

**Лахин Р.Е.¹, Баялиева А.Ж.², Ежевская А.А.³, Заболотский Д.В.⁴, Корячкин В.А.⁴,
Куликов А.В.⁵, Овечкин А.М.⁶, Уваров Д.Н.⁷, Ульрих Г.Э.⁴, Филиппович Г.В.⁸,
Шифман Е.М.⁹**

МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ ПО СИСТЕМНОЙ ТОКСИЧНОСТИ МЕСТНЫХ АНЕСТЕТИКОВ

¹ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства образования
Российской Федерации, 194044, Санкт-Петербург;

²ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, 420012, Казань;

³ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, 603005, Нижний Новгород;

⁴ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, 194100, Санкт-Петербург;

⁵ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, 620014, Екатеринбург;

⁶ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, 119146, Москва;

⁷ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, 163000, Архангельск;

⁸ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства,
гинекологии и перинатологии им. ак. В.И. Кулакова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, 117198, Москва;

⁹ФУВ ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт
им. М.Ф. Владимирского», 129110, Москва

Методические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации «Системная токсичность местных анестетиков» подготовлены Общероссийской общественной организацией «Федерация анестезиологов и реаниматологов». Системная токсичность местных анестетиков является редким, но опасным осложнением регионарной анестезии. В данных рекомендациях представлены обновлённые показатели распространённости этого осложнения в профилактическом значении ультразвуковой навигации, эволюции клинической картины. Результаты анализа новых сообщений свидетельствуют о тенденции к отсроченной манифестации симптомов после регионарной анестезии. Тип местного анестетика, дозировка, объём, место инъекции, сопутствующие заболевания пациента влияют на скорость абсорбции из места инъекции и проявление токсичности местных анестетиков. Представлена новая информация о механизмах липидной реанимации, суммированы последние научные данные о механизмах нейтрализации местных анестетиков в плазме крови путём введения жировых эмульсий, в том числе при эффекте быстрого перераспределения, прямом инотропном эффекте и посткондиционировании. Методические рекомендации по профилактике, распознаванию и лечению системной токсичности местных анестетиков обновлены в соответствии с новыми данными.

Ключевые слова: *местный анестетик, системная токсичность, жировая эмульсия, липидная реанимация, регионарная анестезия.*

Для цитирования: Лахин Р.Е., Баялиева А.Ж., Ежевская А.А., Заболотский Д.В., Корячкин В.А., Куликов А.В., Овечкин А.М., Уваров Д.Н., Ульрих Г.Э., Филиппович Г.В., Шифман Е.М. Методические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации по системной токсичности местных анестетиков. *Регионарная анестезия и лечение острой боли.* 2019; 13 (1–4): 31–41. DOI: 10.17816/1993-6508-2019-13-1-4-31-41.

Для корреспонденции: Лахин Роман Евгеньевич, д.м.н., доцент, профессор кафедры военной анестезиологии и реаниматологии ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства образования Российской Федерации, 194044, Санкт-Петербург. E-mail: doctorlahin@yandex.ru.

METHODICAL RECOMMENDATIONS OF THE MINISTRY OF HEALTH OF THE RUSSIAN FEDERATION ON SYSTEMIC TOXICITY OF LOCAL ANESTHETIC

¹*Military Medical Academy named after S.M.Kirov of the Ministry of defence of the Russian Federation, 194044, Saint Petersburg, Russian Federation;*

²*Kazan State Medical University of the Ministry of health of the Russian Federation, 420012, Kazan, Russian Federation;*

³*Privolzhsky Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, 603005, Nizhniy Novgorod, Russian Federation;*

⁴*St. Petersburg State Pediatric Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 194100, Saint Petersburg, Russian Federation;*

⁵*Urals State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 620014, Ekaterinburg, Russian Federation;*

⁶*I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), 119146, Moscow, Russian Federation;*

⁷*Northern State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 163000, Arkhangelsk, Russian Federation;*

⁸*«National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology Named After Academician V.I.Kulakov» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 117198, Moscow, Russian Federation;*

⁹*M.F. Vladimirovsky Moscow Regional Research Clinical Institute, 129110, Moscow, Russian Federation*

Methodological recommendations of the Ministry of health of the Russian Federation "Systemic toxicity of local anesthetics" were prepared by the all-Russian public organization "Federation of anesthesiologists and resuscitators". Systemic toxicity of local anesthetics is a rare but dangerous complication of regional anesthesia. These recommendations provide updated indicators of the prevalence of this complication, the preventive value of ultrasound navigation, and the evolution of the clinical picture. The results of the analysis of new reports indicate a trend towards delayed manifestation of symptoms after regional anesthesia. The type of local anesthetic, dosage, volume, injection site, and concomitant diseases of the patient affect the rate of absorption from the injection site and the toxicity of local anesthetics. The article presents new information about the mechanisms of lipid resuscitation, summarizes the latest scientific data on the mechanisms of neutralization of local anesthetics in blood plasma by introducing fat emulsions, including the effect of rapid redistribution, direct inotropic effect and postconditioning. Guidelines for the prevention, recognition and treatment of systemic toxicity of local anesthetics have been updated in accordance with new data.

Key words: *local anesthetic, systemic toxicity, lipid emulsion, lipid resuscitation, regional anesthesia.*

For citation: Lachin R.E., Bayalieva A.Zh., Ezhevsky A.A., Zabolotsky D.V., Koryachkin V.A., Kulikov A.V., Ovechkin A.M., Uvarov D.N., Ulrikh G.E., Filippovich G.V., Shifman E.M. Methodical recommendations of the ministry of health of the Russian Federation on systemic toxicity of local anesthetic. *Regionarnaya anesteziya i lechenie ostroy boli (Regional Anesthesia and Acute Pain Management, Russian journal)*. 2019; 13 (1–4): 31–41. (In Russ.). DOI: 10.17816/1993-6508-2019-13-1-4-31-41.

