

Коломаченко В.І.¹, Фесенко В.С.²¹ Харківська медична академія післядипломної освіти, м. Харків, Україна² Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів, Україна

Двадцять років «срібної кулі» проти інтоксикації місцевими анестетиками

Резюме. Місцеві анестетики (МА), як і всі інші ліки, можуть спричинити небажані явища. На відміну від край рідкісних (приблизно 1 : 1 000 000) алергічних реакцій на МА інтоксикація місцевими анестетиками (ІМА) є значно більш вірогідною (інцидентність приблизно 1 : 1000), особливо з відносно високими дозами, вживаними для епідуральних або великих блоkad нервів. Лікування тяжкої ІМА від сучасних анестетиків потужної та довготривалої дії (наприклад, бупівакаїну) було дуже складним і майже безнадійним до успішного «ліпідного порятунку» доволі високими внутрішньовенними дозами ліпідної емульсії у щурів у 1998 році, потім у пацієнтів у 2006 році. Цей революційний метод (20% ліпідна емульсія болюсом 100 мл упродовж 2–3 хвилин, потім інфузією 200–250 мл упродовж 15–20 хвилин, якщо не відновиться стабільність гемодинаміки — розглянути повторний болюс чи пришвидшення інфузії), образно названий «срібною кулею» проти ІМА, спершу рекомендувався лише як засіб відчаю у випадку безуспішної реанімації. Однак рекомендації Американського товариства регіональної анестезії 2010, 2012 і 2017 років послідовно ставали все менш консервативними, і зараз «ліпідний порятунок» рекомендований за перших ознак серйозної ІМА, одразу після забезпечення прохідності дихальних шляхів. Висновок: один літр 20% ліпідної емульсії має бути наявний на кожному робочому місці, де виконують епідуральну анестезію або великі блокади нервів високими дозами МА.

Ключові слова: анестетики місцеві; системна токсичність; ліпідні емульсії; огляд

Небажані реакції на ліки

Усі ліки можуть мати ненавмисні побічні ефекти, а ті з них, що є шкідливими, називаються небажаними реакціями на ліки. За визначенням Європейського агентства з ліків (European Medicines Agency), небажаною реакцією на медикамент (adverse drug reaction) є «шкідлива і ненавмисна відповідь на медикаментозний препарат» [1]. У США з 1990 по 2016 рік зареєстровані 123 603 смерті від шкідливих ефектів лікування, лише в 2016 році їх було 5180 (1,15 на 100 000 населення) [2]. Скільки їх трапляється в Україні — можна лише здогадуватись.

Небажані реакції на ліки можуть траплятися у 15–25 % пацієнтів [3] і поділяються на передбачувані (тип А), що можуть статися у будь-кого, і непередбачувані (тип В), що можуть статися в особливо чутливих осіб (табл. 1). Передбачувані реакції

(побічні ефекти, передозування, взаємодія ліків) є найбільш поширеними і зазвичай залежать від дози та відомих фармакологічних ефектів препарату; непередбачувані трапляються значно рідше і загалом не пов'язані з фармакологічними ефектами препарату [3].

Алергічні реакції на місцеві анестетики

Анестезіолог, побачивши неочікувану реакцію, передусім може подумати про алергію, бо у періоді операційного періоду у пацієнтів виникають реакції на різні потенційні алергени: анестетики, антисептики, барвники, контрасти, латекс, антибіотики [4]. І дійсно, більшість анестезіологів упродовж своєї кар'єри зустрічають щонайменше один випадок анафілаксії [4].

© «Медицина невідкладних станів» / «Медицина неотложных состояний» / «Emergency Medicine» («Medicina неотложных состояний»), 2019

© Видавець Заславський О.Ю. / Издатель Заславский А.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2019

Для кореспонденції: Коломаченко Віталій Іванович, кандидат медичних наук, доцент кафедри травматології, анестезіології та військової хірургії, Харківська медична академія післядипломної освіти, вул. Амосова, 58, м. Харків, 61176, Україна; e-mail: kolomach@ukr.net; контактний тел.: +38 (050) 844 08 88.

For correspondence: Vitalii Kolomachenko, Candidate of Medical Sciences, Assistant Professor of the Department of traumatology, anesthesiology and military surgery Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Amosova st., 58, Kharkiv, 61176, Ukraine; e-mail: kolomach@ukr.net; contact phone: +38 (050) 844 08 88.

У клініці Бірмінгема (Велика Британія), що приймає для обстеження пацієнтів із підозрою на періопераційні реакції гіперчутливості, за сім років підтверджені 173 реакції, опосередковані імуноглобуліном E [5]: перше місце (65 пацієнтів) посіли міорелаксанти (найчастіше атракурій, рокуроній, сукцинілхолін), друге (54 пацієнти) — антибіотики (найчастіше пеніцилін), третє (15 пацієнтів) — хлоргексидин, четверте (12 пацієнтів) — синій патентований V (барвник, зареєстрований як харчова добавка E131 і додаваний до лікеру «Кюрасао»), п'яте (10 пацієнтів) — латекс, лише наприкінці списку (по 3 пацієнти) — гелофузин, опіюїди (2 реакції на фентаніл і 1 на морфін) і місцеві анестетики (2 реакції на лідокаїн і 1 на бупівакаїн). Кожен наш анестезіолог уводив сукцинілхолін (дитилін) сотні, а то й тисячі разів — багато алергічних реакцій ми бачимо? А ймовірність реакцій на місцеві анестетики ще нижча.

У тій самій Великій Британії під час національного проекту дослідження тяжкої періопераційної алергії (NAP6) по всіх лікарнях упродовж одного року виявлено 266 випадків загрозової для життя (3–5-й ступінь) анафілаксії, ризик якої становив близько 1 : 10 000 анестезій [6]: перше місце (94 пацієнти) посіли антибіотики (18 пацієнтів зреагували на тест-дозу), друге місце (65 пацієнтів) — міорелаксанти, причому анафілаксія на сукцинілхолін, що виявлялася переважно бронхоспазмом, виникала вдвічі частіше, ніж на інші релаксанти, а анафілаксія на атракурій — переважно гіпотензією. Четверте місце (18 пацієнтів) посів хлоргексидин, п'яте (9 пацієнтів) — синій патентований V. Випадків загрозової для життя анафілаксії на місцеві анестетики не зареєстровано [6].

У данському центрі анестетичної алергії за 10 років (2004–2013) не підтвердився жоден випадок періопераційної алергії на місцеві анестетики [7]. Пізніше у тому ж центрі проаналізовано всі підозри за 5 років (2010–2014) щодо алергії на місцеві анестетики. Усім пацієнтам виконували підшкірну провакацію, жодна підозра не підтвердилася; висновок авторів [8]: слід розглядати інші механізми, а якщо симптоми відповідають алергії — треба дослідити інші потенційні алергени.

За даними кількох відповідних французьких центрів [9], алергічні реакції на місцеві анестетики, порівняно з такими на міорелаксанти і латекс, зустрічаються дуже рідко: менше 1 % від усіх небажаних реакцій на місцеві анестетики. На думку сучасних алергологів та імунологів [10], шкірні тести на міс-

цеві анестетики можна розглянути для пацієнтів із алергією на них чи інші ліки в анамнезі; астматики та інші алергіки без алергії на ліки в анамнезі не потребують таких тестів.

Токсичні реакції на місцеві анестетики

Англійське слово «intoxication» належить до так званих фальшивих друзів перекладача, бо означає сп'яніння, алкогольне чи наркотичне. Для токсичної дії ліків застосовують англійське слово «toxicity»: local toxicity — місцева токсичність для тканин, у які вводять медикамент (міотоксичність для м'язів [11], тенотоксичність для сухожилків [12], хондротоксичність для хрящів [13], корнеальна токсичність для рогівки [14]) або systemic toxicity — системна токсичність для всього організму, для якої існує старе звичне українське слово «інтоксикація». Далі в нашому тексті буде обговорена системна токсичність (інтоксикація) місцевими анестетиками (ІМА), для якої англійським відповідником є local anesthetic systemic toxicity (LAST).

