



## **Содержание:**

1. Введение.
2. Диагностика.
3. Лечение.
4. Интенсивная терапия жировой эмульсией.
5. Реабилитация.
6. Профилактика.
7. Протокол интенсивной терапии системной токсичности местными анестетиками
8. Список литературы.

## Введение

Системная токсичность местных анестетиков 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. Развитие системной токсичности местными анестетиками может быстро приводить к тяжелой 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 .

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.

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.

Системная токсичность местных анестетиков 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 тяжелую депрессию миокарда. Кроме того, местные анестетики ингибируют почти все компоненты окислительного фосфорилирования в митохондриях, подавляя синтез аденозинтрифосфата.

### Диагностика.

Системная токсичность местным анестетиком может проявляться нейротоксическим или кардиотоксическим действием, или же их сочетанием. 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. При средней степени тяжести отмечается 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. 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 (табл.2). 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.

#### Симптомы системной токсичности местных анестетиков

- Нейротоксическое действие: 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.
- Кардиотоксическое действие: 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 асистолию); сердечно-сосудистый коллапс, связанный со снижением сократимости миокарда.

#### Сроки развития системной токсичности местных анестетиков

##### Сроки развития системной токсичности местных анестетиков

- < 60 сек - внутрисосудистое введение местного анестетика
- 1-5 мин – частичное внутрисосудистое введение местного анестетика
- 15 мин - введение потенциально токсической дозы местного анестетика для периферической регионарной анестезии (максимальной разовой дозы)

! Пациенты, получившие потенциально токсическую дозу местного анестетика, должны находиться под наблюдением не менее 30 минут для оценки признаков развития системной токсичности

## Лечение.

### 1 Неотложные мероприятия

При развитии первых признаков системной токсичности необходимо прекратить введение местных анестетиков.

Терапия системной токсичности местными анестетиками зависит от ее интенсивности. Последовательность действий начинается с общепринятых рекомендаций по интенсивной терапии критических состояний. Обеспечивают проходимость верхних дыхательных путей, подачу 100 % кислорода и адекватную вентиляцию легких, поскольку судорожный порог снижается на фоне метаболического ацидоза и увеличенного рСО<sub>2</sub>; кроме того, ацидоз усиливает кардиотоксический эффект местных анестетиков.

#### Противосудорожная терапия

При возникновении судорог препаратами выбора являются бензодиазепины. Использование пропофола или натрия тиопентала, обладающих кардиодепрессивным эффектом, может потенцировать токсические эффекты, и рекомендуется только в случае недоступности бензодиазепинов. При неэффективности – мышечные релаксанты и интубация трахеи.

Быстрое купирование судорог помогает предотвратить развитие ацидоза и гипоксии, которые могут усугубить кардиотоксичность анестетика. При развитии гипотензии – расширение объема инфузионной терапии, при неэффективности – предпочтительна инфузия адреналина для достижения целевого уровня артериального давления.

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

#### Особенности интенсивной терапии при системной токсичности местными анестетиками

Поддержку гемодинамики нужно проводить низкими дозами адреналина в/в; болюс адреналина должен быть ограничен 5-10 мкг/кг чтоб избежать желудочковой тахикардии и фибрилляции.

Электроимпульсную терапию проводят при фибрилляции.

Следует ИЗБЕГАТЬ использования вазопрессина, блокаторов кальциевых каналов, бета-блокаторов или лидокаина.

Следует помнить, что при остановке сердечной деятельности, вызванной токсическими проявлениями бупивакаина, реанимационные мероприятия необходимо проводить не менее 60 мин.

## **Интенсивная терапия жировой эмульсией**

Согласно новых рекомендаций Европейского совета по реанимации для увеличения эффективности реанимационных мероприятий следует использовать жировую эмульсию, причем пропофол нельзя рассматривать в качестве замены жировой эмульсии.

Существуют два основных механизма «липидного спасения»:

1. «Липидное вымывание» – местный анестетик плазмы крови связывается с липидом, в результате чего концентрация свободного местного анестетика 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.
2. Липид как энергетический субстрат для митохондрий сердца. Жировая эмульсия устраняет вызванное токсическим действием местного анестетика торможение транспорта жирных кислот в митохондриях, способствуя восстановлению синтеза АТФ.

Применение жировой эмульсии при интенсивной терапии системной токсичности местными анестетиками

Для интенсивной терапии используют 20% раствор жировой эмульсии. Максимальная рекомендуемая доза 20 % липидной эмульсии - 10 мл/кг.

Особенности применения пропофола при системной токсичности местными анестетиками

Пропофол нельзя рассматривать в качестве замены жировой эмульсии, поскольку 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.

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

Сроки начала инфузии липидов является 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, судорогах, быстром прогрессировании симптомов.

Сроки начала терапии жировой эмульсией

При прогрессировании симптоматики и отсутствии реакции на стандартную терапию, целесообразно не дожидаясь остановки кровообращения начать терапию жировой эмульсией.

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

### **Реабилитация**

Проводится по общим принципам послеоперационной реабилитации в зависимости от нозологии и вида оперативного вмешательства.

Местный анестетик может долго выходить из тканевых депо, описаны рецидивы токсических реакций, поэтому необходимо наблюдение в течение как минимум 12 часов

Длительность периода наблюдения после выявления признаков системной токсичности местными анестетиками

После выявления любых признаков системной токсичности местными анестетиками необходим пролонгированный мониторинг (не менее 12 часов), поскольку угнетение сердечно-сосудистой системы, обусловленное местным анестетиком, может сохраняться и рецидивировать после лечения.

