

УДК 615.216.2: [615.032/.036+615.065]

Р. Р. Османов¹, О. С. Рябинская¹, Б. А. Кабаков¹, О. В. Кузьменко²¹ ГУ «Институт общей и неотложной хирургии имени В. Т. Зайцева», Харьков² Национальный медицинский университет имени А. А. Богомольца, Киев

К ВОПРОСУ О РАСТВОРАХ ДЛЯ ТУМЕСЦЕНТНОЙ АНЕСТЕЗИИ

Кратко описана эволюция растворов для тумесцентной анестезии. Обсуждаются факторы, влияющие на безопасность введения этих растворов.

■

Ключевые слова: тумесцентная анестезия, лидокаин, артикаин.

Тумесцентная анестезия (ТА) — техника местной анестезии, которая заключается в введении больших объемов раствора с низкой концентрацией местного анестетика (МА) и адреналина. Ее основные преимущества — адекватная анестезия и значительное уменьшение объема интра- и постоперационной кровопотери, что сильно упрощает хирургические манипуляции, облегчая рассечение тканей. Эту технику можно использовать для анестезии весьма обширных зон при условии ограниченной системной абсорбции МА, что достигается местной вазоконстрикцией под влиянием адреналина [4].

Большим прогрессом стало введение ТА в клиническую практику амбулаторной хирургии, в частности, для минимально инвазивных хирургических вмешательств в дерматологии, флебологии, эстетической и пластической хирургии [6]. Изначально ТА применяли при выполнении липосакции в описанных Кляйном больших объемах [3]. Первой основой раствора для ТА был лидокаин (раствор Кляйна), затем — прилокаин (раствор Сатлера [5]). Раствор Сатлера позволил снизить риск от применения ТА (системная токсичность лидокаина и его основного метаболита — ксилитина). Кардиотоксичность лидокаина и его метаболитов, включая летальные случаи, описана неоднократно [9]. Менее токсичный прилокаин вызывал клинически значимую метгемоглобинемию в дозах, превышающих 7 мг/кг. Предполагается,

метгемоглобинемию вызывает метаболитом прилокаина — ортотолуидином, который, вероятно, является канцерогеном для человека [8].

Есть данные, что не только количество и концентрация МА влияют на его токсичность, но и скорость введения [8, 9]. Безопасность ТА при липосакции хорошо известна [25]. Максимальная безопасная доза лидокаина составляет около 55 мг/кг, при условии использования разбавленного раствора [3]. Токсичность лидокаина прямо коррелирует с его уровнем в плазме. Неспецифические симптомы проявляются при концентрациях 3,0 и 6,0 мкг/мл. Объективные признаки могут возникнуть при использовании доз 5,0—9,0 мкг/мл.

В результате собственного исследования Кляйн определил суммарную безопасную дозу лидокаина — 35 мг/кг при медленной инфильтрации 900 мг лидокаина в 0,1 % растворе в течение 45 мин. Уровни МА в плазме были ниже 0,1 мкг/мл на 5-й и 15-й минуте. Последующие уровни, через каждые 30 мин в течение 7 ч, были ниже 0,5 мкг/мл [8]. Остад [3] описал нетоксичные уровни лидокаина при дозах до 55 мг/кг. При этом инфузионные помпы работали со скоростью 150 мл/мин, но фактическое время инфильтрации составляло 90—120 мин, что соответствовало примерно 25—35 мг/мин. Таким образом, показатели инфильтрации (мг/мл) были гораздо ниже, чем установки насоса 150 мл/мин. Уровень МА в плазме достигал своего пика через 4—8 ч, что было несколько быстрее, чем в других

Османов Рустем Рамзійович, ст. наук. співр.
61103, м. Харків, в'їзд Балакірева, 1

