

УДК 615.065+615.21

Шеремета Л.М.

Побічна дія засобів для місцевої анестезії при їх клінічному застосуванні

Кафедра фармакології (зав. каф. – Шеремета Л.М.)

Івано-Франківського національного медичного університету

Резюме. Засоби для місцевого знеболення широко застосовують у хірургічній та стоматологічній практиці. Побічні реакції (ПР), що виникають при застосуванні цієї групи препаратів є доволі частими, передбачуваними і можуть бути несерйозними, загрозливими для життя та летальними. Нами проаналізовані 72 випадки ПР на місцеві анестетики, що зустрічалися в Івано-Франківській області за 2007-2014 рр. і були зареєстровані Регіональним відділенням Державного експертного центру МОЗ України за спонтанними повідомленнями лікарів (форма № 137/о). Найчастіше серйозні ПР виникали при застосуванні артикаїну та препаратів, що його містять, і складала 62,5% (у тому числі 1 летальний випадок від анафілактичного шоку), алергічні реакції різної важкості переважали під час призначення новокаїну (10%), про реакції на лідокаїн та бупівакаїн повідомлялось у 11,5% та 12,5% випадків відповідно, а на мепівакаїн – у 2,5% зареєстрованих випадків. Слід також відзначити, що у 50% повідомлень стосовно бупівакаїну відзначено відсутність його ефекту. Прояви зареєстрованих нами ПР на анестетики у більшості випадків вимагали медикаментозної корекції із застосуванням 2 і більше ЛЗ (82%), госпіталізації (46%) або подовження її термінів в середньому на 2 дні (36%). Летальний випадок після застосування артикаїну був викликаний анафілактичним шоком у пацієнтки із обтяженим алергологічним анамнезом (бронхіальною астмою).

Ключові слова: побічна дія ліків, засоби, що впливають на нервову систему.

Постановка проблеми і аналіз останніх досліджень.

Місцеві анестетики використовують у медицині та стоматології з 1884 року, коли вперше був застосований кокаїн для знеболення оперативного втручання в офтальмології австрійським лікарем Коллером [8]. У 1904 році був створений перший синтетичний дериват кокаїну прокаїн (новокаїн), а протягом наступних 60 років створено понад 20 препаратів із місцево-анестезуючими властивостями. За цей період окремі препарати вилучили з практики через їх значну токсичність або здатність викликати залежність (кокаїн), а інші, більш сучасні – широко застосовують для всіх видів місцевого знеболення. За хімічним походженням анестетики поділяються на похідні амідів (лідокаїн, мепівакаїн, артикаїн та ін.) і похідні складних ефірів пара-амінобензойної кислоти (новокаїн, дикаїн). Всі ці препарати є менш токсичні, порівняно з кокаїном, але мають різний ступінь вираженої нейро- та кардіотоксичності. Бупівакаїн представляє особливий інтерес через велику тривалість дії та історію клінічного застосування. Синтезований в 1957 році, впроваджений у практику в 1965 році. За цей період опубліковано достатньо даних про позитивні та небажані реакції зі сторони ЦНС та серцево-судинної системи, що призвело до обмеження його застосування в окремих країнах [7]. Похідні ефірів пара-амінобензойної кислоти (ПАБК) і похідні амідів відрізняються шляхом метаболізму, стабільністю у водному середовищі та активністю, ефіри мають набагато більше шансів, ніж аміди викликати алергічні реакції гіперчутливості.

Метою дослідження був кількісний та якісний аналіз випадків побічних реакцій (ПР) на місцеві анестетики різної хімічної будови, порівняння їх клінічних проявів, методів корекції та наслідків.

Матеріал і методи дослідження

Досліджено 72 спонтанних повідомлення (форма №1 37/о) про ПР лікарських засобів (ЛЗ), що застосовуються для місцевої анестезії, отриманих Регіональним відділенням ДЕЦ, для чого використано статистичні та бібліографічні методи.

Результати дослідження та їх обговорення

Протягом 2007-2013 років та за 9 місяців 2014 року до

Регіонального відділення ДЕЦ надійшло 72 повідомлення про ПР на місцеві анестетики, що становить 2,8% від усіх отриманих повідомлень. В усіх випадках було встановлено можливий причинно-наслідковий зв'язок між ПР та підозрюваним ЛЗ. Розподіл частоти розвитку реакцій, їх прояви та важкість відрізнялись у застосовуваних препаратах (Табл. 1). Найбільшу кількість ПР було зафіксовано за використання артикаїну та препаратів, що його містять (артифрин). При цьому відзначали переважно токсичні реакції зі сторони серцево-судинної системи (тахі- або брадикардія, аритмія, гіпертензія), ЦНС (головокружіння, запаморочення), в одному випадку відзначена реакція гіперчутливості при проведенні проби. Такі прояви узгоджуються із даними доказової медицини, так як алергічні реакції на артикаїн зустрічаються вкрай рідко [6].