For correspondence: Roman E. Lakhin, Dr. Med. Sci., Docent, Professor, Department of Anesthesiology and Intensive Care Federal State Budgetary Military Educational Institution of Higher Education S.M. Kirov Military Medical Academy of the Ministry of Defense of Russian Federation. 4 Klinicheskaya St., St. Petersburg 194044, Russian Federation; e-mail: doctor-lakhin@yandex.ru.

Informaion about authors:

Lachin R.E., <https://orcid.org/0000-0001-6819-9691>
Bayalieva A.Zh., <https://orcid.org/0000-0001-7577-3284>
Ezhevsky A. A., <https://orcid.org/0000-0002-9286-4679>
Zabolotsky D.V., <https://orcid.org/0000-0002-6127-0798>
Koryachkin V.A., <https://orcid.org/0000-0002-3400-8989>.
Kulikov A.V., <https://orcid.org/0000-0002-7768-4514>
Ovechkin A.M., <https://orcid.org/0000-0002-3453-8699>
Uvarov D.N., <https://orcid.org/0000-0002-1500-8430>
Ulrikh G.E., <https://orcid.org/0000-0001-7491-4153>
Filippovich G.V., <https://orcid.org/0000-0002-2090-175X>
Shifman E.M. <https://orcid.org/0000-0002-6113-8498>,

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Contribution. The article is prepared with equal participation of the authors.

Received 18 May 2020

Accepted 31 May 2020

Системная токсичность местных анестетиков (СТМА) – изменённая системная реакция на высокую концентрацию местного анестетика (МА) в крови. СТМА является редким, но опасным осложнением регионарной анестезии. В последние годы частота развития системных токсических реакций при эпидуральной анестезии составляет 4:10 000, при блокаде периферических нервов и сплетений – 7,5–20:10000 [1].

Развитие СТМА может быстро приводить к тяжёлой брадикардии и гипотензии, вплоть до остановки кровообращения, поэтому рекомендации по интенсивной терапии при токсичности местными анестетиками входят в перечень обязательных протоколов Хельсинкской декларации по безопасности пациентов в анестезиологии для всех учреждений, где проводят анестезии. Подобные протоколы и рекомендации уже разработаны в Европе и Америке [2–4].

СТМА связана с неспецифической блокадой натриевых каналов. Чем больше мощность местного анестетика, тем сильнее он тормозит проводимость в сердце. Соответственно бупивакаин будет блокировать натриевые каналы мощнее и дольше, чем лидокаин. Но при высоких плазменных концентрациях все местные анестетики способны вызвать тяжёлую депрессию миокарда. Кроме того, МА ингибируют почти все компоненты окислительного фосфорилирования в митохондриях, подавляя синтез аденозинтрифосфата.

Кардиотоксичность обусловлена основной способностью МА блокировать потенциалзависимые натриевые каналы кардиомиоцита, тем самым предотвращая генерацию потенциала действия и его распространение, и чем выше мощность МА, тем сильнее тормозящее влияние на проводящую систему сердца. МА также влияют на проводимость калиевых каналов, приводя к удлинению интервала QT и усиливая блокаду натриевого канала. Стереоселективные взаимодействия между МА и

натриевыми каналами изучались с использованием методик фиксации потенциала. Константа диссоциации, отмечавшаяся для R(+) и S(-) энантиомеров бупивакаина показала, что правовращающий изомер в 7 раз мощнее блокирует калиевые каналы, чем левовращающий изомер.

Сердечно-сосудистые токсические эффекты МА могут развиваться по двухэтапному пути: исходная активация симпатической нервной системы при фазе возбуждения центральной нервной системы приводит к тахикардии и гипертензии, которые могут скрывать прямую депрессию миокарда, вызванную МА. После этой стадии следуют аритмия и депрессия миокарда, которые при повышении плазменных концентраций начинают преобладать над симпатической активацией. Все МА в высоких концентрациях увеличивают рефрактерный период, угнетают возбудимость, сократимость и проводимость кардиомиоцитов и способны вызвать тяжёлую депрессию миокарда. В депрессию миокарда вносит вклад и угнетение синтеза АТФ, которое больше всего выражено у бупивакаина.

Материал и методы

Анализ и рекомендации получены из отдельных научных статей, посвященных данной теме и имеющих в доступных источниках. Акцент сделан на новых публикациях и событиях, происшедших со времени выхода рекомендаций 2010 г.

В группу экспертов вошли ведущие специалисты, работающие над проблемой СТМА, включая авторов этой статьи. Эксперты принимали участие в разработке данных рекомендаций на неоплачиваемой основе; разработка осуществлена Федерацией анестезиологов и реаниматологов без поддержки сторонних спонсоров. Уровни убедительности рекомендаций и достоверности доказательств представлены в таблицах 1 и 2 соответственно.

Таблица 1. Уровни убедительности рекомендаций

Уровни убедительности рекомендаций	Определение
Класс I	Доказательно и/или имеется общее мнение, что проводимое лечение или процедура выгодны, удобны и эффективны
Класс II	Разночтения в доказательности и/или расхождение мнений о полезности/эффективности лечения или процедуры
Класс IIa	Сила доказательств и/или мнений указывает на полезность/эффективность
Класс IIb	Полезность/эффективность в меньшей степени установлены доказательствами/мнениями
Класс III	Доказательно и/или имеется общее мнение, что проводимое лечение или процедура не выгодны/эффективны, и в некоторых случаях могут принести вред

Таблица 2. Уровни достоверности доказательств

Уровень достоверности доказательств А	Данные получены на основе многоцентровых рандомизированных исследований или метаанализов
Уровень достоверности доказательств В	Данные получены на основе одиночных рандомизированных исследований или больших нерандомизированных исследований
Уровень достоверности доказательств С	Консенсус мнений экспертов и/или небольших исследований, ретроспективных исследований, регистров

Кодирование по МКБ 10

Отравление анестезирующими средствами и терапевтическими газами (Т41).