## Профилактика

В настоящее время абсолютно надежного 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 общую дозу 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 следующем порядке: внутривенная блокада > межреберная блокада > эпидуральная анестезия > блокада периферических нервных сплетений и стволов > инфильтрационная анестезия.

### Способы профилактики токсического действия местных анестетиков

#### Способы профилактики токсического действия местных анестетиков

- Использование ультразвуковой навигации регионарной анестезии, снижающей вероятность внутривенного введения анестетика.
- Введение анестетика маленькими дозами по 3-5 мл и остановкой на 15-30 сек с этапной оценкой наличия признаков системной токсичности.
- Обязательное выполнение аспирационных проб на всех этапах манипуляции.
- Обязательное соблюдение диапазона рекомендуемых доз местного анестетика.
- При необходимости введения максимальной дозы местного анестетика в обильно васкуляризированные области рекомендуется использовать препараты с низким кардиотоксическим эффектом (лидокаин, ропивакаин, левобупивакаин).
- Использование специальных игл для регионарной анестезии, обеспечивающих введение местного анестетика по методике «неподвижной иглы».

Факторы, которые могут увеличить вероятность системной токсичности местными анестетиками, включают: пожилой возраст; сердечную недостаточность; ишемическую болезнь сердца; метаболические (т. е. митохондриальные) заболевания; заболевание печени; низкая концентрация 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 также более склонны к «накоплению» анестетика (приводящей к повышению концентрации местного анестетика в ткани) из-за замедленного кровообращения.

#### Условия выполнения регионарной анестезии

- Любая регионарная анестезия должна быть выполнена в условиях, предусматривающих наличие препаратов и оборудования для сердечно-легочной реанимации.
- Проведение регионарной анестезии должно проводиться только при обеспечении сосудистого доступа периферическим венозным катетером для внутривенного введения препаратов

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 мг	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-паховые и подвздошно-подчревные блокады 1,25 мг/кг с одной стороны.			
Максимальная дозировка в сутки	2000		800		400		400			

## 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

При признаках токсичности:

- Прекратите введение местного анестетика! • Позовите помощь.
- Обеспечивайте проходимость дыхательных путей, если необходимо, интубируйте пациента.
  - Обеспечьте 100% кислород и адекватную вентиляцию легких
  - Проверьте и обеспечьте внутривенный доступ.
- Устраните судорожную активность путем введения бензодиазепинов (мидазолам 0,05-0,1 мг/кг); тиопентал натрия или пропофол использовать только в случае недоступности бензодиазепинов.

### 3. Интенсивная терапия

#### При остановке кровообращения

Начните СЛР 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 СЛР во время введения эмульсии.

Помните: при остановке кровообращения вследствие токсичности.

МА восстановление сердечной деятельности может занять более одного часа!

#### Нет признаков остановки кровообращения

Проводите стандартные мероприятия, направленные на устранение: гипотензии, брадикардии, тахиаритмии, судорог.

**РАССМОТРИТЕ НЕОБХОДИМОСТЬ ВВЕДЕНИЯ ЖИРОВОЙ ЭМУЛЬСИИ**

#### Протокол введения 20% жировой эмульсии («липидное спасение»)

Ввести в/в болюс в дозе 1,5 мл/кг в течение 1 минуты ( $\approx 100$  мл).

Далее непрерывная инфузия эмульсии в дозе 0,25 мл/кг/мин ( $\approx 20$  мл/мин).

Повторить начальный болюс по 100 мл в/в дважды с интервалом 5 мин при отсутствии восстановления сердечной деятельности.

Удвоить скорость инфузии до 0,5 мл/кг/мин, если артериальное давление остается низким.

Продолжать непрерывную внутривенную инфузию липидной эмульсии до полной стабилизации гемодинамики и в течение 10 минут после достижения стабильности кровообращения.

Максимальная рекомендуемая доза 20 % липидной эмульсии - 10 мл/кг.

Пропофол не может заменить 20% жировую эмульсию!

Поддержку гемодинамики проводите низкими дозами адреналина в/в; болюс адреналина должен быть ограничен 5-10 мкг/кг

Электроимпульсную терапию проводите только при фибрилляции.

**ИЗБЕГАЙТЕ** использования вазопрессина, блокаторов кальциевых каналов, бета-блокаторов.

Лидокаин не должен использоваться в качестве антиаритмического препарата!

### Список литературы

1. Dillane D., Finucane B. T. Local Anesthetic systemic toxicity. Canadian Journal of Anesthesia. 2010, 57: 368-80.
2. Neal J.M., Bernards C.M., Butterworth J.F. et al. ASRA practice advisory on local anesthetic systemic toxicity. Regional Anesth. Pain Med. 2010, 35(2): 152-61.
3. Neal J.N. Mulroy M.F., Weinberg G.L. American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine Checklist for treatment of Local Anesthetic Systemic Toxicity: 2012 Version. // Reg Anesth Pain Med. 2012, 37(1): 16-8.
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](http://aagbi.org/sites/default/files/la_toxicity_2010_0.pdf)
5. Mellin-Olsen J., Staender S., Whitaker D.K., Smith A.F. The Helsinki Declaration on Patient Safety in Anaesthesiology. Eur J Anaesthesiol. 2010, 27(7): 592-97.
6. Международная классификация болезней, травм и состояний, влияющих на здоровье 10-го пересмотра (МКБ-10) (Всемирная Организация Здравоохранения, 1994). Available at: <http://www.mkb10.ru/>
7. Номенклатура медицинских услуг (Министерство здравоохранения и социального развития Российской Федерации, 2011г.). Available at: <https://www.rosminzdrav.ru/documents/6975-prikaz-minzdravsotsrazvitiya-rossii-1664n-ot-27-dekabrya-2011-g>