

Рекомендации и выбор терапии «спасения липидами» при токсическом действии местных анестетиков*

Дж. Пикард¹, С. К. Уорд², Р. Замп³, Т. Мик⁴, Дж. Барлоу⁵,
У. Харроп-Гриффитс¹

¹Анестезиолог-консультант, Высший колледж здравоохранения,
Национальная служба здравоохранения, Лондон, Великобритания;

²Консультант по анестезиологии и интенсивной терапии,
Королевская Независимая Больница, Лондон, Великобритания;

³Клинический ординатор-анестезиолог, Больница Чаринг-Кросс, Лондон, Великобритания;

⁴Анестезиолог-консультант, Больница Университета имени Джеймса Кука,
Миддлсбро, Великобритания;

⁵Профессор, Школа Бизнеса Высшего Колледжа,
университетский городок Южного Кессингтона, Лондон, Великобритания

Guidelines and the adoption of «lipid rescue» therapy for local anaesthetic toxicity

J. Picard¹, S. C. Ward², R. Zump³, T. Meek⁴, J. Barlow⁵, W. Harrop-Griffiths¹

¹Consultant Anaesthetist, Imperial College Healthcare NHS Trust, London, UK; ²Consultant in Anaesthesia and Intensive Care Medicine, Royal Free Hospital, Pond Street, London, UK; ³Clinical Fellow in Anaesthesia, Charing Cross Hospital, Fulham Palace Road, London, UK; ⁴Consultant Anaesthetist, James Cook University Hospital, Marton Road, Middlesbrough, UK; ⁵Professor, Imperial College Business School, South Kensington Campus, London, UK

В августе 2007 г. Ассоциации анестезиологов Великобритании и Ирландии, основываясь на доказательствах, полученных в ходе экспериментов на животных, а также на данных опубликованных описаний клинических случаев, рекомендовала применение липидных эмульсий для лечения всех пациентов, получивших кардиотоксическую дозу местных анестетиков. К концу 2007 г. лишь только некоторые британские больницы не применяли липиды в подобных случаях. Применение терапии липидами в анестезиологии Великобритании показывает редкий пример быстрого внедрения методики. Утверждение рекомендаций на национальном уровне ускоряет применение новых методик в больницах. *Ключевые слова:* жировая эмульсия, кардиотоксические дозы.

Gathering evidence from animal experiments, an editorial in this journal and published human case reports culminated in the Association of Anaesthetists of Great Britain and Ireland recommending in August 2007 that lipid emulsion be immediately available to all patients given potentially cardiotoxic doses of local anaesthetic drugs. At the end of 2007, there remained a small number of hospitals that had yet to adopt lipid rescue. Lipid rescue's adoption by anaesthetists in the UK offers a rare example of swift uptake of an innovation. National guidelines accelerated the adoption of innovation by some hospitals. *Key words:* lipid emulsion, cardiotoxic doses.

Впервые ожидания и надежды относительно возможной эффективности применения эмульсий липидов во время реанимации при случаях передозировки местных анестетиков появились в 1998 г. после сообщений об успешном их использовании в экспериментах на крысах [1]. В 2003 г. появились подобные сообщения про обнадеживающие результаты при экспериментах на собаках [2]. В 2004 г. в журнале «Regional Anesthesia and

Pain Medicine» были рассмотрены предполагаемые, возможные схемы лечения остановки сердца у человека, обусловленной применением местных анестетиков, с помощью внутривенного введения жировой эмульсии. Эта тактика реанимации была названа авторами статьи «терапией спасения липидами» [3].

В 2006 г. редакция этого журнала еще раз обратила внимание своих читателей на возможную

* Впервые эта статья была опубликована в журнале Ассоциации анестезиологов Великобритании и Ирландии (Anaesthesia. 2009; 64: 122–125).

эффективность данной терапии у людей, а также указала, что этически допустимые рандомизированные контролируемые исследования по применению липидов у людей невозможны [4]. Основываясь на этом, редакция сделала вывод, что, если пациенты не отвечают на стандартную реанимацию после остановки сердца, вызванной передозировкой местных анестетиков, необходимо использовать липиды. И на самом деле, если воздержаться от этой терапии, то все равно прогноз реанимации будет неблагоприятным. Как следствие, в этом же году появились два первых сообщения об эффективности терапии липидами при остановке сердца после применения местных анестетиков [5, 6]. В обоих случаях применения липидов отмечалось эффективное восстановление сердечного выброса и оба пациента были выписаны домой без какой-либо неврологической симптоматики.