- Т41.3 Местноанестезирующими средствами.
- О29.3 Токсическая реакция на местную анестезию в период беременности.
- О74.4 Токсическая реакция на местную анестезию во время родов и родоразрешения.
- О89.3 Токсическая реакция на местную анестезию в послеродовом периоде.

Факторы, влияющие на развитие системной токсичности местными анестетиками

Факторы, которые могут увеличить вероятность системной токсичности МА, включают:

- пожилой возраст;
- сердечную недостаточность;
- ишемическую болезнь сердца;
- метаболические (т. е. митохондриальные) заболевания;
- заболевание печени;
- низкую концентрацию белка в плазме;
- беременность;
- метаболический или респираторный ацидоз;
- назначения препаратов, которые ингибируют натриевые каналы.

Пациенты с тяжелой сердечной дисфункцией, в частности с очень низкой фракцией выброса, более склонны к возникновению системной токсичности и «накоплению» анестетика (приводящее к повышению концентрации МА в ткани) из-за замедленного кровообращения.

Клиническая картина системной токсичности местным анестетиком

Системная токсичность МА может проявляться нейротоксическим или кардиотоксическим действием, или же их сочетанием.

В зависимости от препарата и скорости его всасывания пациенты могут переходить от состояния бодрствования до судорог за очень короткое время.

Частота развития судорожного синдрома не коррелирует со снижением артериального давления. При применении лидокаина вначале появляются признаки нейротоксичности, токсический эффект бупивакаина может сразу проявиться недостаточностью кровообращения тяжелой степени.

Классическое описание клиники системной токсичности включает легкую степень, которая проявляется покалыванием, зудом, онемением в области губ и языка, шумом в ушах, металлическим привкусом во рту, беспокойством, дрожью, чувством страха, фасцикуляцией мышц, рвотой, потерей ориентации.

Системная нейротоксичность в легкой степени проявляется как умеренная головная боль, головокружение, сонливость, заторможенность, звон в ушах, нарушенная чувствительность, нарушение вкуса (онемение языка). При тяжелой степени наблюдают тонико-клонические судороги, сопровождаемые угнетением сознания (до комы) и остановкой дыхания.

При средней степени тяжести отмечают нарушение речи, оцепенение, тошнота, рвота, головокружение, сонливость, спутанность сознания, дрожь, моторное возбуждение, тонико-клонические судороги, широкие зрачки, ускоренное дыхание, при тяжелой степени токсичности – рвота, паралич сфинктеров, снижение тонуса мышц, утрата сознания, гипотензия, брадикардия, периодическое дыхание, остановка дыхания, кома, смерть (табл. 3) [1, 4, 8].

Степень проявления системной токсичности напрямую зависит от концентрации анестетика в плазме крови: так, при содержании лидокаина на уровне 3–6 мкг/мл возникают субъективные жалобы пациента, при 8–12 мкг/мл — судороги и утрата сознания, при 20 мкг/мл — останавливается дыхание, 26 мкг/мл — остановка сердца. Анализ 93 случаев системной токсичности показал, что в 60 % клиническая картина соответствует классической, в 30,3 % случаев системная токсичность проявлялась только признаками нейротоксичности, а у 9,7 % пациентов только кардиотоксичности [8].

Таблица 3. Симптомы системной токсичности местных анестетиков

№	Действие	Признак
1	Нейротоксическое	• неспецифические признаки (металлический вкус, нечувствительность вокруг рта, диплопия, звон в ушах, головокружение); • возбуждение (беспокойство, смятение, подергивание мышц, судороги); • депрессия (сонливость, оглушение, кома или апноэ); • быстрая потеря сознания с развитием тонико-клонических судорог или без
2	Кардиотоксическое	• нарушения ритма сердца: тахикардия; брадикардия, вплоть до асистолии; • нарушения проводимости с расширением QRS-комплекса; • другие варианты желудочковых аритмий (желудочковая тахикардия, пируэтные экстрасистолы, часто переходящие в фибрилляцию желудочков или асистию); • сердечно-сосудистый коллапс, связанный со снижением сократимости миокарда

Сроки развития системной токсичности местных анестетиков

Сроки развития системной токсичности местных анестетиков составляют:

- менее 60 сек – внутрисосудистое введение МА;
- 1–5 мин – частичное внутрисосудистое введение МА;
- 15 мин – введение потенциально токсической дозы МА для периферической регионарной анестезии (максимальной разовой дозы).

! При введении потенциально токсической дозы МА (максимальной разовой дозы) рекомендовано наблюдать за пациентом не менее 30 мин для оценки признаков развития системной токсичности [11].

Уровень убедительности рекомендации доказательств – I (уровень достоверности доказательств – C).

Профилактика развития системной токсичности местным анестетиком

В настоящее время абсолютно надёжного способа профилактики системной токсической реакции не существует.

Тяжесть токсических проявлений напрямую связана с концентрацией местного анестетика в плазме крови, обусловленной рядом факторов:

- место и скорость введения,
- концентрация и общая доза препарата,
- использование вазоконстриктора,
- скорость перераспределения в различных тканях,
- степень ионизации и связывания с белком плазмы и тканей,
- а также скорость метаболизма и экскреции.

Опасность места введения расположена в порядке убывания опасности:

внутриплевральная блокада > межрёберная блокада > эпидуральная анестезия > блокада периферических нервных сплетений и стволов > инфильтрационная анестезия.