Інцидентність (частота випадків) ІМА

На відміну від казуїстичної анафілаксії на місцеві анестетики (не частіше 1 : 1 000 000, тобто її можна не побачити за все життя), інцидентність ІМА є на три порядки вищою — близько 1 : 1000 [15, 16], залежно від методу (блокади нервів, епідуральна чи місцева інфільтраційна анестезія) та виконавця: анестезіологи більше знають про ІМА і тому є більш обережними (табл. 2). До того ж, істинна частота ІМА є ще вищою, бо не всі публікують випадки своїх ускладнень [15]. Отже, кожен лікар, який працює з місцевими анестетиками, має бути готовий до миттєвого розпізнавання та лікування ІМА. Це стосується і стоматологів [17], і лікарів відділень невідкладної допомоги [18, 19].

Хоч інцидентність ІМА у дітей у цілому є нижчою [20–22], але немовлята, новонароджені [16] та люди похилого віку і з супутніми хворобами мають вищий ризик. Щодо методів, то «підступними» є тумесцентна анестезія величезними дозами лідокаїну, виконувана хірургом перед ліпосакцією [23], а також інтраназальна ін'єкція: описана зупинка серця з електричною активністю без пульсу після субмукозного введення низької дози (лише 2,2 мг/кг) лідокаїну із доданим адреналіном; реанімація не мала ефекту, поки не ввели болус ліпідної емульсії [24]. Останніми роками внаслідок широкого впровадження інфузоматів та еластомерних помп (табл. 2)

Таблиця 1. Класифікація шкідливих (небажаних) реакцій на ліки [3]

Тип А: передбачувані	Тип В: непередбачувані
Передозування ліків Вторинні ефекти Побічні ефекти Взаємодія ліків	Алергія на ліки: імунологічно опосередкована реакція Псевдоалергічна (неалергічна) реакція з подібними до алергічної клінічними проявами, але без імунологічної специфічності Непереносимість (intolerance) ліків: небажаний фармакологічний ефект, що трапляється з низькими та інколи субтерапевтичними дозами і не спричинений аномаліями метаболізму чи екскреції ліків Ідіосинкразія на ліки: аномальний/неочікуваний ефект, зазвичай спричинений аномаліями метаболізму, екскреції чи біодоступності

зросло число випадків ІМА під час тривалого введення місцевого анестетика. Наприклад, у 2019 році описаний випадок несправності еластомерної помпи, що вводила розчин ропівакаїну в темпі 32 мл/год замість встановленого 8 мл/год [25].

2017 року у США сталася ІМА за 50 хвилин від початку безпроблемної комбінованої спінально-епідуральної анальгезії вагінальних пологів інфузією 0,1% розчину бупівакаїну з фентанілом (2,5 мкг/мл). Раптом роділля поскаржилась на дзвеніння у вухах і металевий присмак. Артеріальний тиск у нормі, ЕКГ: синусна тахікардія (130–140 мм рт.ст.). Зсунули матку вліво, дали кисень. Жінка відчуває серцебиття й «перебування поза тілом». Діагностована ІМА, епідуральна інфузія припинена, в/в болюс 20% інтраліпідіду 1,5 мл/кг, потім інфузія 0,25 мл/кг за хвилину. Симптоми зникли за 10 хв, інфузія тривала ще 1 годину. Видалений епідуральний катетер: цілий, але кінчик забарвлений кров'ю. Висновки авторів повідомлення [26]: ІМА можлива з традиційними підпороговими дозами для пологів, анестезіологи мають бути готовими до її швидкого й ефективного лікування. Висновок наш: «розумні» девайси не бачать, де опинився кінчик нашого катетера.

Історія ІМА та «ліпідного порятунку»

Інтоксикації та смерті від кокаїну траплялися ще наприкінці XIX століття. У 1924 році Асоціація американських лікарів (American Medical Association — АМА) створила Комітет для вивчення токсичних ефектів місцевих анестетиків (Committee for the Study of Toxic Effects of Local Anesthetics). Комітет виявив, що навіть значно безпечніший прокаїн у великих дозах може спричинити смерть після ін'єкції до тканин [27].

У 1930–1940-х роках у всьому світі застосовували прокаїн (новокаїн) із короткою дією, але відносно безпечний (у дозах до 1000 мг із додаванням слідів

адреналіну) і тетракаїн (дикаїн) із тривалою дією, який усі шанували, бо знали про ризики інтоксикації. Із настанням незалежності в Україні стали широкодоступними вітчизняний лідокаїн (після чого розпочалися смерті від нього, особливо у стоматологів і гінекологів, які не знали різниці між 2% та 10%), а потім — бупівакаїн (анекаїн, маркаїн, бупівакаїн-М), про тяжкість інтоксикації якими знали менше.

Водночас на Заході давно знали про високі ризики від найбільш потужного і найбільш небезпечного серед місцевих анестетиків, потужного депресанта проведення в міокарді, здатного спричинити аритмії типу re-entry [28]. У 1969 році виявлена значна (1 : 900) смертність плодів після парацервікальної блокади бупівакаїном. У 1979-му опублікована стаття про смерті від бупівакаїну, і припиняється його виробництво у високій (0,75%) концентрації, заборонено його застосування для парацервікальних блоkad та внутрішньовенної регіональної анестезії через найвищий ризик інтоксикації з цими методами. Усі знали про низькі шанси реанімації через тривале приєднання бупівакаїну не лише до нервових волокон, а й до міокарда. Але тогочасне лікування за класичним принципом «кисень — антидот для інтоксикації місцевими анестетиками» [29] обмежувалося усуненням судом, вентиляцією, оксигенацією та підтримкою гемодинаміки [30].

У 1998 році група професора Вейнберга (США), вивчаючи на щурах зупинки серця від бупівакаїну, довела ефективність болюсного внутрішньовенного введення ліпідної емульсії як антидоту від ІМА на тлі масажу серця під час реанімації [31]. Пізніше та сама група підтвердила свої результати на собаках [32]. Схоже було, що «ліпідний порятунок» у безнадійних випадках ІМА справить таку ж революцію, як колись пеніцилін, і також заслуговує на порівняння зі срібною кулею — засобом від нечистої сили

Таблиця 2. Чинники ризику ІМА [15]

Характеристики пацієнта	Крайнощі віку — менше 16 або понад 60 років
	Низька м'язова маса — особливо новонароджені, немовлята та ослаблені старі
	Жінки схильні більше за чоловіків
Супутні хвороби	Серцеві, особливо аритмії, аномалії проведення, ішемія та вроджена серцева недостатність
	Печінкові
	Метаболічні, особливо цукровий діабет, ізовалерична ацидемія, мітохондріальні хвороби та дефіцит карнітину
	ЦНС
Характеристики місцевого анестетика	Менше зв'язування з білками плазми: печінкові хвороби, недоїдання, немовлята, вагітні
	Бупівакаїн — більш небезпечний, реанімація при ІМА — складніша, але ропівакаїн і лідокаїн теж спричиняють ІМА
	Місце блокади, загальна доза, тест-доза і супутні захворювання є більшими предикторами плазмового рівня, ніж маса тіла чи індекс маси тіла
	Інфузія МА є особливо проблемною після 1–4 днів у пацієнтів із низькою масою тіла
Місце виконання	Конвульсії у 5 разів більш імовірні після периферичних блоkad, ніж після епідуральної
	До 20 % випадків ІМА трапляються позагоспітально
	Неанестезіологи були причетні майже до 50 % випадків ІМА

[33]. Клініцистам лишалося чекати збігу смертельної ІМА, неефективності традиційної реанімації, наявності ліпідної емульсії та лікарів, готових застосувати «ліпідний порятунок» для людини [33].