Щодо якісного аналізу проявів ПР, то вони розподілились наступним чином (табл. 2)

Без лікування ускладнень токсичність місцевих анестетиків токсичність може призвести до розвитку судом, пригнічення або зупинки дихання, серцево-судинної недостатності або зупинки серця і смерті. Згідно з даними Американської асоціації контролю за отрутами у 2011 році було зареєстровано 1320 випадків ПР на лідокаїн, із яких 163 завершилися без наслідків, у 75 – застосовували амбулаторне медикаментозне лікування, у 17 – пацієнти були госпіталізовані, а у 3 випадках настала смерть [5].

Ефіри ПАБК є доволі частою причиною алергічних реакцій: близько 30% випадків алергії припадає на прокаїн, тетракаїн і хлорпрокаїн [7]. Похідні амідів, не пов'язані з ПАБК і не викликають алергічних реакцій з тією ж частотою, проте, розчини амідних анестетиків можуть іноді містити метилпарабен, який структурно схожий на ПАБК і, таким чином, може призвести до алергічної реакції. За результатами наших спостережень, алергічні реакції на аміди, зокрема лідокаїн, є доволі частими. В Україні протягом останніх 10 років відзначається щорічно летальні випадки від анафілактичних реакцій, викликані лідокаїном та іншими анесте-

Таблиця 1. Кількісний аналіз випадків ПР на місцево-анестезуючі ЛЗ

Назва препарату (МНН)	Кількість випадків (абс/%)
Артикаїн	45/62,5
Бупівакаїн	9/12,5
Прокаїн (Новокаїн)	7/10
Лідокаїн	8/11,5
Мепівакаїн	3/2,5
Усього	72

Таблиця 2. Якісні прояви ПР місцевих анестетиків (абс)

Назва препарату (МНН)	Відсутність ефекту	Місцеві реакції	Генералізовані форми алергічної реакції	Ураження серцево-судинної системи	Ураження ЦНС 9 (і/або)
Артикаїн	-	3	Анафілактичний шок – 1	40	26
Бупівакаїн	4	1	-	4	4
Прокаїн (Новокаїн)	-	3	Кропив'янка – 4	-	-
Лідокаїн	-	2	Токсикодермія – 1 Кропив'янка – 3	3	-
Мепівакаїн	-	1	-	2	-

тиками [2-4].

Прояви зареєстрованих нами ПР на анестетики у більшості випадків вимагали медикаментозної корекції із застосуванням 2 і більше ЛЗ (82%), госпіталізації (46%) або подовження термінів госпіталізації в середньому на 2 дні (36%). Летальний випадок після застосування артикаїну був викликаний анафілактичним шоком у пацієнтки із обтяженим алергологічним анамнезом (бронхіальною астмою).

Висновки

1. Частота розвитку ПР на місцеві анестетики ймовірно є дещо більшою, ніж рапортовано, оскільки часто несерйозні реакції не повідомляються лікарями.

2. Більшість серйозних ПР розвиваються після застосування анестетиків без проведення попереднього тестування на чутливість і детального опитування з приводу алергологічних проявів у минулому, або через технічні помилки при введенні.

3. Економічні затрати на корекцію ПР є суттєвими, як для пацієнта, так і для лікувальних закладів, у яких ці реакції розвинулись і збільшують тривалість тимчасової непрацездатності.

Перспективи подальших досліджень

Ми продовжимо аналізувати прояви небажаних реакцій на лікарські засоби з метою визначення можливих ризиків їх виникнення і попередження розвитку, а також для ознайомлення медичної громади.