Основные принципы профилактики токсического действия местных анестетиков

Для снижения вероятности развития системной токсичности МА рекомендовано использование ультразвуковой навигации регионарной анестезии [12, 13]. **Уровень убедительности рекомендации – I (уровень достоверности доказательств – A).**

Рекомендовано введение анестетика маленькими дозами по 3–5 мл и остановкой на 15–30 сек с этапной оценкой наличия признаков системной токсичности [11]. **Уровень убедительности рекомендации – I (уровень достоверности доказательств – C).**

Рекомендовано обязательное выполнение аспирационных проб на всех этапах манипуляции [11]. **Уровень убедительности рекомендации – I (уровень достоверности доказательств – C).**

Рекомендовано обязательное соблюдение диапазона рекомендуемых доз МА [11]. **Уровень убедительности рекомендации – C (уровень достоверности доказательств – I).**

Комментарии: дозировки препаратов для регионарной анестезии (на основании инструкций) представлены в таблице 4.

Рекомендовано использование специальных игл для регионарной анестезии, обеспечивающих введение МА по методике «неподвижной иглы» [11]. **Уровень убедительности рекомендации – IIa (уровень достоверности доказательств – C).**

Таблица 4. Дозировки препаратов для регионарной анестезии (на основании инструкций)

Применение	Лидокаин		Ропивакаин		Бупивакаин		Левобупивакаин		Артикаин	
	конц. мг/мл	доза (мг)	конц. мг/мл	доза (мг)	конц. мг/мл	доза (мг)	конц. мг/мл	доза (мг)	конц. мг/мл	доза (мг)
Инфильтрационная анестезия	10–20	100–200	2	2–200	2,5	25–150	2,5	25–150	5	100–300
Проводниковая анестезия	10	300–400	5–7,5	225	5	50–150	2,5–7,5	50–150	10–20	100–300
Эпидуральная поясничная анестезия	10	250–300	7,5	113–188	5–7,5	50–150	5–7,5	50–150	10–20	100–300
			10	150–200	7,5					
Эпидуральная грудная анестезия	10	200–300	7,5–10	38–113	5	50–150	5	50–150	10–20	100–300
Спинальная (субарахноидальная) анестезия	10–20	80*	5	15–20	5	15–20	5	15	Не разрешен	
Максимальная разовая дозировка для взрослых и подростков в возрасте 12–18 лет	Не более 5 мг/кг при максимальной дозе 300 мг (400 мг для проводниковой анестезии**)		225 мг		150 мг		150 мг		Не более 5–6 мг/кг при максимальной дозе 400 мг	
Максимальная разовая дозировка для детей	Для детей в возрасте 1–12 лет не более 5 мг/кг массы тела (10 мг/мл)		Блокада периферических нервов у детей от 1 до 12-летнего возраста 3 мл/кг (2–5 мг/мл)		Для детей в возрасте 1–12 лет – не более 2 мг/кг массы тела (2–5 мг/мл)***		Для детей в возрасте 6 мес. – 12 лет подвздошно-подчревные блокады 1,25 мг/кг с одной стороны			
Максимальная дозировка в сут	2000		800		400		400			

* Смотри инструкцию к препарату: ряд производителей не разрешает введение препарата в субарахноидальное пространство.

**Смотри инструкцию к препарату: ряд производителей ограничивает или увеличивает максимальную разрешённую дозировку.

*** Смотри инструкцию к препарату: ряд производителей не разрешает использование препарата у детей.

Условия выполнения регионарной анестезии

Любая регионарная анестезия должна быть выполнена в условиях, предусматривающих наличие препаратов и оборудования для сердечно-лёгочной реанимации [11]. **Уровень убедительности доказательств – I (уровень достоверности доказательств – C).**

Проведение регионарной анестезии рекомендовано только при обеспечении сосудистого доступа периферическим венозным катетером для внутривенного введения препаратов [11]. **Уровень убедительности рекомендации – I (уровень достоверности доказательств – C).**

Неотложные мероприятия при системной токсичности местным анестетиком

При развитии первых признаков системной токсичности необходимо прекратить введение МА.

Терапия системной токсичности МА зависит от её интенсивности. Последовательность действий начинается с общепринятых рекомендаций по интенсивной терапии критических состояний. Обеспечивают проходимость верхних дыхательных путей, подачу 100 % кислорода и адекватную вентиляцию лёгких, поскольку судорожный порог снижается на фоне метаболического ацидоза и увеличенного $p\text{CO}_2$; кроме того, ацидоз усиливает кардиотоксический эффект МА.

Интенсивная терапия системной токсичности МА у беременных, педиатрических пациентов проводится так же, как и у взрослых пациентов.

Противосудорожная терапия

Быстрое купирование судорог помогает предотвратить развитие ацидоза и гипоксии, которые могут усугубить кардиотоксичность анестетика.

При возникновении судорог препаратами выбора являются бензодиазепины. Использование пропофола или натрия тиопентала, обладающих кардио-депрессивным эффектом, может потенцировать токсические эффекты, и рекомендуется только в случае недоступности бензодиазепинов. При неэффективности – мышечные релаксанты и интубация трахеи [11]. **Уровень убедительности рекомендации – I (уровень достоверности доказательств – С).**

Интенсивная терапия при системной токсичности местными анестетиками

При развитии гипотензии – расширение объема инфузионной терапии, при неэффективности – предпочтительна инфузия эпинефрина для достижения целевого уровня артериального давления [11]. **Уровень убедительности рекомендации – IIa (уровень достоверности доказательств – С).**

Следует помнить, что при остановке сердечной деятельности, вызванной токсическими проявлениями бупивакаина, ропивакаина, левобупивакаина реанимационные мероприятия могут быть эффективны в течение более длительного периода времени, поэтому их необходимо проводить не менее 60 мин [2, 3, 11].

В случае остановки сердечной деятельности – сердечно-легочная реанимация, которая при остановке кровообращения, вызванной системной токсичностью МА, имеет свои особенности.