Це сталося у Нью-Йорку в 2006 році. Пацієнт із коронарним шунтом, стенокардією, старим рубцем після інфаркту передньої стінки був поданий в операційну для артроскопічної операції на плечовому суглобі. Міжсходовим доступом виконана блокада плечового сплетення сумішшю 20 мл 0,5% бупівакаїну та 20 мл 1,5% мепівакаїну. Вже за півхвилини розпочалися тоніко-клонічні судоми (усували пропофолом, вентилювали киснем), потім настала зупинка серця (послідовно: шлуночкова тахікардія з пульсом, потім без пульсу, шлуночкова фібриляція, асистолія). Реанімація (інтубація, штучна вентиляція легень (ШВЛ), масаж серця, під час «шокабельних» ритмів — дефібриляція зростаючими розрядами 200–300–360 Дж, адреналін, атропін, аміодарон, вазопресин) тривала без ефекту впродовж 20 хвилин. Одночасно готували бригаду штучного кровообігу, але нарешті крізь периферичний венозний катетер увели болус 100 мл 20% інтраліпиду, продовжуючи зовнішній масаж серця. За секунди з'явився перший синусовий комплекс ЕКГ, а за 15 секунд відновився синусовий ритм, почали визначатися пульс і артеріальний тиск. Масаж серця був припинений, розпочата краплинна інфузія інтраліпиду впродовж 2 годин, синусовий ритм зберігався. Припинення ШВЛ, екстубація трахеї на 2,5 години пізніше. Пацієнт опритомнів, нормально спілкувався, кінцівка була анестезована. Неврологічних ускладнень не було [34]. У тому ж 2006 році стався подібний випадок «ліпідного порятунку» у Німеччині [35].

На початку 2007 року: на сайті Асоціації анестезіологів Великої Британії та Ірландії (AAGBI) були опубліковані рекомендації щодо лікування інтоксикації ІМА; Американське товариство регіональної анестезії (American Society of Regional Anesthesia — ASRA) створює велику групу експертів для обґрунтування своїх рекомендацій, перші з яких публікуються у 2010 році. У тодішніх рекомендаціях і AAGBI, і ASRA рекомендують «ліпідний порятунок» як засіб відчаю за неефективності класичної реанімації. У першій половині 2008 року 50 % пологових будинків Великої Британії вже мали жирову емульсію у місцях виконання епідуральних блокад, а решта планувала її замовити [36]. У 2012 році публікуються другі рекомендації ASRA, менш консервативні, які пропонують розглядати болус і подальшу інфузію ліпідної емульсії вже за ранніх проявів тяжкої ІМА.

2013 року VI Національний конгрес Асоціації анестезіологів України у Львові приймає резолюцію, в якій рекомендовано мати ліпідну емульсію в місцях виконання епідуральної анестезії та великих блокад нервів високими дозами місцевих анестетиків.

У 2017 році ASRA приймає треті оновлені рекомендації (опубліковані в 2018 [15]), де ліпідну емульсію рекомендують при перших ознаках ІМА, одразу після забезпечення прохідності дихальних шляхів.

У 2018–2019 роках аналогічні рекомендації вже існують у Японії [16], Кореї [37], Канаді [38]. В Ізраїлі серед усіх 25 акушерських установ, підпорядкованих міністерству охорони здоров'я, 19 мають своїх анестезіологів, 24 — ліпідну емульсію [39].

Механізм «ліпідного порятунку»

Можливі механізми «ліпідного порятунку» вивчаються понад 20 років, запропоновано декілька гіпотез [40]. Найперша й найпростіша пояснювала дію ліпідів змиванням і секвеструванням до жирових краплин (lipid sink) ліпофільного анестетика з поверхні клітин мозку та міокарда, тепер вона уточнена і припускає прибирання (транспортування) анестетика з найбільш чутливих органів (серце й головний мозок) шляхом редистрибуції за механізмом «човника» (lipid shuttle) до інших органів, де анестетик накопичується (жирова тканина, скелетні м'язи), детоксифікується (печінка) і, нарешті, екскретується (нирки, сечовий міхур). Саме тому для ефекту емульсії потрібне продовження реанімації з вентиляцією легень та масажем серця.

Окрім «прибирання» (scavenging) анестетика можлива пряма позитивна інотропна дія на кардіоміоцити з покращенням серцевого викиду, що протидіє гіпотензії, притаманній ІМА; можлива також пряма вазоконстрикторна дія жирової емульсії; обидва ефекти підвищують перфузію тканин і захищають їх від ішемічного ушкодження [40]. Інтраліпід справляє простациклін-подібний ефект, розширюючи легеневі судини [41]. Нарешті, є менш доведені гіпотези стосовно дії на кальцієві канали, мітохондрії тощо.

«Ліпідний порятунок» від інших отруень

Ліпідна емульсія ефективна в лікуванні не лише ІМА від уведених медиками лідокаїну, мепівакаїну, бупівакаїну, ропівакаїну, левобупівакаїну. Вона успішно застосовувалась у лікуванні передозування уживаних наркоманами кокаїну та кокаєтилену, утвореного за одночасного приймання кокаїну й етанолу [40].

Тому токсикологи інколи застосовують «ліпідний порятунок» як засіб відчаю при передозуваннях інших ліків, незалежно від їх ліпофільності [40]. Але це не завжди допомагає; описано також численні ускладнення [42].

Запобігання ІМА

На відміну від більшості інших ліків місцеві анестетики впрорскуються в місці дії, тобто поряд із нервами. Тому їх місцева концентрація є на декілька порядків вищою за плазмову, що пояснює їх відносну безпеку при правильній ін'єкції у правильному місці. Але це і становить загрозу за умови передозування або ненавмисної ін'єкції до кровоносних судин, які зазвичай розташовані поряд із нервами (навіть ультразвукова навігація не завжди гарантує безпеку [43]). Внутрішньосудинної ін'єкції можна уникнути повторними ас-

піраціями на предмет крові, а передозування — уважності під час приготування розчину. Деякі установи застосовують передопераційні чек-листи з нагадуванням, що слід перевірити. Такі чек-листи сприяють зменшенню числа ускладнень [44, 45]. Основні принципи запобігання ІМА наведені нижче.

Рекомендації щодо запобігання ІМА (15)

— Немає єдиного заходу щодо запобігання ІМА.
— Ультразвукова навігація значно знижує ризик ІМА при виконанні блокад периферичних нервів. Але окремі повідомлення описують ІМА, незважаючи на застосування ультразвуку.

— Застосовуйте найнижчу ефективну дозу місцевого анестетика (доза = об'єм × концентрація).

— Застосовуйте поступову ін'єкцію МА — вводьте порціями по 3–5 мл із паузами 15–30 секунд між порціями. Якщо голка фіксована, наприклад, при блокаді за орієнтирами, парестезією або електричною стимуляцією, то час між ін'єкціями має включати один період циркуляції (~30–45 с); однак цей ідеал може підвищувати ризик зсування голки між ін'єкціями. Період циркуляції може бути довшим для блокад на нижній кінцівці або у пацієнтів із низьким серцевим викидом. Застосування більших порцій передбачає потребу в довших інтервалах для зниження кумулятивної дози.

— Перед кожною ін'єкцією аспіруйте з голки чи катетера, але враховуйте, що така аспірація може бути хибнонегативною приблизно в 2 % випадків.

— За ін'єкції потенційно токсичних доз МА рекомендоване застосування маркера інтравазального потрапляння. Хоч адреналін є недосконалим маркером і його застосування лишається на розсуд лікаря, його переваги, схоже, перевищують його ризики для більшості пацієнтів.

— Інтравазальна ін'єкція адреналіну в концентрації 10–15 мкг/мл у дорослих спричиняє пришвидшення пульсу ≥ 10 або підвищення АТ ≥ 15 мм рт.ст., за відсутності бета-блокади, активних положів, похилого віку, а також загальної чи нейраксіальної анестезії.

— Інтравазальна ін'єкція адреналіну в дозі 0,5 мкг/кг у дітей викликає підвищення АТ ≥ 15 мм рт.ст.

— Відповідні субтоксичні дози МА можуть спричинити суб'єктивні симптоми слабкої інтоксикації (зміни слуху, збудження, металевий присмак тощо) у пацієнтів без премедикації.