В августе 2007 г. Ассоциация анестезиологов Великобритании и Ирландии (Association of Anaesthetists of Great Britain and Ireland – AAGBI) опубликовала свои рекомендации по применению липидов для лечения токсического действия местных анестетиков. Было также настоятельно рекомендовано всем стационарам, в которых применяется регионарная анестезия, а следовательно, и потенциально опасные, токсические дозы местных анестетиков, обеспечить анестезиологам свободный доступ к жировым эмульсиям [7].

Авторы данной статьи провели два исследования в 66 больницах Лондона и его окрестностях, входящих в сеть Национальной службы здравоохранения (NHS). Одно исследование было проведено после публикации вышеупомянутой статьи в журнале «Regional Anesthesia and Pain Medicine», но до появления официальных рекомендаций AAGBI. Второе исследование было проведено уже после широкого распространения рекомендаций AAGBI.

Целью исследований стало изучение процесса внедрения концепции «терапии спасения липидами» в этих больницах и анализ влияния на данный процесс публикации описаний клинических случаев и рекомендаций.

Материалы и методы

Исследования проходили в октябре – декабре 2006 г. и октябре 2007 – январе 2008 г. Авторы контактировали с руководителем местного отделения Королевской коллегии анестезиологов (Royal College of Anaesthetists) в каждой

из исследуемых лондонских 66 больниц NHS. Общее население на территории, которую обслуживают данные больницы, составляет более 12 млн человек.

С каждым руководителем был налажен контакт по электронной почте и каждый заполнял анкету на веб-сайте www.surveymonkey.com. Если анкета не заполнялась, то с руководителем связывались по почте или телефону. Если и это не давало результатов, то исследователи связывались с консультирующим анестезиологом конкретной больницы. Данные анкеты представлены в разделе «Дополнения А».

Исследователи выясняли, имели ли эти больницы липидные эмульсии и могли ли анестезиологи применить их немедленно при токсическом действии местных анестетиков. Если у больницы были препараты липидов, то авторов интересовало, когда было введено их применение в случае возникновения осложнений регионарной анестезии и кто был инициатором. Если в больнице не было липидов, авторы выясняли причины их отсутствия.

Если больница использовала липиды уже во время первого исследования, то дата первого применения липидов использовалась на протяжении всего анализа, даже если при втором исследовании была указана другая дата.

Результаты

Авторы получили ответы из 56 больниц (82% из 66 опрошенных) при первом исследовании и 59 (89% из 66 опрошенных) во время второго исследования. В ходе первого исследования липиды были доступны для пациентов, которые получали потенциально токсические дозы анестетиков, лишь в 12 из 56 больниц (21%). Через год ситуация кардинально изменилась – липиды были доступны в 51 из 59 больниц (86%).

Из 12 больниц (первое исследование), которые применяли липиды, 10 (83%) использовали их из-за боязни развития токсического действия местных анестетиков. Консультирующие анестезиологи были инициаторами применения липидов в 4 больницах, а в остальных восьми ответственность за принятие решения была индивидуальной, т. е. инициатива была проявлена рядовыми анестезиологами (67%).

В 44 больницах, в которых не применялись липиды во время первого исследования, причинами к этому отмечали следующее:

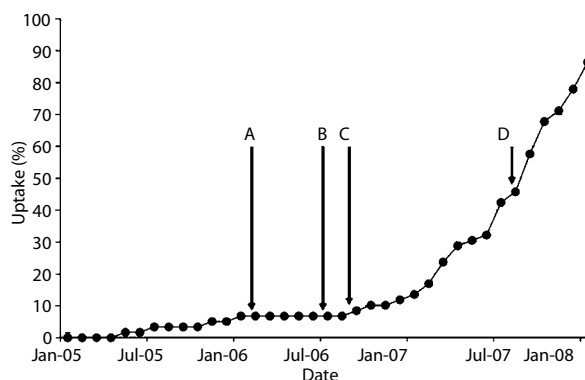
- В 15 больницах никто из анестезиологов-консультантов не получал соответствующего задания по внедрению липидов в практику реанимации, и еще в 5 больницах просто не было принято решение об этом на уровне отделений.
- Внедрение такой тактики еще только ожидалось в 13 больницах.
- В 3 больницах никогда не применялись потенциально токсические дозы местных анестетиков.
- В 2 больницах просто ничего не знали о концепции «терапии спасения липидами».
- Еще в 2 больницах анестезиологи сначала захотели узнать побольше о данном методе, прежде чем начать применять его.
- В одной из больниц заявка в отдел фармакологии на липиды была отклонена.
- Одно отделение анестезиологии отказалось от применения липидов.
- Один респондент объяснил отсутствие липидов в больнице отсутствием случаев проявления токсичности препаратов в его больнице.