© Р. Р. Османов, О. С. Рябінська, Б. О. Кабаков, О. В. Кузьменко, 2016

исследованиях [8, 17]. Остат не выявил линейной зависимости между общей дозой лидокаина и его пиковой концентрацией в плазме. Исследователи пояснили это тем, что «неравный объем распределения лидокаина в подкожной клетчатке каждого пациента стал причиной потенциальных отличий в скорости абсорбции у каждой особи». Таким образом, авторы продемонстрировали, что лидокаин в концентрациях 0,05—0,1 % можно вводить медленно или быстро без угрозы достижения токсического уровня в плазме крови. Следовательно, эпинефрин-индуцированная вазоконстрикция достаточно эффективна для предотвращения быстрой абсорбции лидокаина во время инфузии. Скорость инфузии определяется не параметрами помпы, которые изменяются с сопротивлением ткани и системы введения, а общим количеством введенных миллиграмм в течение единицы времени. Авторы пришли к выводу, что безопасно вводить раствор со скоростью до 200 мг/мин, используя спинальные иглы 25G и 20G или инфузионные канюли 14G [2].

Местные анестетики амидного типа, такие как лидокаин и прилокаин, а также их основные метаболиты, метаболизируются в микросомах печени цитохромом P450. Особенности кинетики этого фермента и высокие концентрации МА могут вызвать накопление прилокаина или лидокаина и особенно их метаболитов, повышая вероятность токсических реакций. Элиминация МА и их метаболитов снижается, и пиковые уровни в плазме наблюдаются через 6—10 ч после инфильтрации из-за медленной системной резорбции и накопления веществ в плазме [15]. Пиковые уровни метгемоглобина в плазме наблюдаются через 14—18 ч после инфильтрации прилокаином. Препараты, ингибирующие цитохром P450 или конкурирующие с белками плазмы, могут замедлить элиминацию МА, тем самым повысив их токсичность [25]. Были попытки уменьшить токсичность лидокаина и прилокаина путем смешивания их с ропивакаином или бупивакаином. Однако использование ропивакаина и бупивакаина в высоких дозах,

необходимых для ТА, противопоказано из-за их высокой токсичности [6]. Кроме того, токсичности двух смешанных амидных МА не являются независимыми и не уменьшают друг друга, но могут потенцироваться [18]. Следовательно, такая смесь не рекомендуется. Сложившаяся ситуация привела к поиску альтернативных МА для изготовления растворов для ТА.

Первым МА был кокаин, его стали применять в клинике в 1886 г. В 1904 г. стали использовать новокаин (прокаин). В результате поисков менее аллергогенных соединений с более быстрым началом действия в 1943 г. был синтезирован амидный МА — лидокаин, который пополнил клинический арсенал в 1949 г. С тех пор синтезировано и введено в практику много других амидных МА (например, мепивакаин, прилокаин, бупивакаин, этидокаин и ропивакаин). К этой же группе принадлежит артикаин [23].

Первоначально артикаин был синтезирован под названием «картикаин» в 1969 г. и был внедрен в немецкую клиническую практику в 1976 г. [14]. Его название было изменено в 1984 г, после того как было налажено его производство в Канаде [11]. Позднее его применение было одобрено в Великобритании (1998), США (2000) и Австралии (2005) [13, 14]. В настоящее время артикаин доступен в виде 4 % раствора, содержащего 1 : 100 000 или 1 : 200 000 адреналина. Препарат преимущественно используют в стоматологической практике. Ему присущи высокий обезболивающий эффект и низкая токсичность (таблица) [19]. Он мощнее лидокаина и прилокаина и менее токсичен, чем ропивакаин, бупивакаин, лидокаин, мепивакаин и прилокаин [20].

