

Геодакян О.С.

## СИСТЕМНАЯ ТОКСИЧНОСТЬ МЕСТНЫХ АНЕСТЕТИКОВ У ДЕТЕЙ

ГБУЗ Детская городская клиническая больница № 13 им. Н.Ф. Филатова Департамента здравоохранения Москвы, 123001, Москва

*Представлен анализ публикаций, посвященных системной токсичности местных анестетиков при выполнении регионарной анестезии и клинической картине проявления этого потенциально смертельного осложнения. Даны особенности системной абсорбции у детей, в том числе и первого года жизни, формы и особенности проявления этого осложнения в виде нейротоксичности и кардиотоксичности. Показаны различия проявлений у взрослых и детей, максимально допустимые дозы использования рацемического бупивакаина. Представлены профилактика и модифицированный протокол лечения при наступлении системной токсичности местных анестетиков, а также метод проведения так называемой липидной реанимации с использованием 20% жировой эмульсии в виде интралипида. Даны рекомендации для снижения риска возникновения этого осложнения и продемонстрированы возможные сценарии при проведении сердечно-легочно-церебральной реанимации.*

Ключевые слова: системная токсичность; местные анестетики; дети; лечение; регионарная анестезия.

### SYSTEMIC TOXICITY OF LOCAL ANAESTHETICS IN CHILDREN (REVIEW)

Geodakyan O. S.

Filatov Children's Municipal Clinical Hospital 13, Moscow, Russian Federation

*The article deals with an analysis of the publications devoted of local anaesthetics' systemic toxicity (LAST) due to regional anaesthesia and symptoms of this potentially lethal complication. The review discusses features of systemic absorption and forms of local anaesthetics' neurotoxicity and cardiotoxicity in children, including newborns, differences of clinical signs of the LAST in adults and children and dosage of racemic bupivacaine. Moreover, the article deals with a modified treatment protocol for LAST and a method of lipid resuscitation with 20% lipid emulsion in the form of Intralipid. In conclusion the article discusses recommendations for LAST prophylaxis and scenarios during cardiopulmonary and cerebral resuscitation.*

Keywords: systemic toxicity, local anaesthetics, children, treatment, regional anaesthesia

Системная токсичность местных анестетиков (Local Anesthetic Systemic Toxicity) является редким, но потенциально смертельно опасным осложнением регионарной анестезии (РА). Об опасности токсичных концентраций местных анестетиков (МА) в крови сообщалось еще в 19-м веке после внедрения в клинику кокаина.

За последние годы частота токсических реакций при эпидуральном введении МА существенно сократилась. Так, еще в 1981 г. токсические реакции возникали с частотой 100 на 10 000 случаев [1].

Уже в 2002 г., анализируя 153 083 регионарные анестезии, выявили только 1 случай системной токсической реакции при эпидуральной анестезии и 6 при блокадах плечевого сплетения [2].

В середине 1980-х годов, когда РА только начала широко внедряться в педиатрическую практику, не было никаких руководств, регулирующих применение МА у детей. Как для однократных блокад, так и для продленной анестезии, например эпидуральной, применяли широкий диапазон дозировок, что привело к появлению сообщений о случаях системной токсичности МА, главным образом в виде генерализованных судорог. Однако, когда Anesthesia Patient Safety Foundation спонсировала исследования в США, Berde и соавт. [3] установили, что большая часть судорожных эпизодов связана с введением бупивакаина в дозе > 0,5 мг/кг/ч. Затем после публикации адекватных руководств по дозировке МА у детей количество эпизодов системной токсичности значительно снизилось [4].

#### Информация для контакта:

Геодакян Оганес Спартакович;

#### Correspondence to:

Geodakyan O.S.; e-mail: OSGeodakyan@yandex.ru

#### Клиника системной токсичности МА

Классическое описание системной токсичности МА подразделяют на легкую, среднюю и тяжелую. Легкая степень проявляется покалыванием, зудом, онемением в области губ и языка; металлическим привкусом во рту; шумом в ушах; беспокойством; дрожью; чувством страха; фасцикуляцией мышц; рвотой; потерей ориентации. Для средней степени присуще нарушение речи, оцепенение, тошнота, рвота, головокружение, сонливость, спутанность сознания, дрожь, моторное возбуждение, тонико-клонические судороги, широкие зрачки, ускоренное дыхание. При тяжелой степени — рвота, паралич сфинктеров, снижение тонуса мышц, утрата сознания, периодическое дыхание, остановка дыхания, кома, смерть [5].

Таким образом, системная токсичность МА проявляется в основном в виде нейротоксичности и кардиотоксичности.

Анализ 93 случаев системной токсичности МА, приведенных в литературе с 1979 по 2009 г., показал, что в 60% случаев клиника соответствует классической, в 30,3% случаев сердечно-сосудистые нарушения сопровождались и нарушением со стороны ЦНС, у 9,7% больных системная токсичность МА проявлялась только нарушениями со стороны сердечно-сосудистой системы без признаков поражения ЦНС [6].

Системные токсические эффекты являются следствием абсорбции или внутривенных инъекций МА в системное кровообращение.

Токсическая пороговая концентрация может быть превышена в результате случайной внутрисосудистой инъекции, передозировки или продленной инфузии препарата. Метгемоглобинемия и аллергические реакции относят к редким системным эффектам местных анестетиков.