— Фентаніл у дозі 100 мкг спричинює седативну дію, якщо потрапляє інтравазально.

— Ті, хто пильнує пацієнта, мають знати про адитивну природу ІМА і відповідно регулювати повторні дози місцевого анестетика та введення різних людей.

— Ризик ІМА, пов'язаний із блокадами на тубі, можна знизити застосуванням нижчих концентрацій місцевих анестетиків, розрахунку доз на м'язову масу тіла, додавання адреналіну та спостереження принаймні 30–45 хвилин після блокади.

— Пацієнти, які отримують ліпосомний бупівакаїн, потребують такого ж рівня пильності, як і при введенні інших місцевих анестетиків.

— Під час тайм-ауту перед розрізом попередьте хірурга про ризики пацієнта та дози місцевого анестетика.

Великі блокади нервів, особливо для нижньої кінцівки, можуть потребувати високих об'ємів і доз місцевого анестетика. Профілактична інфузія 20% жирової емульсії (1,5 мл/кг) перед блокадами нервів нижньої кінцівки високими дозами (2,5 мг/кг) левобупівакаїну дозволила отримати значно нижчу плазмову концентрацію місцевого анестетика; єдиним побічним ефектом була гіпертригліцеридемія без інших явних ризиків [46].

Прояви ІМА

У багатьох старих книжках зображують діаграми наростання проявів ІМА по сходинках — від слабких передвісників (металевий присмак) до зупинки серця. На жаль, це не завжди так, особливо з бупівакаїном, інтоксикація яким може дати серцево-судинний колапс раніше за будь-які прояви з боку ЦНС. Тому не менше півгодини (а під час блокади з катетером — і довше) треба постійно слідкувати за пацієнтом, оскільки до його кровообігу триває надходження місцевого анестетика з депо — місця ін'єкції [47].

На тлі недостатньої блокади, доповненої глибокою седативною потребою у ретельному моніторингу є очевидною. Але й після блискучої блокади, що не потребувала седативної, слід постійно спілкуватися з пацієнтом, цікавлячись його відчуттями, але не підказуючи небезпечні симптоми (надто нервова людина може їх одразу відчувати). Будь-які психологічні зміни в пацієнта мають насторожити анестезіолога [47]. Мовленнєвий контакт — найкращий монітор і церебрального кровообігу, і церебральної оксигенації. Рекомендації щодо розпізнавання ІМА наведені нижче.

Рекомендації щодо розпізнавання ІМА (15)

— У класичних описаннях — прогресування від суб'єктивного збудження ЦНС (хвилювання, зміни слуху, металевий присмак або гострий початок психіатричних симптомів) до судом, потім пригнічення ЦНС (млявість, кома або апное). Наприкінці — перші прояви кардіотоксичності (гіпертензія, тахікардія або шлуночкові аритмії) переходять у кардіодепресію (брадикардія, блок проведення, асистолія, знижена шкортливість, гіпотензія). Однак існують суттєві відхилення від класичного описання, а саме: одночасні прояви з боку ЦНС і серця; кардіотоксичність без продромальних ознак і симптомів від ЦНС, тому лікар має бути пильним до атипичних чи неочікуваних проявів.

— Час появи — різний. Негайні (< 60 с) прояви свідчать про інтраваскулярну ін'єкцію з прямим доступом до мозку, за 1–5 хв — про переривчасту інтраваскулярну ін'єкцію, ін'єкцію до нижньої кінцівки

або відстрочену абсорбцію з тканин. В останніх повідомленнях прояви з'являлися пізніше. Оскільки прояви можливі після 15 хв, зрідка навіть за годину після ін'єкції, пацієнти, які отримали потенційно токсичні дози МА, мають пильно здійснювати моніторинг принаймні 30 хвилин після ін'єкції.

— Варіативність проявів ІМА, часу початку та можливість супутніх хвороб означають, що лікарі мають думати про ІМА у пацієнтів із атипovими чи неочікуваними проявами з боку ЦНС чи серця після отримання МА у дозі, що перевищує мінімальну.

Лікування ІМА

Лікування тяжкої ІМА фундаментально відрізняється від традиційної серцево-легеневої реанімації (СЛР), оскільки токсична кардіоміопатія патофізіологічно відрізняється від інших причин серцево-судинного колапсу [15].

По-перше, на відміну від сучасного підходу (САВ, а не АВС) уникання глибоких вдихів для кращого серцевого викиду [48, 49] успіх лікування ІМА залежить від пріоритетності дихальних шляхів і ШВЛ, бо гіпоксія, гіперкапнія й ацидоз поглиблюють ІМА. Це поглиблення пояснюють зростанням вільної фракції місцевого анестетика та погіршенням функції серця [15].

По-друге, традиційна спеціалізована СЛР (Advanced Cardiac Life Support — ACLS) симптоматично лікує порушення гемодинаміки, спричинені ішемічним ураженням міокарда, передусім для поліпшення коронарної перфузії [50]. Натомість під час лікування ІМА позитивний інотропний ефект ліпідної емульсії настає лише після зниження міокардіальної концентрації місцевого анестетика від порогової для блокади іонних каналів. Тому СЛР має бути настільки ефективною, щоб забезпечити достатню коронарну перфузію для зменшення міокардіальної концентрації місцевого анестетика, — тоді ліпідна емульсія буде найбільш корисною [50].

По-третє, адреналін (якщо потрібний) слід вводити у малих дозах для уникнення можливого на тлі ІМА зростання після навантаження та погіршення легеневого газообміну [51].

По-четверте, досвід застосування перших рекомендацій ASRA 2010 року довів [52], що ефективність дій лікаря під час ІМА значно покращується за наявності на робочому місці відповідного чек-листа (див. рекомендації щодо лікування ІМА, найнижчий рядок).

Рекомендації щодо лікування ІМА (15)

1. Якщо настали прояви ІМА, критичним є швидке й ефективно забезпечення прохідності дихальних шляхів для уникнення гіпоксії, гіперкапнії й ацидозу, що потенціюють ІМА.

2. Лікування ліпідною емульсією:

— Уводьте її при перших ознаках ІМА, після забезпечення прохідності дихальних шляхів.

— Своєчасність є важливішою за режим уведення (болюс чи інфузія).

— **Болюс** 20% ліпідної емульсії:

а) 100 мл за 2–3 хв, якщо пацієнт має масу тіла понад 70 кг;

б) 1,5 мл/кг за 2–3 хв, якщо маса менша за 70 кг.

— **Інфузія** 20% ліпідної емульсії:

а) 200–250 мл за 15–20 хв, якщо маса тіла пацієнт перевищує 70 кг;

б) 0,25 мл/кг за хвилину, якщо маса тіла пацієнта менше 70 кг (ідеальна маса тіла).

— Якщо не досягнута стабільність гемодинаміки, розгляньте повторний болюс або пришвидшену інфузію до 0,5 мл/кг за хвилину.

— Продовжуйте інфузію принаймні 10 хв після стабілізації гемодинаміки.

— Верхня межа початкового дозування — приблизно 12 мл/кг.

— Пропофол не є заміною ліпідної емульсії.

3. Припинення конвульсій:

— Якщо з'являться конвульсії, їх треба швидко припинити бензодіазепінами. За відсутності бензодіазепінів, прийнятними є ліпідна емульсія або малі дози пропофолу.

— Хоча пропофол може припинити конвульсії, однак великі дози ще більше пригнічують функцію серця; слід уникати пропофолу при серцево-судинних порушеннях.

— Якщо конвульсії тривають, незважаючи на бензодіазепіни, розглянь малі дози сукцинілхоліну чи схожого міорелаксанту для мінімізації ацидозу та гіпоксемії.

4. Якщо зупиниться серце:

— Якщо застосуєте адреналін, краще малі початкові дози (не вище 1 мкг/кг).

— Вазопресин не рекомендований.

— Уникайте блокаторів кальцієвих каналів і бета-блокаторів.