Артикаин является уникальным амидным МА, поскольку содержит тиофеновое, а не бензольное кольцо. Тиофеновое кольцо обеспечивает большую растворимость в липидах и анальгезию, так как большая часть введенной дозы проникает к точке приложения [1, 16]. Это единственный амидный анестетик, содержащий эфирную группу, что

Т а б л и ц а
Сила, длительность и относительная токсичность местных анестетиков

Местный анестетик	Относительная сила	Длительность	Относительная токсичность	LD ₅₀ для мышей, мг/кг
Прокаин	1	<1	1	56
Лидокаин	4	<2	2	28
Мепивакаин	4	<3	2,2	42
Прилокаин	4	<3	1,8	50
Артикаин	5	<2	1,5	41
Бупивакаин	16	<5	8	8
Ропивакаин	16	<6	7	11

позволяет ему гидролизироваться неспецифическими эстеразами [7, 19]. Благодаря этому лишь 10 % артикаина подвергается биотрансформации в печени [19]. Неспецифические эстеразы в тканях и крови инактивируют 90 % артикаина, гидролизировав его в артикаиновые кислоты, поэтому период полувыведения препарата из плазмы составляет лишь 20 мин. Основной метаболит — артикаиновая кислота — фармакологически и биологически инертное вещество, то есть нетоксичное. Артикаиновая кислота выделяется почками [26]. Биологическая доступность артикаина и артикаиновой кислоты в сыворотке крови очень низкая [21]. Токсические реакции после использования артикаина даже в высоких дозах менее вероятны, чем при использовании других местных анестетиков. Артикаин и артикаиновая кислота демонстрируют линейный рост и снижение их уровня в плазме крови даже после многократных инъекций. В отличие от других МА, изменять дозу у пожилых пациентов при использовании артикаина не нужно [22]. Артикаин является одним из самых безопасных местных анестетиков из-за быстрого метаболизма в неактивный метаболит [19, 27].

Хотя аллергия на собственно МА маловероятна, аллергическая реакция может возникнуть на один из компонентов раствора. До середины 1980-х метилпарабен был наиболее частой причиной аллергических реакций на МА. Пока FDA не запретила их добавление в растворы, парабены входили в состав заводских растворов МА в качестве бактериостатических агентов для сохранения стерильности раствора. Поскольку большинство современных ампул МА являются предметами одноразового использования, отпала необходимость в добавлении парабенов. Тем не менее некоторые производители добавляют метилпарабен в многодозовые флаконы МА, о чем следует помнить при их использовании [12].

Другим алергогенным компонентом является антиоксидант натрия(мета)бисульфит, который присутствует в каждом стоматологическом картридже с МА, содержащим вазопрессоры (например, адреналин). Все пациенты с аллергической астмой должны рассматриваться как лица с потенциальной аллергией на бисульфиты. Последние содержатся во многих пищевых продуктах и напитках, в том числе в сухофруктах, сырах, вине [12]. Практически все растворы адреналина содержат бисульфиты (в Украине — все). Однако согласно одобренной FDA инструкции к раствору адреналина в США «адреналин содержит бисульфит натрия, этот сульфит у некоторых людей с повышенной чувствительностью может вызвать жизнеугрожающие аллергические реакции, включая анафилактические и астматические. Аллергическая чувствительность к сульфитам в общей популяции неизвестна, но, предположительно, мала. У лиц с астмой чаще наблюдается чувстви-

тельность к сульфитам по сравнению с не болеющими астмой. Адреналин является препаратом первой линии в лечении серьезных аллергических реакций и других жизнеугрожающих состояний, несмотря на то, что содержит бисульфит, способный вызывать аллергические реакции у некоторых чувствительных к нему лиц. В некоторых ситуациях альтернативы адреналину может не быть. Наличие сульфита в адреналине ни в коем случае не должно мешать введению адреналина для лечения тяжелых аллергических реакций или других неотложных состояний» (*Пер. авт.*). Теоретически, концентрация сульфитов в растворе адреналина мала, и противоаллергический эффект адреналина должен перевесить проаллергический эффект сульфитов у чувствительных к ним лиц. Противоположная ситуация чрезвычайно редка, если существует вообще, что можно объяснить чрезвычайно редкими упоминаниями этой проблемы, даже с теоретической точки зрения, в зарубежной литературе. Впрочем, в США выпустили не содержащий сульфитов раствор адреналина [10].