Первоначальные внутривенные болюсы эпинефрина рекомендовано ограничить ≤ 1 мкг/кг, чтобы избежать нарушения лёгочного газообмена и увеличения постнагрузки [11, 16]. **Уровень убедительности рекомендации – IIa (уровень достоверности доказательств – С).**

Не рекомендуется использование вазопрессина для поддержки гемодинамики [17]. **Уровень убедительности рекомендации – IIa (уровень достоверности доказательств – В).**

Комментарии: в эксперименте использование вазопрессина показало плохие исходы, которые были связаны с развитием отёка лёгких [17].

Не рекомендуется использовать блокаторы кальциевых каналов, бета-блокаторы или лидокаин для терапии аритмий [11]. **Уровень убедительности рекомендации – С (уровень достоверности доказательств – IIa).**

Применение жировой эмульсии при интенсивной терапии системной токсичности местными анестетиками

Согласно новым рекомендациям для увеличения эффективности реанимационных мероприятий при остановке кровообращения, вызванной системной

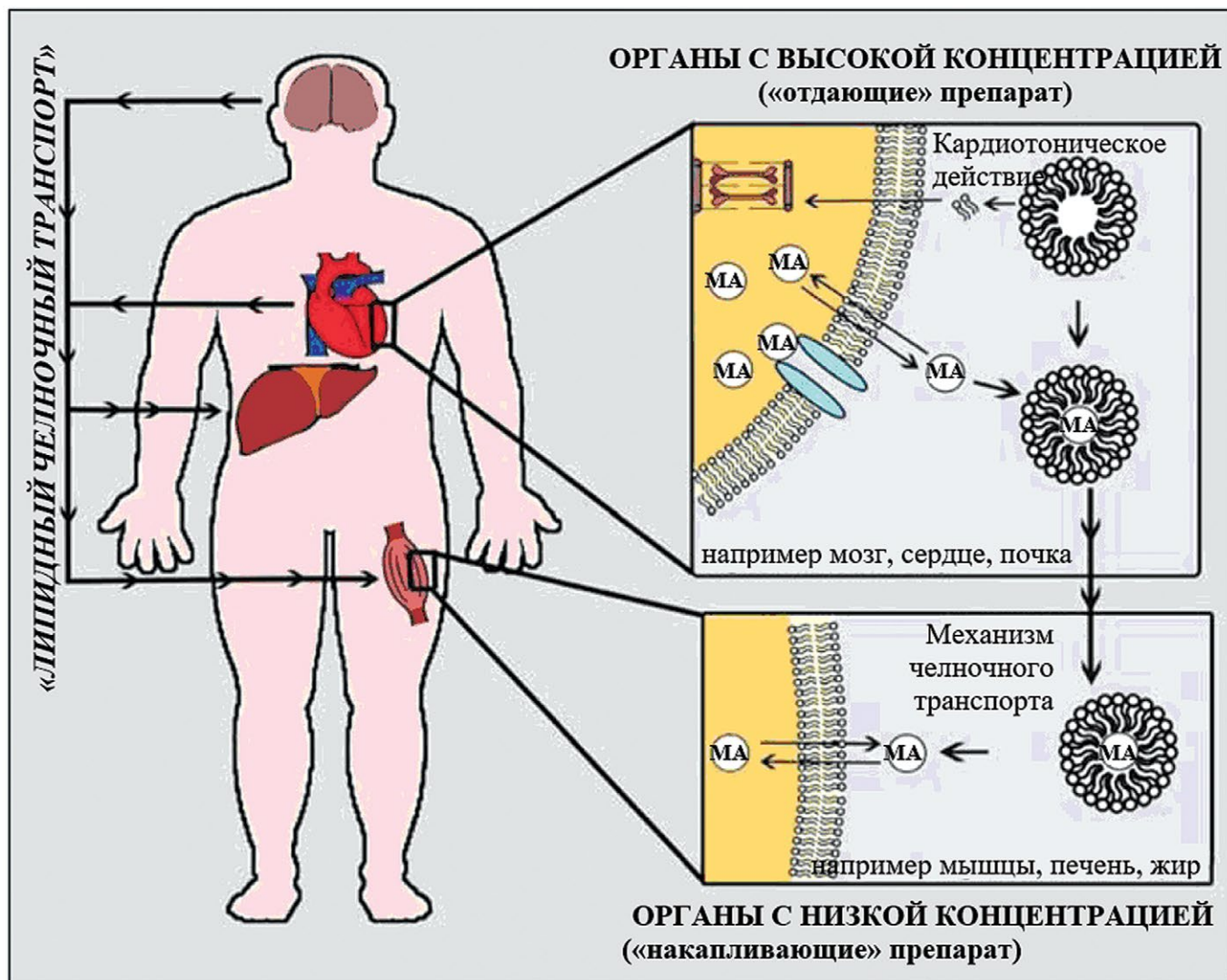
токсичностью МА, следует использовать жировую эмульсию [1–3, 11].

Существуют два основных механизма «липидного спасения». Первый механизм – «липидное вымывание» – местный анестетик плазмы крови связывается с липидом, в результате чего концентрация свободного МА в плазме снижается, а часть анестетика, фиксированного к цитоплазматической мембране по градиенту концентраций, отсоединяется от мембраны миокардиоцита и переходит в плазму крови, где связывается молекулами липида (а точнее, молекулы липида активно в виде «челночного» механизма выводят МА из сердца и головного мозга). Второй механизм – липид как энергетический субстрат для митохондрий миокардиоцита. Жировая эмульсия устраняет вызванное токсическим действием МА торможение транспорта жирных кислот в митохондриях, способствуя восстановлению синтеза АТФ, оказывая тонизирующее действие на сердце и/или кровеносное русло, а также кардиопротективное посткондиционирование [11].