Література

1. Викторов А.П. Аллергические реакции на лекарственные средства: современные проблемы / А.П. Викторов // Новости медицины и фармации. – 2006. – № 16 (198). – С. 14-16.
2. Викторов О.П. Анализ безопасности медицинского застосування ЛЗ (2008 р.) / О.П. Викторов, О.В. Матвеева, І.О. Логвіна та ін. // Укр.мед.часопис. – 2009, №684 (13). – С. 29-33.
3. Матвеева О.В. Анализ безопасности медицинского застосування лікарських засобів в Україні (2009) / О.В. Матвеева, О.П. Викторов, І.О. Логвіна та ін. // Клінічна фармація, фармакотерапія та медична стандартизація. – 2010 – №1-2. – С. 120-127.
4. Матвеева О.В. Анализ безопасности медицинского застосування лікарських засобів в Україні: за результатами здійснення фармаконагляду 2010 року / О.В. Матвеева, О.П. Викторов, В.Є. Бліхар, В.П. та ін. // Рациональная фармакотерапия. – 2011, № 3. – С. 72-83.
5. 2011 Annual report of the American Association of Poison Control Centers' National Poison Data System (NPDS): 29th Annual Report / A.C. Bronstein, D.A. Spyker, L.R. Jr Cantilena et al. // Clin Toxicol (Phila). – 2012, Vol.50(10). – P.911-1164. [Medline]
6. <http://www.drugs.com/sfx/articaine-epinephrine-side-effects.html>
7. Meyler's Side Effects of Drugs Used in Anesthesia / [Jeffrey K. Aronson] // код доступу: <http://books.google.com.ua/booksid=W2k21o30Eg4C&pg>
8. Ruetsch Y.A. From cocaine to ropivacaine: the history of local anesthetic drugs / Y.A. Ruetsch, T. Buni, A. Borgeat // Curr. Top. Med. Chem. – 2001, Vol.1(3). – P. 175-182]

Шеремета Л.Н.

Побочное действие средств для местной анестезии при их клиническом применении

Кафедра фармакологии (зав. кафедрой - Шеремета Л.Н.)

Ивано-Франковского национального медицинского университета

Резюме. Средства для местного обезболивания широко применяют в хирургической и стоматологической практике. Побочные реакции (ПР), возникающие при применении этой группы препаратов довольно частые, предсказуемые и могут быть несерьезными, угрожающими жизни и летальными. Нами проанализированы 72 случая ПР на местные анестетики, которые имели место в Ивано-Франковской области за 2007-2014 гг и были зарегистрированы Региональным отделением Государственного экспертного центра МЗ Украины по спонтанным сообщениям врачей (форма № 137/о). Чаще серьезные ПР возникали при применении артикаина и препаратов, его содержащих, и составляли 62,5% (в том числе 1 летальный случай от анафилактического шока), аллергические реакции различной тяжести преобладали при назначении новокаина (10%), о реакции на лидокаин и бупивакаин сообщалось в 11,5% и 12,5% случаев соответственно, а на мепивакаин - в 2,5% зарегистрированных случаев. Следует также отметить, что в половине сообщений относительно бупивакаина отмечено отсутствие эффекта. Проявления зарегистрированных нами ПР на анестетики в большинстве случаев требовали медикаментозной коррекции с применением 2 и более ЛЗ (82%), госпитализации (46%) или продление ее сроков в среднем на 2 дня (36%). Летальный случай после применения артикаина был вызван анафилактическим шоком у пациентки с отягощенным алергологическим анамнезом (бронхиальной астмой).

Ключевые слова: *побочное действие лекарств, средства, влияющие на нервную систему.*

L.M. Sheremeta

Adverse Effects of Local Anesthetics in Their Clinical Use

Department of Pharmacology (Head of Department – L.M. Sheremeta) Ivano-Frankivsk National Medical University

Abstract. Medications that cause local anesthesia are widely used in surgical and dental practice. Depending on the chemical structure modern anesthetics are divided into derivatives of amides (lidocaine, trimecain, mepivacaine, articaine, etc.) and ester derivatives of para-aminobenzoic acid (procaine, dicaine, and benzocaine). Adverse reactions when using this group of drugs are quite common, predictable and can be serious, life-threatening or even fatal. 72 cases of adverse reactions to local anesthetics which took place in Ivano-Frankivsk region from 2007 to 2014 and registered by the Regional Office of the State Expert Center Ministry of Health of Ukraine (SEC) by spontaneous reports of doctors (form № 137) were analyzed. The most common serious adverse reactions occurred when using articaine and preparations containing it (62.5% of cases including 1 fatal case due to anaphylaxis), allergic reactions of varying severity were prevalent when administering novocaine (10%), adverse reactions to lidocaine and bupivacaine took place in 11.5% and 12.5% of cases respectively, and allergic reactions to mepivacaine were found in 2.5% of these cases. The recorded adverse reactions (AR) to anesthetics required pharmacological correction using two or more drugs (82%), hospitalization (46%) or prolongation of hospitalization on average for 2 days (36%). Lethal outcome after using of articaine was caused by an anaphylactic shock in patient with burdened allergic history (bronchial asthma).

Keywords: *adverse drug effects, agents that affect the nervous system*

Надійшла 22.09.2014 року.