Стоит оговориться, что аллергии именно на адреналин не бывает. Если расспросить пациента, который заявляет о наличии у него такой аллергии, то выяснится, что его жалобы (тахикардия, нервозность, потливость, усиленное сердцебиение) — это эффекты циркулирующих в крови катехоламинов [12].

При использовании флаконов и стоматологических картриджей МА необходимо проткнуть резиновую пробку для набора препарата в шприц. Пробка может содержать латекс, который может попасть в раствор и спровоцировать аллергию при введении препарата. Это было подтверждено в эксперименте, однако до сих пор не задокументировано ни одного подобного случая в клинической практике [12].

Иммуногенный потенциал артикаина очень низок. Хотя в молекуле артикаина есть сера, она является неотъемлемой частью тиофенового кольца и не может действовать в качестве алергена. Артикаин можно безопасно вводить пациентам с аллергией на серу. С начала его применения в 1975 г. и до 2003 г. не зарегистрировано ни одного случая аллергии на чистый артикаин [13].

Важно отметить, что нет сообщений об остановке сердца при применении артикаина в отличие от других местных анестетиков, таких как бупивакаин, лидокаин или ропивакаин [24].

Максимальная рекомендованная доза составляет 35 мг/кг массы тела [6].

Приведенные факты свидетельствуют о том, что ТА растворами на основе артикаина безопаснее по сравнению с лидокаиновыми или прилокаиновыми, но так же эффективна. Артикаин следует рассматривать в качестве идеального местного анестетика для ТА. Необходимо изучить его в качестве препарата выбора для ТА в будущем.