Результаты современных исследований свидетельствуют о том, что молекулы жировой эмульсии выполняют функцию не статического липидного поглотителя, а скорее, динамического носителя, который захватывает молекулы МА из активно кровоснабжаемых и наиболее чувствительных к СТМА органов (т. е. сердце и головной мозг) и перемещает их в органы, накапливающие и обезвреживающие препарат (т. е. соответственно мышцы и печень) (см. рис.). Точный механизм связывания молекул МА с жировыми каплями не полностью ясен, однако считается, что это комбинированное действие термодинамических эффектов, в частности электростатическое притяжение, и физико-химические характеристики — липофильность и кислотно-основная диссоциация, т. к. положительно заряженные жирорастворимые молекулы анестетика связываются с негативно заряженными липидными частицами [11].

В настоящее время нет доказанных преимуществ одних жировых эмульсий перед другими. Но вместе с тем липидная эмульсия, содержащая по 50% средне- и длинноцепочечных триглицеридов, экстрагировала МА из человеческой сыворотки в большей степени, чем эмульсия, содержащая исключительно длинноцепочечные триглицериды [9].

Сроки начала инфузии липидов являются спорными. В предыдущие годы более консервативные рекомендации предполагали применение липидной эмульсии только при неэффективной сердечно-легочной реанимации. Последние публикации свидетельствуют в пользу раннего применения при первых признаках аритмий,



Механизмы нейтрализации СТМА при введении жировых эмульсий, в том числе «челночный» транспорт липофильных молекул местного анестетика из сердца и головного мозга в мышечную ткань и печень. Адаптировано из Neal J.M. et al. 2018 г. [11]

Mechanisms of STMA neutralization during the introduction of fat emulsions, including "Shuttle" transport of lipophilic molecules of local anesthetic from the heart and brain to muscle tissue and liver. Adapted from Neal J. M. et al. 2018 [11]

судорогах, быстром прогрессировании симптомов [3, 10–12].

Для интенсивной терапии системной токсичности МА рекомендовано использовать 20% раствор жировой эмульсии [11, 14, 15]. **Уровень убедительности рекомендации – I (уровень достоверности доказательств – C).**

При прогрессировании симптоматики и отсутствии реакции на стандартную терапию рекомендовано, не дожидаясь остановки кровообращения, начать терапию жировой эмульсией [11]. **Уровень убедительности рекомендации – I (уровень достоверности доказательств – C).**

Протокол интенсивной терапии системной токсичности местными анестетиками представлен в таблице 5.

- Максимальная рекомендуемая доза 20 % липидной эмульсии – 12 мл/кг [11]. **Уровень убедительности рекомендации – I (уровень достоверности доказательств – C).**
- Пропрофол не рекомендовано использовать в качестве замены жировой эмульсии. **Уровень убедительности рекомендации – I (уровень достоверности доказательств – C).**

Комментарии:

Пропофол не может заменить 20% жировую эмульсию, т. к. концентрация липидов в его растворе слишком низкая, а кардиодепрессия и вазодилатация слишком высокие. Негативное влияние пропофола на гемодинамику преобладает над положительным действием жировой эмульсии, в растворе которой он находится [2, 3, 11].

Таблица 5. Протокол интенсивной терапии системной токсичности местными анестетиками

1. Распознавание токсической реакции	
Возбуждение или внезапное угнетение сознания с развитием тонико-клонических судорог или без. Сердечно-сосудистая недостаточность. Гипотензия. Нарушения ритма сердца: тахикардия; брадикардия, вплоть до асистолии. Помните: развитие токсической реакции может быть отсрочено.	
2. Неотложные мероприятия	
<i>При признаках токсичности:</i> • Прекратите введение МА! • Позовите помощь. • Обеспечивайте проходимость дыхательных путей, если необходимо, интубируйте пациента. • Обеспечьте 100% кислород и адекватную вентиляцию лёгких • Проверьте и обеспечьте внутривенный доступ • Устраните судорожную активность путём введения бензодиазепинов (мидазолам 0,05-0,1 мг/кг); тиопентал натрия или пропофол использовать только в случае недоступности бензодиазепинов	
3. Интенсивная терапия	
<i>При остановке кровообращения</i> • Начните САР в соответствии со стандартными протоколами. • Проводите терапию нарушений ритма с использованием стандартных протоколов, помня о том, что аритмия может быть рефрактерной к терапии. • ВВЕДИТЕ ВНУТРИВЕННО ЖИРОВУЮ ЭМУЛЬСИЮ по протоколу «липидного спасения». • Продолжайте САР во время введения эмульсии. Помните: при остановке кровообращения вследствие токсичности МА восстановление сердечной деятельности может занять более одного часа!	<i>Нет признаков остановки кровообращения</i> • Проводите стандартные мероприятия, направленные на устранение: – гипотензии, – брадикардии, – тахиаритмии, – судорог. • РАССМОТРИТЕ НЕОБХОДИМОСТЬ ВВЕДЕНИЯ ЖИРОВОЙ ЭМУЛЬСИИ
Протокол введения 20% жировой эмульсии («липидное спасение»)	
• Масса тела более 70 кг • Болюсное введение 100 мл 20%-й жировой эмульсии быстро в течение 2–3 мин • Инфузия жировой эмульсии 200–250 мл в течение 15–20 мин	• Масса тела менее 70 кг • Болюсное введение 20%-й жировой эмульсии в дозе 1,5 мл/кг быстро в течение 2–3 мин • Инфузия жировой эмульсии ~ 0,25 мл/кг/мин (из расчёта на идеальную массу тела)
Если сохраняется нестабильное состояние пациента: Повторное введение 1–2 болюсов в прежней дозе и удвоение скорости инфузии	
Максимальная рекомендуемая доза 20 % липидной эмульсии – 12 мл/кг	
Продолжать непрерывную внутривенную инфузию липидной эмульсии до полной стабилизации гемодинамики и в течение 10 мин после достижения стабильности кровообращения	
4. Примечания	
• Пропофол не может заменить 20% жировую эмульсию! • Первый внутривенный болюс эпинефрина должен быть ограничен ≤ 1 мкг/кг. Электроимпульсную терапию проводить только при фибрилляции. • ИЗБЕГАЙТЕ использования вазопрессина, блокаторов кальциевых каналов, бета-блокаторов. • Лидокаин не должен использоваться в качестве антиаритмического препарата! • Длительность наблюдения после успешной терапии системной токсичности – не менее 6 ч	

Длительность периода наблюдения после выявления признаков системной токсичности местными анестетиками

МА может долго выводиться из тканевых депо, описаны рецидивы токсических реакций, поэтому необходимо наблюдение в течение как минимум 6 ч, поскольку кардио- и нейротоксичное действие, обусловленное МА, может сохраняться и рецидивировать после лечения.