39 больниц ввели применение липидов между двумя исследованиями. Чаще всего это было результатом решения консультирующего анестезиолога ($n=12$; 31%) или решения заведующего отделением ($n=6$; 15%). В одной больнице решение о внедрении липидов было внесено отделом фармакологии.

В августе 2007 г., когда были опубликованы рекомендации AAGBI, 32 больницы (54%) не применяли липиды. Однако несколько месяцев спустя 24 из них ввели реанимацию липидами. Свой выбор 11 из 24 больниц объяснили рекомендациями AAGBI, а 7 из 24 (29%) – из-за боязни последствий токсического действия препаратов. Тем не менее даже после публикации рекомендаций 8 больниц по-прежнему не внедряли терапию липидами (14%). В оправдание этому назывались следующие причины:

- 4 больницы находились в ожидании решения местного лекарственного комитета;
- в 3 больницах консультанты не получали такого задания;
- в одной больнице к тому моменту решение так и не было принято на уровне отделения анестезии.

На рисунке представлена информация о дальнейшем течении данного процесса.



Применение липидов с января 2005 г. по январь 2008 г.:

A: Опубликовано мнение редакции журнала «Regional Anesthesia and Pain Medicine».

B: Опубликовано описание первого клинического случая липидной ресусцитации.

C: Опубликовано описание второго клинического случая липидной ресусцитации.

D: Опубликованы рекомендации AAGBI

Обсуждение

Авторы исследовали процесс внедрения нового метода лечения в практику больниц, которые осуществляют неотложную помощь в Соединенном Королевстве Великобритании и Северной Ирландии. Хотя большинство клинических инноваций вводится в практическую деятельность постепенно, внедрение метода «липидной ресусцитации» произошло очень быстро, чему в значительной мере способствовала публикация данных двух проведенных авторами исследований и национальных рекомендаций.

Авторы решили изучить состояние проблемы, проведя опросы в большом количестве больниц, находящихся в одной зоне, что позволило исключить весьма предсказуемый риск погрешностей «островного опроса» [8]. Хотя используемая нами анкета несомненно имела свои слабые стороны, мы полагаем, что все нами опрошенные приняли участие в исследовании должным образом. Если нам не удавалось связываться с руководителем местного отделения Королевской коллегии анестезиологов, то мы налаживали контакт по телефону с консультантом отделения. Авторы полагают, что связь с больничными консультантами значительно увеличила объем информации.

Некоторые аспекты роли проведенных исследований и публикаций с описаниями клинических случаев в быстром внедрении липидов очевидны.

Во-первых, терапия липидами быстро внедрилась именно в зоне исследования. Первые

данные о применении липидов во время реанимации людей были опубликованы в середине 2006 г. К декабрю 2007 г. уже более 80% больниц в исследуемой зоне пользовались данными препаратами. Наши данные совпали с результатами работы R. M. Williamson и коллег, которые выяснили, что к маю 2007 г. липидные эмульсии были доступны в 49% родильных блоков Соединенного Королевства Великобритании и Северной Ирландии [9].

Во-вторых, эта методика внедрялась в больницах разными способами. В большинстве случаев данный метод лечения внедрял всего один-единственный энтузиаст, а в некоторых случаях такому энтузиасту мешал местный фармакологический комитет. Но в некоторых больницах не оказывалось никакого сопротивления внедрению терапии липидами.

В-третьих, даже обнаружение данных AAGBI не привело сразу же к пошаговому увеличению количества больниц, в которых начали применять эмульсии липидов. Только половина больниц начали применять терапию липидами сразу же после публикации рекомендаций (45%).

Быстрое внедрение терапии липидами было обусловлено продемонстрированной ее эффективностью в опубликованных описаниях клинических случаев, совместимостью с уже существующими методиками реанимации, а также низкой себестоимостью [10]. Терапию липидами нельзя пока признать абсолютно лучшей по сравнению со «старыми» методами лечениями токсического действия местных анестетиков, однако результаты экспериментов на животных и результаты применения их во время реанимации людей заставляют задуматься об этом.

