

Рекомендації щодо подальшого надання медичної допомоги. Після відновлення стабільного адекватного кровообігу та введення до відділення інтенсивної терапії необхідні консультації кардіолога, невролога, за потреби – інших спеціалістів. Якщо застосовувались великі дози ліпідної емульсії – через теоретичну можливість панкреатиту внаслідок гострої гіперліпідемії у перші два дні після реанімації рекомендовані визначення амілази або ліпази та уважне клінічне спостереження.

Висновок

Незважаючи на велику кількість уже накопичених даних, результати нових досліджень постійно спонукають до перегляду поглядів на цю проблему. Наприклад, з'являються дані про ефективність ліпідних емульсій при інтоксикаціях препаратами, що не є місцевими анестетиками [50]. Погляди на реанімаційні заходи також не є незмінними. У редакційній статті 2009 року в журналі *Anesthesiology* дискутується відмова від адреналіну при бупівакаїн-асоційованій зупинці серця [47]. Автори наголошують, що проблеми застосування адреналіну вивчалися лише за умови його застосування без ліпідних емульсій. Отже, можливо, при використанні адреналіну разом з інфузією ліпідів результати були б кращі.

Крім того, хоча більшість опублікованих робіт свідчить про ефективність застосування ліпідних емульсій при асоційованій з МА зупинкою серця, окремі експериментальні дані цього не підтверджують. При вивченні ліпідних емульсій на моделі свиней [48] інфузія ліпідів на фоні СЛЦР не покращувала результати. Однак у цьому дослідженні всі тварини отримували адреналін з вазопресином, що йде всупереч з протоколами інших досліджень.

Результати метааналізу, включаючи експериментальні та клінічні [49], також не дають остаточної відповіді, хоча й свідчать, що в більшості публікацій переважають позитивні результати.

Інформацію про застосування ліпідних емульсій, що постійно оновлюється, можна знайти на спеціалізованому інформаційному сайті (<http://lipidrescue.squarespace.com>)

Таким чином, хоча за останні роки за умов використання сучасних технік регіонарної анестезії частота системної токсичності МА суттєво зменшилася, ризик її виникнення залишається на рівні, достатньо високому для того, щоб з ним рахуватися. Профілактичні заходи, розроблені на початку 80-х років минулого століття, що включають в себе повторну перевірку маркування ампули, аспіраційні проби, повільне введення, обмеження максимальних доз та попереднє введення тест-доз, залишаються актуальними і в сучасній анестезіологічній практиці. Застосування ліпідних емульсій у разі асоційованої з МА зупинки серця знайшло своє місце в клінічних протоколах, але ряд принципово важливих питань залишився: коли починати (раніше чи чекати асистолії / фібриляції шлуночків); наскільки ефективним буде застосування інших (ніж інтраліпід) жирних емульсій; чи достатньо для початку терапії ліпідами ознак токсичного впливу на ЦНС, чи необхідно чекати ознак ураження серцево-судинної системи; чи достатньо безпечно застосовувати інтраліпід (алергічні реакції, панкреатит, підвищення внутрішньочерепного тиску, екстракорпоральна мембранна оксигенація, варфаринорезистентність, проконвульсант тощо) та яка його максимально рекомендована доза, і, нарешті, чи можливе застосування інтраліпиду в інших ситуаціях зупинки серця?

Отже, проблема токсичності МА лишається відкритою. Незважаючи на те, що застосування ліпідних емульсій входить до більшості протоколів надання допомоги при зупинці серця, пов'язаній з МА, включаючи проект укра-

їнського протоколу, ефективність їх використання з точки зору доказової медицини ще потребує підтвердження в клінічних дослідженнях. У той же час проведення таких досліджень може бути розцінене як неетичне, враховуючи вже існуючі дані про ефективність ліпідів. Одним із напрямків, що дозволить зменшити ризики цієї токсичності, є розробка селективних блокаторів Na-каналів.