После выявления любых признаков системной токсичности МА рекомендован пролонгированный мониторинг за признаками системной токсичности длительностью не менее 6 ч [11]. **Уровень убедительности рекомендации – I (уровень достоверности доказательств – С).**

Реабилитация пациентов проводится по общим принципам послеоперационной реабилитации в зависимости от нозологии и вида оперативного вмешательства.

Критерии оценки качества медицинской помощи

Выполнение регионарной анестезии в условиях, предусматривающих наличие препаратов и оборудования для сердечно-лёгочной реанимации. **Уровень убедительности рекомендации – I (уровень достоверности доказательств – С).**

Соблюдение дозировки используемого МА. **Уровень убедительности рекомендации – I (уровень достоверности доказательств – С).**

Применение жировой эмульсии в ходе проведения сердечно-лёгочной реанимации при остановке кровообращения, вызванной системной токсичностью МА. **Уровень убедительности рекомендации – I (уровень достоверности доказательств – С).**

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов. Статья подготовлена с равным участием авторов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Dillane D., Finucane B. T. Local Anesthetic systemic toxicity. *Can. J. Anaesth.* 2010; 57 (4): 368–80. doi: 10.1007/s12630-010-9275-7.
2. Neal J.M., Bernards C.M., Butterworth J.F. et al. ASRA practice advisory on local anesthetic systemic toxicity. *Reg. Anesth. Pain Med.* 2010; 35 (2): 152–61. doi: 10.1097/AAP.0b013e3181d222fcd.
3. Neal J.M., Woodward C.M., Harrison T.K. The American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine Checklist for Managing Local Anesthetic Systemic Toxicity: 2017 Version. *Reg. Anesth. Pain Med.* 2018; 43 (2): 150–3. doi: 10.1097/AAP.0000000000000726.
4. The Association of Anaesthetists of Great Britain & Ireland. Guidelines for the Management of Severe Local Anaesthetic

- Toxicity. Available at: http://aagbi.org/sites/default/files/la_toxicity_2010_0.pdf. doi: 10.21466/g.MOSLAT2.2010
5. Mellin-Olsen J., Staender S., Whitaker D.K., Smith A.F. The Helsinki Declaration on Patient Safety in Anaesthesiology. *European Journal of Anaesthesiology.* 2010; 27 (7): 592–7. doi: 10.1097/eja.0b013e32833b1adf.
 6. Международная классификация болезней, травм и состояний, влияющих на здоровье 10-го пересмотра (МКБ-10) (Всемирная Организация Здравоохранения, 1994). Сайт «МКБ-10 – Международная классификация болезней 10-го пересмотра» [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://mkb-10.com/> (дата обращения 18.05.2020).
 7. Номенклатура медицинских услуг (Министерство здравоохранения и социального развития Российской Федерации, 2011г.). Сайт Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://www.rosminzdrav.ru/documents/6975-prikaz-minzdravotsrazvitiya-rossii-1664n-ot-27dekabrya-2011-g> (дата обращения 18.05.2020).
 8. Di Gregorio G., Neal J.M., Rosenquist R.W., Weinberg G.L. Clinical presentation of local anesthetic systemic toxicity: a review of published cases, 1979 to 2009. *Reg. Anesth. Pain Med.* 2010; 35 (2): 181–7. doi: 10.1097/aap.0b013e3181d2310b
 9. Ruan W., French D., Wong A., Drasner K., Wu A.H.B A mixed (long and mediumchain) triglyceride lipid emulsion extracts local anesthetic from human serum in vitro more effectively than a longchain emulsion. *Anesthesiology.* 2012; 116 (2): 334–9. doi: 10.1097/ALN.0b013e318242a5f1.
 10. Weinberg G.L. Lipid emulsion infusion: resuscitation for local anesthetic and other drug overdose. *Anesthesiology.* 2012; 117 (1): 180–7. doi: 10.1097/ALN.0b013e31825ad8de.
 11. Neal J.M., Barrington M.J., Fettiplace M.R., Gitman M., Memtsoudis S.G. et al. The Third American society of regional anesthesia and pain medicine practice advisory on local anesthetic systemic toxicity: executive summary 2017. *Reg. Anesth. Pain Med.* 2018; 43 (2): 113–23. doi: 10.1097/AAP.0000000000000720.
 12. Abrahams M.S., Aziz M.F., Fu R.F., Horn J.L. Ultrasound guidance compared with electrical neurostimulation for peripheral nerve block: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Br. J. Anaesth.* 2009; 102 (3): 408–17. doi: 10.1093/bja/aen384.
 13. Barrington M.J., Kluger R. Ultrasound guidance reduces the risk of local anesthetic systemic toxicity following peripheral nerve blockade. *Reg. Anesth. Pain Med.* 2013; 38 (4): 289–99. doi: 10.1097/AAP.0b013e318292669b.
 14. Fettiplace M.R., McCabe D.J. Lipid emulsion improves survival in animal models of local anesthetic toxicity: a meta-analysis. *Clin. Toxicol. (Phila).* 2017; 55 (7): 617–23. doi: 10.1080/15563650.2017.1288911.
 15. Hoegberg L.C., Bania T.C., Laverne V. et al. Systematic review of the effect of intravenous lipid emulsion therapy for local anesthetic toxicity. *Clin. Toxicol. (Phila).* 2016; 54 (3): 167–93. doi: 10.3109/15563650.2015.1121270.
 16. Wang Q.-G., Wu C., Xia Y. et al. Epinephrine Deteriorates Pulmonary Gas Exchange in a Rat Model of Bupivacaine-Induced Cardiotoxicity: A Threshold Dose of Epinephrine. *Reg. Anesth. Pain Med.* 2017; 42 (3): 342–50. doi: 10.1097/AAP.0000000000000541.
 17. Di Gregorio G., Schwartz D., Ripper R. et al. Lipid emulsion is superior to vasopressin in a rodent model of resuscitation from toxin-induced cardiac arrest. *Crit. Care Med.* 2009; 37 (3): 993–9. doi: 10.1097/CCM.0b013e3181961a12.