— Якщо виникнуть шлуночкові аритмії, найкращим є аміодарон; місцеві анестетики (лідоканін чи прокаїнамід не рекомендовані).

5. За неефективності лікування ліпідною емульсією та вазопресором показаний швидкий початок екстракорпорального кровообігу. Оскільки можлива часова затримка, бажано попередити відповідну бригаду з моменту появи серцево-судинної недостатності.

6. Після значних серцево-судинних проявів слід моніторувати принаймні 4–6 годин. Після проявів лише з боку ЦНС слід моніторувати принаймні 2 години.

7. Для лікування ІМА застосовуйте електронні або друковані чек-листи. Уважний читач краще дотримується чек-листів.

Згідно з рекомендаціями щодо лікування ІМА, на підставі доказів того, що ліпідний трансфер найбільш ефективний на початку інтоксикації, на піку плазмової концентрації місцевого анестетика рекомендоване лікування ліпідною емульсією одразу ж після забезпечення прохідності дихальних шляхів у кожному потенційно серйозному випадку ІМА [15].

Яка ліпідна емульсія є кращою?

У низці джерел, друкованих і електронних, описані випадки успішної реанімації після ІМА, де застосовувались ліпідні емульсії різного складу та різних фірм: Intralipid, Lipoventoes та SMOFlipid (Fresenius Kabi), Medialipid та Lipofundin MCT/LCT (BBraun), Liposyn (Hospira), ClinOleic (Baxter), Celepid (Claris Lifsciences) [37]. У буферному сольовому розчині Intralipid краще зв'язує бупівакаїн, ніж Medialipid [53]. Але у людській сироватці Lipofundin MCT/LCT ефективніше зв'язує бупівакаїн, ніж Intralipid [54]. І хоч у більшості експериментальних досліджень застосовують Intralipid, однак у реальному житті під час неочікуваної ІМА лікарі застосовували те, що було під рукою.

Можливі ускладнення «ліпідного порятунку»

Приблизно в 5 % випадків застосування «ліпідного порятунку» під час ІМА інфузія ліпідної емульсії виявилась неефективною [55]. Оскільки ліпідні емульсії широко застосовують для парентерального харчування ще з 1960-х років [37], то ускладнення від них давно відомі, особливо з високими дозами і темпом уведення: панкреатит, жирова емболія, гіперчутливість [55–58]. Тому після «ліпідного порятунку» рекомендують не лише взяти пацієнта до палати інтенсивної терапії до ранку, а ще й уранці перевірити рівень амілази — він може бути підви-

щений. Можливі проблеми зі швидкістю введення 100 мл емульсії крізь не надто широкий катетер у периферичній вені [55]. Але в катастрофічній ситуації перевагами «ліпідного порятунку» є відносна безпека, низька ціна і досить тривалий термін зберігання жирової емульсії на робочому місці [58]. Головне — мати її на робочому місці. Бо якщо її довго шукати, та ще й не виконувати безперервний ефективний масаж серця, можна побачити цю емульсію під час розтину в легеневій артерії.

Чек-лист як компонент укладки для лікування ІМА

Згаданий наприкінці рекомендацій щодо лікування ІМА чек-лист (коротка інструкція на одному аркуші) наведений у табл. 3.

Ще раз треба нагадати рекомендації класика регіональної анестезії США Данієла Мура: «Перше, перед виконанням регіональної блокади, налагоджується такий самий моніторинг, як перед внутрішньовенним чи інгалаційним наркозом. Подруге, ліки для реанімації — у шприцах. І як вони, так і оснащення (наркозний апарат, ендотрахеальні трубки тощо) мають у будь-який момент бути доступні (на відстані простягнутої руки), а не в ящиках, на полицях чи на іншому поверсі [30]. На зворотному боці чек-листа ASRA наведено лаконічні рекомендації щодо профілактики, швидкого розпізнавання та лікування ІМА (табл. 4).

Таблиця 3. Чек-лист ASRA 2017 року — лицьова сторона [59]

Чек-лист лікування інтоксикації місцевим анестетиком (ІМА)	
<p>Фармакологічне лікування ІМА не таке, як при інших зупинках серця: Дози адреналіну — менші 1 мкг/кг. — Уникайте вазопресину, блокаторів кальцієвих каналів, бета-блокаторів, інших місцевих анестетиків. — Припиніть введення місцевого анестетика. — Просіть допомоги: – подумайте про ліпідну емульсію за перших ознак серйозної інтоксикації; – просіть укладку порятунку від ІМА; – повідомте бригаду штучного кровообігу — реанімація може бути тривалою. — Дихальні шляхи: – вентилюйте 100% киснем, уникайте гіпервентиляції, за потреби — інтубація чи ларингеальна маска. — Усуньте судоми: – бензодіазепіни — кращі; – уникайте великих доз пропофолу, особливо за нестабільної гемодинаміки. – Лікуйте гіпотензію та брадикардію — якщо нема пульсу, починайте СЛР.</p>	
20% ліпідна емульсія (точні об'єм і темп — не критичні)	
Пацієнт масою тіла понад 70 кг	Пацієнт масою тіла менше 70 кг
<p>Болюс 20% ліпідної емульсії 100 мл швидко за 2–3 хв. Інфузія ліпідної емульсії 200–250 мл за 15–20 хв</p>	<p>Болюс 20% ліпідної емульсії 1,5 мл/кг швидко за 2–3 хв. Інфузія ліпідної емульсії ~0,25 мл/кг (ідеальної маси тіла) за хвилину</p>
<p>Якщо пацієнт лишається нестабільним: — Повторіть той самий болюс раз чи два і подвійте темп інфузії, максимум 12 мл/кг. — Загальний об'єм ліпідної емульсії може бути близько 1 л для тривалої реанімації (понад 30 хв)</p>	
<p>— Продовжуйте моніторинг: – принаймні 4–6 год після проявів із боку серцево-судинної системи; – або принаймні 2 год після проявів із боку ЦНС. — Не перевищуйте дозу емульсії 12 мл/кг (особливо важливо для дітей і малих дорослих); – зазвичай потрібні значно менші дози. — Подальші деталі — на звороті цього чек-листа.</p>	

Таблиця 4. Чек-лист ASRA 2017 року — зворотна сторона [59]