Литература

1. Becker D. E., Reed K. L. Essentials of local anesthetic pharmacology // *Anesth. Prog.* — 2006. — N 53. — P. 98—109.
2. Butterwick K. J., Goldman M. P. Safety of lidocaine during tumescent anesthesia for liposuction // *Liposuction Principles and Practice.* — Springer, 2016. — Ch. 12.
3. Danford N. The genetic toxicology of ortho-toluidine // *Mutation Research.* — 1991. — N 3. — P. 207—236.
4. Davila P., Garcia-Doval I. Tumescent anesthesia in dermatologic surgery // *Actas Dermosifiliogr.* — 2012. — Vol. 103 (4). — P. 285—287.
5. Fatemi A. Liposuction in TLA — ein risikofreies verfahren? // *Hauptsache Haut.* — 2000. — N 4. — S. 42—43.
6. Fatemi A. Tumescent local anesthesia with articaine // *Liposuction Principles and Practice.* — Springer, 2016. — Ch. 13.
7. Johansen O. Comparison of articaine and lidocaine used as dental local anesthetics: Project Thesis: Section of Dental Pharmacology and Pharmacotherapy / Institute of Clinical Dentistry, Faculty of Dentistry University of Oslo. — Oslo. — 2004. — 25 p.
8. Klein J. A. The tumescent technique for liposuction surgery // *Am. J. Cosm. Surg.* — 1987. — N 4. — P. 263—267.
9. Klein J. A. Tumescent technique for regional anesthesia permits lidocaine doses of 35 mg/kg for liposuction surgery // *J. Dermatol. Surg. Oncol.* — 1990. — N 16. — P. 248—263.
10. Kounis N. G., Soufras G. D., Davlouros P. et al. Combined etiology of anaphylactic cardiogenic shock: amiodarone, epinephrine, cardioverter defibrillator, left ventricular assist devices and the Kounis syndrome // *Ann. Card. Anaesth.* — 2015. — N 18 (2). — P. 261—264.
11. Malamed S. F. Handbook of local anesthesia. — 5th ed. — St. Louis: Mosby, 2004. — P. 71.
12. Malamed S. F. Allergy and toxic reactions to local anesthetics // *Dent. Today.* — 2003. — N 22 (4). — P. 114—116, 118—121.
13. Malamed S. F., Gagnon S., Leblanc D. Articaine hydrochloride: a study of the safety of a new amide local anesthetic // *J. Am. Dent. Assoc.* — 2001. — N 132. — P. 177—185.
14. Malamed S. F., Gagnon S., Leblanc D. Efficacy of articaine: a new amide local anesthetic // *J. Am. Dent. Assoc.* — 2000. — N 131. — P. 635—642.
15. McCaughey W. Adverse effects of local anesthetics // *Drug Safety.* — 1992. — N 3. — P. 178—189.
16. McLure H. A., Rubin A. P. Review of local anaesthetic agents // *Minerva Anesthesiol.* — 2005. — N 71. — P. 59—74.
17. Moller R., Covino B. G. Cardiac electrophysiologic properties of bupivacaine and lidocaine compared with those of ropivacaine // *Anesthesiol.* — 1990. — N 2. — P. 322—329.
18. Oertel R., Ebert U., Rahn R., Kirch W. The effect of age on pharmacokinetics of the local anesthetic drug articaine // *Reg. Anesth. Pain Med.* — 1999. — N 6. — P. 524—528.
19. Oertel R., Rahn R., Kirch W. Clinical pharmacokinetics of articaine // *Clin. Pharmacokinet.* — 1997. — N 33. — P. 417—425.
20. Rahn R., Oertel R. Pharmacokinetics of articaine following submucosal injection // *Deutsches Zahnärzteblatt.* — 2000. — N 7. — S. 109—114.
21. Rao R. B., Ely S. F., Hoffmann R. S. Deaths related to liposuction // *N. Eng. J. Med.* — 1999. — N 19. — P. 1471—1475.
22. Sattler G., Rappich S., Hagedorn M. Tumeszenz-Lokalanästhesie. Untersuchung zur pharmakokinetik von prilocain // *Z. Hautkr.* — 1997. — N 72. — S. 522—525.
23. Snoeck M. Articaine: a review of its use for local and regional anesthesia // *Local Reg. Anesth.* — 2012. — N 5. — P. 23—33.
24. Szabo A. Cardiac electrophysiological effects of local anesthetics: PhD thesis: University of Debercen, Doctoral School of Clinical Medicine. — Deberken, 2010. — 33 p.
25. Tucker G. T. Local anesthetic drugs — mode of action and pharmacokinetics // *Anaesthesia.* — 1990. — N 38. — P. 983—1010.
26. Vree T. B., Gielen M. J. Clinical pharmacology and the use of articaine for local and regional anaesthesia // *Best Pract. Res. Clin. Anaesthesiol.* — 2005. — N 19. — P. 293—308.
27. Yapp K. E., Hopcraft M. S., Parashos P. Articaine: a review of the literature // *Br. Dent. J.* — 2011. — N 210 (7). — P. 323—329.

Р. Р. Османов¹, О. С. Рябінська¹, Б. О. Кабаков¹, О. В. Кузьменко²

¹ ДУ «Інститут загальної та невідкладної хірургії імені В. Т. Зайцева», Харків

² Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, Київ

ДО ПИТАННЯ ПРО РОЗЧИНИ ДЛЯ ТУМЕСЦЕНТНОЇ АНЕСТЕЗІЇ

Коротко описано еволюцію розчинів для тумесцентної анестезії. Обговорюються чинники, які впливають на безпечність введення цих розчинів.

Ключові слова: тумесцентна анестезія, лідокаїн, артикаїн.

R. R. Osmanov¹, O. S. Riabinska¹, B. O. Kabakov¹, O. V. Kuzmenko²

¹ SI «V. T. Zaitsev Institute of General and Emergency Surgery of NAMS of Ukraine», Kharkiv

² O. O. Bogomolets National Medical University, Kyiv

TUMESCENT ANESTHESIA SOLUTIONS OVERVIEW

This article briefly describes the evolution of tumescent anesthesia solutions. The factors that could affect their safety use has been discussed.

Key words: tumescent anesthesia, lidocaine, articaine.