REFERENCES

1. Dillane D., Finucane B. T. Local Anesthetic systemic toxicity. *Can. J. Anaesth.* 2010; 57 (4): 368–80. doi: 10.1007/s12630-010-9275-7.

2. Neal J.M., Bernard C.M., Butterworth J.F. et al. ASRA practice advisory on local anesthetic systemic toxicity. *Reg. Anesth. Pain. Med.* 2010; 35 (2): 152–61. doi: 10.1097/AAP.0b013e3181d22fcd.
3. Neal J.M., Woodward C.M., Harrison T.K. The American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine Checklist for Managing Local Anesthetic Systemic Toxicity: 2017 Version. *Reg. Anesth. Pain. Med.* 2018; 43 (2): 150–3. doi: 10.1097/AAP.0000000000000726.
4. The Association of Anaesthetists of Great Britain & Ireland. Guidelines for the Management of Severe Local Anaesthetic Toxicity. Available at: http://aagbi.org/sites/default/files/la_toxicity_2010_0.pdf. doi: 10.21466/g.MOSLAT2.2010
5. Mellin-Olsen, J., Staender, S., Whitaker, D. K., Smith, A. F. The Helsinki Declaration on Patient Safety in Anaesthesiology. *European Journal of Anaesthesiology*. 2010; 27 (7): 592–7. doi:10.1097/eja.0b013e32833b1adf.
6. International classification of diseases, injuries and conditions affecting the health of 10-th revision (ICD-10) (World Health Organization, 1994). Available at: <https://mkb-10.com/> (access 18.05.2020). (In Russian)
7. Nomenclature of medical services (Ministry of health and social development of the Russian Federation, 2011). Available at: <https://www.rosminzdrav.ru/documents/6975-prikaz-minzdravotsrazvitiya-rossii-1664n-ot-27dekabrya-2011-g> (access 18.05.2020). (In Russian)
8. Di Gregorio G., Neal J.M., Rosenquist R.W., Weinberg G.L. Clinical presentation of local anesthetic systemic toxicity: a review of published cases, 1979 to 2009. *Reg. Anesth. Pain Med.* 2010; 35 (2): 181–7. doi: 10.1097/aap.0b013e3181d2310b
9. Ruan W., French D., Wong A., Drasner K., Wu A.H.B A mixed (long and mediumchain) triglyceride lipid emulsion extracts local anesthetic from human serum in vitro more effectively than a longchain emulsion. *Anesthesiology*. 2012; 116 (2): 334–9. doi: 10.1097/ALN.0b013e318242a5f1.
10. Weinberg G.L. Lipid emulsion infusion: resuscitation for local anesthetic and other drug overdose. *Anesthesiology*. 2012; 117 (1): 180–7. doi: 10.1097/ALN.0b013e31825ad8de.
11. Neal J.M., Barrington M.J., Fettiplace M.R., Gitman M., Memsoudis S.G. et al. The Third American society of regional anesthesia and pain medicine practice advisory on local anesthetic systemic toxicity: executive summary 2017. *Reg. Anesth. Pain Med.* 2018; 43 (2): 113–23. doi: 10.1097/AAP.0000000000000720.
12. Abrahams M.S., Aziz M.F., Fu R.F., Horn J.L. Ultrasound guidance compared with electrical neurostimulation for peripheral nerve block: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Br. J. Anaesth.* 2009; 102 (3): 408–17. doi: 10.1093/bja/aen384.
13. Barrington M.J., Kluger R. Ultrasound guidance reduces the risk of local anesthetic systemic toxicity following peripheral nerve blockade. *Reg. Anesth. Pain Med.* 2013; 38 (4): 289–99. doi: 10.1097/AAP.0b013e318292669b.
14. Fettiplace M.R., McCabe D.J. Lipid emulsion improves survival in animal models of local anesthetic toxicity: a meta-analysis. *Clin. Toxicol. (Phila)*. 2017; 55 (7): 617–23. doi: 10.1080/15563650.2017.1288911.
15. Hoegberg L.C., Bania T.C., Lavergne V. et al Systematic review of the effect of intravenous lipid emulsion therapy for local anesthetic toxicity. *Clin. Toxicol. (Phila)*. 2016; 54 (3): 167–93. doi: 10.3109/15563650.2015.1121270.
16. Wang Q.-G., Wu C., Xia Y. et al. Epinephrine Deteriorates Pulmonary Gas Exchange in a Rat Model of Bupivacaine-Induced Cardiotoxicity: A Threshold Dose of Epinephrine. *Reg. Anesth. Pain Med.* 2017; 42 (3): 342–50. doi: 10.1097/AAP.0000000000000541.
17. Di Gregorio G., Schwartz D., Ripper R. et al. Lipid emulsion is superior to vasopressin in a rodent model of resuscitation from toxin-induced cardiac arrest. *Crit. Care Med.* 2009; 37 (3): 993–9. doi: 10.1097/CCM.0b013e3181961a12.

Поступила 18.05.2020
Принята к печати 31.05.2020