Зниження ризику (будь розважливий!)	— Застосовуйте якомога меншу дозу місцевого анестетика, необхідну для бажаних обсягу та тривалості блокади
	— Рівень місцевого анестетика в крові залежить від місця ін'єкції та дози. Перед застосуванням місцевого анестетика важливо виявити пацієнтів підвищеного ризику ІМА: немовлят до 6 місяців, літніх, маленьких і слабких пацієнтів із серцевою недостатністю, ІХС, порушеннями проведення, аритміями, метаболічними (мітохондріальними) хворобами, хворобами печінки, гіпопротеїнемією, ацидозом, на ліках, що блокують натрієві канали. Пацієнти з дуже низькою фракцією викиду є більш схильними до наростання рівня місцевого анестетика та ІМА після повторних ін'єкцій
	— Подумайте про фармакологічний маркер, наприклад адреналін 2,5–5 мкг/мл (разом 10–15 мкг) і тест-дозу. Знайте очікувану реакцію, її початок, тривалість і ненадійність тест-дозу для виявлення інтравазальної ін'єкції
	— Аспіруйте до шприца перед кожною ін'єкцією щодо появи крові у шприці чи катетері
	— Ін'єктуйте порційно, слідкуючи за проявами і питаючи про суб'єктивні симптоми інтоксикації між усіма порціями
	— Подумайте про обговорення дози місцевого анестетика під час тайм-ауту перед операцією, бо хірург теж може вводити місцевий анестетик
Виявлення (будь пильний!)	— Слідкуйте за пацієнтом під час і після завершення ін'єкції. Клінічні прояви можуть затриматись на 30 хв чи довше
	— Застосовуйте монітори, яких вимагають стандарти ASA
	— Часто спілкуйтеся з пацієнтом для виявлення симптомів інтоксикації
	— Після регіональної блокади подумайте про ІМА у кожного пацієнта зі змінами душевного стану, неврологічними симптомами чи ознаками серцево-судинної нестабільності (тобто змінами ЧСС, АТ, ЕКГ). Подумайте про ІМА, навіть коли доза місцевого анестетика мала (чутливий пацієнт), введена атипово (підшкірно, на слизову, на шкіру), уведена хірургом, або після щойно знятого джгута
	— Ознаки з боку ЦНС (можуть бути мінімальними, атиповими чи відсутніми): – подразнення (збудження, замішання, зойки, посмикування м'язів, судоми); – пригнічення (сонливість, оглушення, кома або апное); – неспецифічні (металевий присмак, затерплість навколо рота, двоїння в очах, шум у вухах, запаморочення)
	— Ознаки з боку серцево-судинної системи (іноді — єдиний прояв тяжкої ІМА): – спершу можливі гіпердинамічні (гіпертензія, аритмія, шлуночкові аритмії, а потім — прогресивна гіпотензія); – блокада проведення, брадикардія або асистолія; – шлуночкова аритмія (шлуночкова тахікардія, torsades de pointes, шлуночкова фібриляція або асистолія)
— Седация може не дати пацієнтові розпізнати чи повідомити про симптоми інтоксикації	
Лікування	— Рекомендовані компоненти «укладки порятунку» від ІМА: – 1 літр (разом) 20% ліпідної емульсії; – декілька великих шприців і голки для введення; – стандартна в/в система; – чек-лист ІМА
	— Уводьте ліпідну емульсію за перших ознак серйозної ІМА
	— Ліпідна емульсія може застосовуватись для лікування ІМА від будь-якого місцевого анестетика
	— Стандартна доза адреналіну (1 мг) може зіпсувати реанімацію від ІМА та знизити ефективність «ліпідного рятунку». Вживайте нижчі дози, ніж для типової реанімації, наприклад болюси не більше 1 мкг/кг, або для лікування гіпотензії
	— Пропофол не слід уживати за ознак серцево-судинної нестабільності
	— Після будь-яких ознак ІМА рекомендований тривалий моніторинг (2–6 год), оскільки серцево-судинна депресія від місцевих анестетиків може зберігатися чи відновлюватися після лікування. — Після короточасної ІМА без ознак серцево-судинної нестабільності можна розглянути продовження операції, якщо за півгодини спостереження нічого не станеться

Висновки

Один літр 20% ліпідної емульсії має бути наявний на кожному робочому місці, де виконують епідуральну анестезію або великі блокади нервів високими дозами місцевих анестетиків. Згідно зі старим анестезіологічним афоризмом, деякі речі схожі на парашут: як їх немає одразу, пізніше вони вже не знадобляться.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів при підготовці даної статті.

Інформація про внесок авторів: Фесенко В.С. — концепція оглядово-дискусійної статті; Коломаченко В.І. — аналіз публікацій, написання тексту.

Список літератури

1. Ferner R.E., McGettigan P. Adverse drug reactions. *BMJ*. 2018 Nov 6. 363. k4051. doi: 10.1136/bmj.k4051.
2. Sunshine J.E., Meo N., Kassebaum N.J., Collison M.L., Mokdad A.H., Naghavi M. Association of adverse effects of medical treatment with mortality in the United States: A secondary analysis of the Global Burden of Diseases, Injuries, and Risk Factors Study. *JAMA Netw Open*. 2019. 2(1). e187041. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2018.7041.
3. Warrington R., Silviu-Dan F., Wong T. Drug allergy. *Allergy Asthma Clin. Immunol*. 2018. 14 (Suppl 2). 60. doi: 10.1186/s13223-018-0289-y.
4. Patton K., Borshoff D.C. Adverse drug reactions. *Anaesthesia*. 2018 Jan. 73 Suppl 1. 76-84. doi: 10.1111/anae.14143.
5. Low A.E., McEwan J.C., Karanam S., North J., Kong K.L. Anaesthesia-associated hypersensitivity reactions: seven years' data from a British bi-specialty clinic. *Anaesthesia*. 2016 Jan. 71(1). 76-84. doi: 10.1111/anae.13273.
6. Harper N.J.N., Cook T.M., Garcez T., Farmer L., Floss K., Marinho S., Torevell H., Warner A., Ferguson K., Hitchman J., Egner W., Kemp H., Thomas M., Lucas D.N., Nasser S., Karanam S., Kong K.L., Farooque S., Bellamy M., McGuire N. Anaesthesia, surgery, and life-threatening allergic reactions: epidemiology and clinical features of perioperative anaphylaxis in the 6th National Audit Project (NAP6). *Br. J. Anaesth*. 2018 Jul. 121(1). 159-171. doi: 10.1016/j.bja.2018.04.014.
7. Kvisselgaard A.D., Krøigaard M., Mosbech H.F., Garvey L.H. No cases of perioperative allergy to local anaesthetics in the Danish Anaesthesia Allergy Centre. *Acta Anaesthesiol. Scand*. 2017 Feb. 61(2). 149-155. doi: 10.1111/aas.12833.
8. Kvisselgaard A.D., Mosbech H.F., Fransson S., Garvey L.H. Risk of immediate-type allergy to local anaesthetics is overestimated — results from 5 years of provocation testing in a Danish Allergy Clinic. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract*. 2018 Jul — Aug. 6(4). 1217-1223. doi: 10.1016/j.jaip.2017.08.010.
9. Fuzier R., Lapeyre-Mestre M., Mertes P.M., Nicolas J.F., Benoit Y., Didier A., Albert N., Montastruc J.L. French Association of Regional Pharmacovigilance Centers. Immediate- and delayed-type allergic reactions to amide local anesthetics: clinical features and skin testing. *Pharmacoepidemiol. Drug. Saf*. 2009 Jul. 18 (7). 595-601. doi: 10.1002/pds.1758.
10. Yilmaz I., Özdemir S.K., Aydin Ö., Çelik G.E. Local anesthetics allergy: who should be tested? *Eur. Ann. Allergy Clin. Immunol*. 2018 Mar. 50(2). 66-71. doi: 10.23822/EurAnnACI.1764-1489.38.
11. Hussain N., McCartney C.J.L., Neal J.M., Chippor J., Banfield L., Abdallah F.W. Local anaesthetic-induced myotoxicity in regional anaesthesia: a systematic review and empirical analysis. *Br. J. Anaesth*. 2018 Oct. 121(4). 822-841. doi: 10.1016/j.bja.2018.05.076.
12. Nuelle C.W., Cook C.R., Stoker A.M., Cook J.L., Sherman S.L. In vivo toxicity of local anesthetics and corticosteroids on supraspinatus tenocyte cell viability and metabolism. *Iowa Orthop. J*. 2018. 38. 107-112.
13. Drago J.L., Braun H.J., Kim H.J., Phan H.D., Gollish S.R. The in vitro chondrotoxicity of single-dose local anesthetics. *Am. J. Sports Med*. 2012 Apr. 40(4). 794-9. PMID: 30104932 PMID: PMC6047373
14. Jiang G., Fan T. Sodium ferulate attenuates lidocaine-induced corneal endothelial impairment. *Oxid. Med. Cell. Longev*. 2018 Jul 8. 2018. 4967318. doi: 10.1155/2018/4967318.
15. Neal J.M., Barrington M.J., Fettiplace M.R., Gitman M., Memsoudis S.G., Mrwald E.E., Rubin D.S., Weinberg G. 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 Feb. 43 (2). 113-123. doi: 10.1097/AAP.0000000000000720.
16. Safety Committee of Japanese Society of Anesthesiologists. Practical guide for the management of systemic toxicity caused by local anesthetics. *J. Anesth*. 2019 Feb. 33(1). 1-8. doi: 10.1007/s00540-018-2542-4.
17. Rabinovich S.A., Zavodilenko L.A. Systemic toxicity of local anesthetics. *Stomatologiya (Mosk)*. 2017. 96(2). 36-42. [Article in Russian]. doi: 10.17116/stomat201796236-42.
18. Nelson M., Reens A., Reda L., Lee D. Profound prolonged bradycardia and hypotension after interscalene brachial plexus block with bupivacaine. *J. Emerg. Med*. 2018 Mar. 54(3). e41-e43. doi: 10.1016/j.jemermed.2017.12.004.
19. Slagt C., Ketelaars R., Swenne M., Jan van Geffen G. Local anesthetic systemic toxicity (LAST), needs treatment. *J. Emerg. Med*. 2019 Jan. 56(1). 107-108. doi: 10.1016/j.jemermed.2018.06.043.
20. Suresh S., De Oliveira G.S.Jr. Local anaesthetic dosage of peripheral nerve blocks in children: analysis of 40 121 blocks from the Pediatric Regional Anesthesia Network database. *Br. J. Anaesth*. 2018 Feb. 120(2). 317-322. doi: 10.1016/j.bja.2017.10.019.
21. Walker B.J., Long J.B., Sathyamoorthy M., Birstler J., Wolf C., Bosenberg A.T. et al. Complications in pediatric regional anesthesia: an analysis of more than 100,000 blocks from the Pediatric Regional Anesthesia Network. *Anesthesiology*. 2018 Oct. 129(4). 721-732. doi: 10.1097/ALN.0000000000002372.
22. Cohen B., Glosser L., Saab R., Walters M., Salih A., Zafeer-Khan M., Rivas E., Zhang K., Schacham N.Y., Chodavarapu P., Essber H., Chelnick D., Raza S., Hanline C., Khoshknabi D., Yang D., Seif J., Chhabada S., Turan A. Incidence of adverse events attributable to bupivacaine liposome injectable suspension or plain bupivacaine for postoperative pain in pediatric surgical patients: A retrospective matched cohort analysis. *Paediatr. Anaesth*. 2019 Feb. 29(2). 169-174. doi: 10.1111/pan.13561.
23. Choi J.W., Kim D.K., Cho C.K., Park S.J., Son Y.H. Trends in medical disputes involving anesthesia in the period July