Література

1. Столяренко П. Ю., Федяев И. М., Столяренко Т. И. Малоизвестные страницы из истории местной анестезии // *Маэстро стоматологии*. – 2003. – № 2 (11). – С. 99–106.
2. Mulroy M. F., Norris M. C., Liu S. S. Safety steps for epidural injection of local anesthetics: Review of the literature and recommendations. *Anesth Analg* 1997; 85 : 1346–1356.
3. Tanaka K., Watanabe R., Harada T., Dan K. Extensive application of epidural anesthesia and analgesia in a university hospital: Incidence of complications related to technique. *Reg Anesth* 1993; 18 : 34–38.
4. Brown D. L., Ransom D. M., Hall J. A., Leicht C. H., Schroeder D. R., Offord K. P. Regional anesthesia and local anesthetic-induced systemic toxicity: Seizure frequency and accompanying cardiovascular changes. *Anesth Analg* 1995; 81 : 321–328.
5. Moore D. C., Batra M. S. The components of an effective test dose prior to epidural block. *Anesthesiology*. 1981; 55 : 693–696.
6. Auroy Y., Narchi P., Messiah A., Litt L., Rouvier B., Samii K. Serious complications related to regional anesthesia: Results of a prospective survey in France. *Anesthesiology* 1997; 87 : 479–486.
7. Borgeat A., Ekatothramis G., Kalberer F., Benz C. Acute and non-acute complications associated with interscalene block and shoulder surgery: A prospective study. *Anesthesiology* 2001; 95 : 875–880.
8. Фесенко В. С. Ефективність і безпечність трьох доступів для блокади плечового сплетення // *Біль, знеболювання і інтенсивна терапія*. – 2009. – № 4. – С. 7–14.
9. Фесенко В. С. Интоксикация местными анестетиками: старая опасность, современные мифы, новые препараты и “серебряная пуля” // *Біль, знеболювання і інтенсивна терапія*. – 2009. – № 3. – С. 2–10.
10. Groban L., Deal D. D., Vernon J. C., James R. L., Butterworth J. Cardiac resuscitation after incremental overdosage with lidocaine, bupivacaine, levobupivacaine and ropivacaine in anesthetized dogs. *Anesth Analg* 2001; 92 : 37–43.
11. Feldman H. S., Arthur G. R., Covino B. G. Comparative systemic toxicity of convulsant and supraconvulsant doses of intravenous ropivacaine, bupivacaine and lidocaine in the conscious dog. *Anesth Analg*, 1989; 69 : 794–801.
12. Groban L., Deal D. D., Vernon J. C., James R. L., Butterworth J. Local Anesthetic Stereoselectivity Or Structure Predict Myocardial Depression in Anesthetized Canines? // *Reg Anesth Pain Med* 2002; 27 : 460–468.
13. Groban et al. LA blood concentrations producing cardiac arrest in dogs: similar rank order as for potency. // *Anesth Analg* 2000; 91 : 1103–1111.
14. Wood M. R., May N., Strichartz G., Pfenninger K. H. (1987) Two types of sodium channel in growth cone membranes. *J Cell Biol* 105 : 143a.
15. Wood M. R., Strichartz G., Elmer L., Angelides K., Pfenninger K. H. (1988) Na⁺ channels in differentiating neurons. *Sot Neurosci Abstr* 14 : 834.
16. Wood M. R., Strichartz G., Pfenninger K. H. (1989) Compartmentalization of Na⁺ channels in nerve growth cones: channel conversion during plasmalemmal insertion? *J Cell Biol* 109 : 335a.
17. Wood J. N., Boorman J. P., Okuse K. and Baker M. D. Voltage-gated