Появление рекомендаций AAGBI также ускорило внедрение метода «липидной ресусцитации». Однако, несмотря на опубликованные результаты двух наших исследований, наличие рекомендаций AAGBI, простоту методики и умеренные цены на липидные эмульсии, остается небольшое количество больниц, в которых эти эмульсии остаются недоступными для пациентов. Скорее всего, анестезиологи в этих больницах считают, что применять липиды не нужно. Авторы данной статьи рекомендуют таким «консервативным докторам» учитывать пользу для пациентов.

Внедрение «липидной ресусцитации» иногда осуществляется при участии лишь одного человека, иногда в сотрудничестве с отделениями других больниц. Таким образом, внедрение новой методики лучше осуществляется при наличии

руководств, статей и научных публикаций**, которые ускоряют процесс адаптации методики в клинике. Все эти факторы обязательно эффективно сработают, хотя и не обязательно в одно время.

Дополнение А

Анкета

Вопрос 1. Есть ли в Вашем операционном отделении, родильном зале или восстановительной палате препараты эмульсии липидов? (Это эмульсии липидов (Intralipid), которые обязательно должны быть доступны при токсичном действии местных анестетиков).

Возможные ответы: да, нет.

Если респондент отвечал «да», то дальше он отвечал на вопросы 2–4. Если «нет», то на вопрос 5.

Вопрос 2. Когда была введена данная методика? Если Вы не уверены насчет точной даты, то укажите месяц и год.

Возможные ответы: год и месяц.

Вопрос 3. Кто был ответственным лицом при принятии решения о внедрении данной терапии?

Возможные ответы: зав. отделением; консультирующий анестезиолог; отдел фармакологии; другие (укажите); свободное место.

Вопрос 4. Основная причина для применения жировых эмульсий.

Возможные ответы: боязнь токсического действия местных анестетиков; рекомендации AAGBI; страховые рекомендации; другие (укажите); свободное место.

Вариант «рекомендации AAGBI» был доступен только после второго исследования.

Вопрос 5. Вы только что ответил, что Ваша больница не использует эмульсии липидов. Почему?

Возможные варианты ответа: в отделении пока не решили использовать эти препараты; ни один консультант не занимался этим вопросом; в ожидании решения местного фармакологического комитета; местный фармакологический комитет отказал в применении жировых эмульсий; другие причины (укажите); свободное место.

**Дополнительную информацию по теме можно получить на сайте www.lipidrescue.org

Литература

1. Weinberg G. L., VadeBoncouer T., Ramaraju G. A. et al. Pre-treatment or resuscitation with a lipid infusion shifts the dose-response to bupivacaine-induced asystole in rats // *Anesthesiology*. 1998; 88: 1071–1075.
2. Weinberg G., Ripper R., Feinstein D. L., Hoffman W. Lipid emulsion infusion rescues dogs from bupivacaine-induced cardiac toxicity // *Regional Anesthesia and Pain Medicine*. 2003; 28: 198–202.
3. Weinberg G. Reply to Drs Goor, Groban and Butterworth lipid rescue: caveats and recommendations for the «Silver Bullet» // *Regional Anesthesia and Pain Medicine*. 2004; 29: 74–75.
4. Picard J., Meek T. Lipid emulsion to treat overdose of local anaesthetic: the gift of the glob // *Anaesthesia*. 2006; 61: 107–109.
5. 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: 800–801.
6. Rosenblatt M. A., Abel M., Fischer G. W. et al. Successful use of a 20% lipid emulsion to resuscitate a patient after a presumed bupivacaine-related cardiac arrest // *Anesthesiology*. 2006; 105: 217–218.
7. Association of Anaesthetists of Great Britain and Ireland. <http://www.aagbi.org/publications/guidelines/docs/latotoxicity07.pdf> (accessed 13 October 2008).
8. Burmeister L. F. Principles of successful sample surveys // *Anesthesiology*. 2003; 99: 1251–1252.
9. Williamson R. M., Haines J. Availability of lipid emulsion in obstetric anaesthesia in the UK: a national questionnaire survey // *Anaesthesia*. 2008; 63: 385–388.
10. Rogers E. M. Diffusion of Innovations, 4th edn. New York: Free Press, 1995.



Катарина Сакич Нейроаксиальный блок при сопутствующей патологии (CD-ROM)

Этой интерактивной публикацией компания «ИнтелТек Мультимедиа» продолжает освежающий цикл лекций на CD, ориентированный на практикующих врачей, ищущих оптимальные подходы к обезболиванию. В основу цикла положен ряд лекций, прочитанных ведущими мировыми специалистами в рамках первой конференции Общероссийской общественной организации регионарной анестезии и лечения острой боли.

2008 г. Цена: 200 руб.

<http://www.critical.ru/shop>