- 2009–June 2018: an analysis of the Korean Society of Anesthesiologists database. *Korean J. Anesthesiol.* 2018 Oct 10. doi: 10.4097/kja.d.18.00198. [Epub ahead of print]
24. Weber F., Guha R., Weinberg G., Steinbach F., Gitman M. Prolonged pulseless electrical activity cardiac arrest after intranasal injection of lidocaine with epinephrine: a case report. *A. A. Pract.* 2019 Jan 16. doi: 10.1213/XAA.0000000000000962. [Epub ahead of print]
25. Koogler A., Amusa G., Kushelev M., Lawrence A., Carlson L., Moran K. Elastomeric pump malfunction resulting in over-infusion of local anesthetic. *SAGE Open Med. Case Rep.* 2019 Jan 16. 7: 2050313X18823928. doi: 10.1177/2050313X18823928.
26. Dun-Chi Lin J., Sivanesan E., Horlocker T.T., Misra A. Two for one: a case report of intravenous lipid emulsion to treat local anesthetic systemic toxicity in term pregnancy. *A. A. Case Rep.* 2017 May 1. 8(9). 235-237. doi: 10.1213/XAA.0000000000000477.
27. Jacob J.S., Kovac A.L. Procaine and local anesthetic toxicity: a collaboration between the clinical and basic sciences. *Reg. Anesth. Pain Med.* 2017 Nov/Dec. 42(6). 760-763. doi: 10.1097/AAP.0000000000000664.
28. Heavner J.E. Cardiac toxicity of local anesthetics in the intact isolated heart model: A review. *Reg. Anesth. Pain Med.* 2002. 27. 545-555. PMID: 12430103
29. Moore D.C., Bridenbaugh L.D. Oxygen: the antidote for systemic toxic reactions from local anesthetic drugs. *JAMA.* 1960 Oct 15. 174(7). 842-847. doi: 10.1001/jama.1960.03030070020004
30. Moore D.C. Lipid rescue from bupivacaine cardiac arrest: a result of failure to ventilate and maintain cardiac perfusion? *Anesthesiology.* 2007 Mar. 106(3). 636-637. PMID: 17325531
31. Weinberg G.L., VadeBoncouer T., Ramaraju G.A., Garcia-Amaro M.F., Cwik M.J. Pretreatment or resuscitation with a lipid infusion shifts the dose-response to bupivacaine-induced asystole in rats. *Anesthesiology.* 1998. 88(4). 1071-1075. PMID: 9579517
32. Weinberg G., Ripper R., Feinstein D.L., Hoffman W. Lipid emulsion infusion rescues dogs from bupivacaine-induced cardiac toxicity. *Reg. Anesth. Pain Med.* 2003. 28. 198-202. doi: 10.1053/rapm.2003.50041
33. Groban L., Butterworth J. Lipid reversal of bupivacaine toxicity: has the silver bullet been identified? *Reg. Anesth. Pain Med.* 2003 May-Jun. 28(3). 167-169. doi: 10.1053/rapm.2003.50047
34. Rosenblatt M.A., Abel M., Fischer G.W., Itzkovich C.J., Eisenkraft J.B. Successful use of a 20% lipid emulsion to resuscitate a patient after a presumed bupivacaine-related cardiac arrest. *Anesthesiology.* 2006. 105(1). 217-218. PMID: 16810015
35. 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(8). 800-801. doi: 10.1111/j.1365-2044.2006.04740.x
36. Williamson R.M., Haines J. Availability of lipid emulsion in obstetric anaesthesia in the UK: a national questionnaire survey. *Anaesthesia.* 2008. 63(4). 385-388. doi: 10.1111/j.1365-2044.2007.05349.x
37. Ok S.H., Hong J.M., Lee S.H., Sohn J.T. Lipid emulsion for treating local anesthetic systemic toxicity. *Int. J. Med. Sci.* 2018 May 14. 15(7). 713-722. doi: 10.7150/ijms.22643.
38. El-Boghdady K., Pawa A., Chin K.J. Local anesthetic systemic toxicity: current perspectives. *Local Reg. Anesth.* 2018 Aug 8. 11. 35-44. doi: 10.2147/LRA.S154512.
39. Shatalin D., Weiniger C.F., Buchman I., Ginosar Y., Orbach-Zinger S., Ioscovich A. A 10-year update: national survey questionnaire of obstetric anesthesia units in Israel. *Int. J. Obstet. Anesth.* 2018 Nov 2. doi: 10.1016/j.ijoa.2018.10.014. [Epub ahead of print]
40. Fettiplace M.R., Weinberg G. The mechanisms underlying lipid resuscitation therapy. *Reg. Anesth. Pain Med.* 2018 Feb. 43(2). 138-149. doi: 10.1097/AAP.0000000000000719.
41. Lynch W., McAllister R.K., Lay J.F.Jr., Culp W.C.Jr. Lipid emulsion rescue of amniotic fluid embolism-induced cardiac arrest: a case report. *A. A. Case Rep.* 2017 Feb 1. 8(3). 64-66. doi: 10.1213/XAA.0000000000000427.
42. Smolinske S., Hoffman R.S., Villeneuve E., Hoegberg L.C.G., Gosselin S. Utilization of lipid emulsion therapy in fatal overdose cases: an observational study. *Clin. Toxicol. (Phil.).* 2018 Sep 27. 1-6. doi: 10.1080/15563650.2018.1504954. [Epub ahead of print]
43. Barrington M.J., Uda Y. Did ultrasound fulfill the promise of safety in regional anesthesia? *Curr. Opin. Anaesthesiol.* 2018 Oct. 31(5). 649-655. doi: 10.1097/ACO.0000000000000638.
44. Mancone A.G., Dickey A.R., Fitzgerald B.M., Kraus G.P., Dhanjal S.T. LAST Double Check — a comprehensive pre-regional checklist for the busy institution. *Mil. Med.* 2018 Mar 15. doi: 10.1093/milmed/usx220. [Epub ahead of print]
45. Henshaw D.S., Turner J.D., Dobson S.W., Douglas Jaffe J., Wells Reynolds J., Edwards C.J., Weller R.S. Preprocedural checklist for regional anesthesia: impact on the incidence of wrong site nerve blockade (an 8-year perspective). *Reg. Anesth. Pain Med.* 2019 Jan 13. doi: 10.1136/rapm-2018-000033. [Epub ahead of print]
46. Chen Y., Zhang J., Chen Z., Wang Q., Li B., Lai R., Xu X., Cao Z., Yu L. Lipid emulsion pretreatment decreased the maximum total and free plasma concentration of levobupivacaine for femoral and sciatic nerve block in below-knee fracture surgery. *Reg. Anesth. Pain Med.* 2018 Nov. 43(8). 838-843. doi: 10.1097/AAP.0000000000000834.
47. Hunter O.O., Kim T.E., Mariano E.R., Harrison T.K. Care of the patient with a peripheral nerve block. *J. Perianesth. Nurs.* 2019 Feb. 34(1). 16-26. doi: 10.1016/j.jopan.2018.01.006.
48. Kleinman M.E., Goldberger Z.D., Rea T., Swor R.A., Bobrow B.J., Brennan E.E., Terry M., Hemphill R., Gazmuri R.J., Hazinski M.F., Travers A.H. 2017 American Heart Association focused update on adult basic life support and cardiopulmonary resuscitation quality: an update to the American Heart Association guidelines for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care. *Circulation.* 2018 Jan 2. 137(1). e7-e13. doi: 10.1161/CIR.0000000000000539.
49. Newell C., Grier S., Soar J. Airway and ventilation management during cardiopulmonary resuscitation and after successful resuscitation. *Crit. Care.* 2018 Aug 15. 22(1). 190. doi: 10.1186/s13054-018-2121-y.
50. Moskowitz A., Ross C.E., Andersen L.W., Grosse-streuer A.V., Berg K.M., Donnino M.W. et al. Trends over time in drug administration during adult in-hospital cardiac arrest. *Crit. Care Med.* 2019 Feb. 47(2). 194-200. doi: 10.1097/CCM.0000000000003506.
51. Wang Q.G., Wu C., Xia Y., Dong J.J., Lin T.T., Liu Q.Y., Papadimos T.J., Xu X.Z. Epinephrine deteriorates pulmonary gas exchange in a rat model of bupivacaine-induced cardiotoxicity: a