- sodium channels and pain pathways. — *Journal of Neurobiology*, 61 (2004), pp. 55–71.
18. Ekberg J., Adams D. J. Neuronal voltage-gated sodium channel subtypes: Key roles in inflammatory and neuropathic pain.// *International Journal of Biochemistry & Cell Biology* (2006) 38 (12): 2005–2010.
 19. Castle N. Bupivacaine inhibits the transient outward K⁺ current but not the inward rectifier in rat ventricular myocytes.// *J Pharmacol Exp Ther* December, 1990 255 : 1038–1046.
 20. Lynch C. 3rd. Depression of myocardial contractility in vitro by bupivacaine, etidocaine, and lidocaine. *Anesth Analg.*, 1986, 65(6) : 551–9
 21. Albright G. A. Cardiac Arrest Following Regional Anesthesia with Etidocaine or Bupivacaine *Anesthesiology*. 51(4) : 285–287, October 1979.
 22. Yvan A. Ruetsch, Thomas Boni, Alain Borgeat From Cocaine to Ropivacaine: The History of Local Anesthetic Drugs Current Topics in Medicinal Chemistry Volume 1 pp.175–182.
 23. Long W., Rosenblum S., Grady I. Successful resuscitation of bupivacaine-induced cardiac arrest using cardiopulmonary bypass. *Anesth Analg.* 1989 Sep; 69(3) : 403–6.
 24. Heavner J., Pitkanen M., Shi B., Rosenberg P. Resuscitation from bupivacaine-induced asystole in rats: comparison of different cardioactive drugs.// *Anesth Analg.* 995 Jun; 80(6): 1134–9.
 25. Cho H., Lee J., Chung I. et al. Insulin Reverses Bupivacaine-Induced Cardiac Depression in Dogs. // *Anesth Analg* 2000; 91 : 1096–1102.
 26. Weinberg G. L. Lipid infusion therapy: translation to clinical practice. *Anesth Analg* 2008; 106 : 1340–2.
 27. Mather L. E., Copeland S. E., Ladd L. A. Acute toxicity of local anesthetics: underlying pharmacokinetic and pharmacodynamic concepts. — *Reg Anesth Pain Med* 2005; 30 : 553–66.
 28. Eledjam J. J., de La Coussaye J. E., Brugada J. et al. In vitro study on mechanisms of bupivacaine-induced depression of myocardial contractility. — *Anesth Analg* 1989; 69 : 732–5.
 29. Weinberg G. L., VadeBoncouer T. et al. (1998). Pretreatment or resuscitation with a lipid infusion shifts the dose-response to bupivacaine-induced asystole in rats. — *Anesthesiology* 88(4): 1071–5.
 30. Weinberg G., Ripper R., Feinnsstein D. et al. Lipid Emulsion Infusion Rescues Dogs From Bupivacaine-Induced Cardiac Toxicity. — *Reg Anesth Pain Med.* 2003 May-Jun; 28(3) : 198–202.
 31. Rosenblatt M. A., Abel M. et al. (2006). Successful use of a 20% lipid emulsion to resuscitate a patient after a presumed bupivacaine-related cardiac arrest. — *Anesthesiology* 105(1) : 217–8.
 32. Litz R. J., Popp M., Stehr S. N., Koch T. Successful resuscitation of a patient with ropivacaine-induced asystole after axillary plexus block using lipid infusion. — *Anaesthesia* 2006; 61 : 800–1.
 33. Foxall G., McCahon R., Lamb J., Hardman J., Bedforth N. Levobupivacaine-induced seizures and cardiovascular collapse treated with Intralipid Anaesthesia, 2007, 62, pages 516–518.
 34. Ludot H., Tharin J., Belouadah M. et al. Successful Resuscitation After Ropivacaine and Lidocaine-Induced Ventricular Arrhythmia Following Posterior Lumbar Plexus Block in a Child. *Anesth Analg.*, 2008, 106 (5) : 1572–1574.
 35. Brull S. J. Lipid emulsion for the treatment of local anesthetic toxicity: patient safety implications. *Anesth Analg* 2008; 106 : 1337–9.
 36. Smith H. M., Jacob A. K., Segura L. G., Dilger J. A., Torsher L. C. Simulation education in anesthesia training: a case report of successful resuscitation of bupivacaine-induced cardiac arrest linked to recent simulation training. *Anesth Analg* 2008; 106 : 1581–4.
 37. Ludot H., Tharin J. Y., Belouadah M., Mazoit J. X., Malinovsky J. M. Successful resuscitation after ropivacaine and lidocaine-induced ventricular arrhythmia following posterior lumbar plexus block in a child. *Anesth Analg* 2008; 106 : 1572–4.
 38. Zimmer C., Piepenbrink K., Riest G., Peters J. Cardiotoxic and neurotoxic effects after accidental intravascular bupivacaine administration. Therapy with lidocaine propofol and lipid emulsion. *Anaesthesist* 2007; 56 : 449–53.
 39. Warren J. A., Thoma R. B., Georgescu A., Shah S. J. Intravenous lipid infusion in the successful resuscitation of local anesthetic-induced cardiovascular collapse after supraclavicular brachial plexus block. *Anesth Analg* 2008; 106 : 1578–80.
 40. Spence A. G. Lipid reversal of central nervous system symptoms of bupivacaine toxicity. *Anesthesiology* 2007; 107 : 516–179.
 41. McCutchen T., Gerancher J. C. Early intralipid therapy may have prevented bupivacaine-associated cardiac arrest. *Reg Anesth Pain Med* 2008; 33 : 178–80.
 42. Rowlingson J. C. Lipid rescue: a step forward in patient safety? Likely so! *Anesth Analg* 2008; 106 : 1333–6.
 43. Stehr S. N., Pexa A., Hannack S., Heintz A., Heller A. R., Deussen A., Koch T., Hübler M. The effects of lipid infusion on myocardial function and bioenergetics in l-bupivacaine toxicity in the isolated rat heart. *Anesth Analg* 2007; 104 : 186–92.
 44. The Association of Anaesthetists of Great Britain & Ireland 2007, Guidelines for the Management of Severe Local Anaesthetic Toxicity. <http://www.aagbi.org/publications/guidelines/docs/latotoxicity07.pdf>. 2007; accessed July 23, 2008.
 45. Neal J., Bernards C., Butterworth J., Di Gregorio G. et al. ASRA Practice Advisory on Local Anesthetic Systemic Toxicity.//*Regional Anesthesia and Pain Medicine & Volume 35, Number 2, March-April 2010, 152–161.*
 46. Фесенко В. С. та співавт. Проект клінічного протоколу надання медичної допомоги хворим і постраждалим з тяжким отруєнням місцевим анестетиком (на www.ukrpain.com.ua).
 47. Harvey M., Cave G. Bupivacaine-induced Cardiac Arrest: Fat Is Good – Is Epinephrine Really Bad?// *Anesthesiology*, 2009; 111 : 467–9.
 48. Hicks S., Salcido D., Logue E. et al. Lipid emulsion combined with epinephrine and vasopressin does not improve survival in a swine model of bupivacaine-induced cardiac arrest.// *Anesthesiology*. 2009 Jul; 111(1) : 138–46.
 49. Cave G., Harvey M. Intravenous lipid emulsion as antidote beyond local anesthetic toxicity: a systematic review. *Acad Emerg Med.* 2009 Sep; 16(9) : 815–24.
 50. Downes M., Page C., Isbister G. Response to “use of lipid emulsion in the resuscitation of a patient with prolonged cardiovascular collapse after overdose of bupropion and lamotrigine”. *Ann Emerg Med.* 2008 Jun; 51(6) : 794–5.
 51. Bonica J., Backup P., Anderson C. Peridural block: Analysis of 3,637 cases and a review. *Anesthesiology* 1957; 18 : 723–784.