threshold dose of epinephrine. *Reg. Anesth. Pain Med.* 2017 May/Jun. 42(3). 342-350. doi: 10.1097/AAP.0000000000000541.

52. Neal J.M., Hsiung R.L., Mulroy M.F., Halpern B.B., Dragnich A.D., Slee A.E. ASRA checklist improves trainee performance during a simulated episode of local anesthetic systemic toxicity. *Reg. Anesth. Pain Med.* 2012 Jan-Feb. 37(1). 8-15. doi: 10.1097/AAP.0b013e31823d825a.

53. Mazoit J.X., Le Guen R., Beloeil H., Benhamou D. Binding of long-lasting local anesthetics to lipid emulsions. *Anesthesiology.* 2009. 110(2). 380-386. doi: 10.1097/ALN.0b013e318194b252.

54. Ruan W., French D., Wong A., Drasner K., Wu A.H. A mixed (long- and medium-chain) triglyceride lipid emulsion extracts local anesthetic from human serum in vitro more effectively than a long-chain emulsion. *Anesthesiology.* 2012 Feb. 116(2). 334-339. doi: 10.1097/ALN.0b013e318242a5f1.

55. Rosenberg P.H. Current evidence is not in support of lipid rescue therapy in local anaesthetic systemic toxicity. *Acta Anaesthesiol. Scand.* 2016 Sep. 60(8). 1029-1032. doi: 10.1111/aas.12743.

56. Levin M., Skolnik A.B., Ruha A.M., Bosak A., Menke N., Pizon A.F. Complications following antidotal use of intravenous lipid emulsion therapy. *J. Med. Toxicol.* 2014 Mar. 10(1). 10-14. doi: 10.1007/s13181-013-0356-1

57. Hayes B.D., Gosselin S., Calello D.P., Nacca N., Rolins C.J., Abourbih D. et al. Systematic review of clinical adverse events reported after acute intravenous lipid emulsion administration. *Clin. Toxicol. (Phil.).* 2016 Jun. 54(5). 365-404. doi: 10.3109/15563650.2016.1151528.

58. Karcioğlu O. Use of lipid emulsion therapy in local anesthetic overdose. *Saudi Med. J.* 2017 Oct. 38(10). 985-993. doi: 10.15537/smj.2017.10.20525.

59. 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 Feb. 43(2). 150-153. doi: 10.1097/AAP.0000000000000726.

Отримано 28.03.2019 ■

Коломаченко В.І.¹, Фесенко В.С.²

¹ Харківська медичинська академія последипломного образования, г. Харків, Україна

² Львівський національний медичинський університет імені Данила Галицького, г. Львів, Україна

Двадцять лет «серебряной пули» против интоксикации местными анестетиками

Резюме. Местные анестетики (МА), как и все другие медикаменты, могут вызвать нежелательные явления. В отличие от крайне редких (приблизительно 1 : 1 000 000) аллергических реакций на МА интоксикация местными анестетиками (ИМА) значительно более вероятна (инцидентность приблизительно 1 : 1000), особенно с относительно высокими дозами, применяемыми для эпидуральных или больших блокад нервов. Лечение тяжелой ИМА от современных анестетиков мощного и длительного действия (например, бупивакаины) было очень трудным и почти безнадежным до успешного «липидного спасения» довольно высокими внутривенными дозами липидной эмульсии у крыс в 1998 году, затем у пациентов в 2006 году. Этот революционный метод (20% липидная эмульсия болюсом 100 мл в течение 2–3 минут, затем инфузией 200–250 мл в течение 15–20 минут,

если не восстановится стабильность гемодинамики — рассмотреть повторный болюс или ускорение инфузии), образно названный «серебряной пулей» против ИМА, сначала рекомендовался лишь как средство отчаяния в случае безуспешной реанимации. Однако рекомендации Американского общества региональной анестезии 2010, 2012 и 2017 годов последовательно становились все менее консервативными, и теперь «липидное спасение» рекомендуется при первых признаках серьезной ИМА, сразу после обеспечения проходимости дыхательных путей. Вывод: один литр 20% липидной эмульсии должен находиться на каждом рабочем месте, где выполняют эпидуральную анестезию или большие блокады нервов высокими дозами МА.

Ключевые слова: анестетики местные; системная токсичность; липидные эмульсии

V.I. Kolomachenko¹, V.S. Fesenko²

¹ Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Kharkiv, Ukraine

² Danylo Halytskyi Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

Twenty years of the silver bullet against local anesthetic systemic toxicity

Abstract. Local anesthetics (LA), as any other drugs, may cause adverse events. Contrary to extremely rare (approximately 1 : 1,000,000) allergic reactions to LA, local anesthetic systemic toxicity (LAST) is much more probable (incidence approximately 1 : 1,000), especially with relatively high doses used for epidural or “major” nerve blockades. The treatment of severe LAST associated with potent and long-acting LA (for example, bupivacaine) was very difficult and almost hopeless until successful “lipid rescue” with rather high intravenous doses of lipid emulsion in rats in 1998, then in patients in 2006. This revolutionary method (20% lipid emulsion bolus 100 mL over 2–3 min, then infusion 200–250 mL over 15–20 min; if circulatory stability is not

attained, consider re-bolus or increasing infusion), figuratively called “the silver bullet” against LAST, was initially recommended only as a means of despair in case of unsuccessful resuscitation. But the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine guidelines 2010, 2012, and 2017 consistently became less conservative, and now “lipid rescue” is recommended for the first signs of serious LAST, as soon as airway patency is ensured. In conclusion, one litre of 20% lipid emulsion should be available at every workplace where epidural or “major” nerve blockades with high doses of LA are performed.

Keywords: local anesthetics; systemic toxicity; lipid emulsions; review