Кардиотоксичность и нейротоксичность МА напрямую связана с концентрацией этих препаратов в плазме. Так, при содержании лидокаина, равном 3—6 мг/мл, возни-

кают субъективные жалобы пациента, при 8—12 мкг/мл — судороги, при 12 мкг/мл и более — утрата сознания, при 20 мкг/мл — остановка дыхания, при 26 мкг/мл — остановка сердца [5].

### Системная абсорбция

Скорость системной абсорбции МА положительно коррелирует с плотностью и размером капилляров в месте введения; регионарным кровотоком; коэффициентом диффузии кровь/ткань. Сердечный выброс и регионарный кровоток по отношению к массе тела больного выше у детей раннего возраста по сравнению с взрослыми. Таким образом, независимо от места введения системная абсорбция будет выше у детей младшей возрастной группы. К другим важным факторам, влияющим на системную абсорбцию МА, относят связываемость с тканевыми белками, растворимость в липидах, наличие адреналина в растворе МА, концентрацию раствора МА, общую дозу, скорость введения, и повторные введения (или постоянную инфузию). Несмотря на возможность локального прямого эффекта на диаметр кровеносных сосудов (бупивакаин, лидокаин и этидокаин вызывают незначительную вазодилатацию, а мепивакаин, ропивакаин и прилокаин — скорее небольшую вазоконстрикцию), скорость системной абсорбции принципиально зависит от места введения (регионарного кровотока).

Независимо от используемого МА скорость абсорбции увеличивается в следующем порядке: 1) проксимальные блокады нервов нижней конечности (седалищного и бедренного); 2) блокады плечевого сплетения (супраклавикулярный и аксиллярный доступы); 3) каудальная блокада; 4) эпидуральная блокада; 5) межреберные блокады; 6) ларингеальная аппликация.

У ребенка до 3 лет имеет место почти мгновенная сосудистая абсорбция МА после местной ларингеальной аппликации. Скорость абсорбции для лидокаина (время пиковой концентрации) и плазменные концентрации при местной анестезии сравнимы с данными после внутривенного введения. Это объясняется значительно большей плотностью кровеносных сосудов этой области у детей раннего возраста. Кроме этого, очень высокая скорость абсорбции показана при внутривенном введении, после торакотомий или коррекции коарктации аорты.

В случаях передозировки токсические реакции быстрее развиваются у детей, чем у взрослых, в связи с более ранним развитием пиковых токсических концентраций препарата в плазме, и не только после нанесения на слизистые мембраны, но и после межреберных и каудальных эпидуральных введений [7].

### Нейротоксические эффекты

У новорожденного симптомы нейротоксичности включают судороги, гипотензию, остановку дыхания и циркуляторный коллапс, хотя ранние симптомы отсутствуют (сонливость, мышечные фасцикуляции и др.). При быстром начале токсической реакции судороги могут развиваться мгновенно, с быстрым последующим развитием циркуляторной депрессии. Все используемые в клинической практике МА для выполнения регионарной анестезии у рожениц имеют весьма умеренное воздействие на новорожденного, который в основном ограничивается мышечной гипотонией. Неонатальная депрессия чаще отмечалась при использовании более кумулятивных препаратов лидокаина и мепивакаина, а не после назначения длительно действующего бупивакаина. МА легко проникают через гематоэнцефалический барьер и, блокируя натриевые каналы возбудимых клеточных мембран ткани головного мозга, вызывают токсические эффекты, сте-

пень которых определяется концентрацией анестетика в плазме и скоростью его проникновения в мозг. В целом токсичность в отношении ЦНС пропорциональна местной анестетической активности препарата, отмечена относительно низкая корреляция между плазменными концентрациями и началом появления симптомов токсического действия. Метаболический ацидоз, сопровождающийся судорогами, резко повышает церебральный захват лидокаина, концентрацию бупивакаина в клетках миокарда и уровень несвязанной с белками (свободной) фракции препарата в плазме.

Поверхностная общая анестезия повышает порог токсичности МА. При общей анестезии начальные и основные симптомы токсического действия МА маскируются или не развиваются совсем, поэтому судороги следует диагностировать по таким косвенным признакам, как мышечная ригидность, необъяснимая гипоксемия, аритмия и сердечно-сосудистый коллапс. Нейротоксичность лидокаина увеличивается в присутствии праволевых внутрисердечных шунтов [6, 8].

### Кардиотоксические эффекты

Таким образом, при наступлении системной токсичности от использования МА последние оказывают кардиотоксическое действие, влияя на проводимость, сократимость и метаболизм миокарда. Поэтому если имелись какие-либо признаки системной токсичности, то рекомендуется длительное наблюдение (> 12 ч), так как депрессия сердечной функции может сохраниться или даже повториться после проведения лечения. Следует отметить, что точные механизмы развития кардиотоксичности до сих пор окончательно не установлены.

Современные кардиологические методы исследования позволили определить влияние МА на функциональное состояние миокарда задолго до момента появления выраженных церебральных токсических эффектов. Одновременная регистрация гемодинамических показателей методами электро- и эхокардиографии показала, что более выраженные изменения интервала *PR*, длительности *QRS*, интервала *QT*, частоты сердечных сокращений, фракции изгнания и АД развиваются при меньших плазменных концентрациях бупивакаина.

При массивных передозировках бупивакаина и этидокаина развитие желудочковой тахикардии и фибрилляции практически совпадает с началом судорог. Таким образом, концентрация бупивакаина в плазме, вызывающая депрессию миокарда, по-видимому, близка к церебральной токсической концентрации. Фибрилляция желудочков, обусловленная токсическим действием бупивакаина, трудно поддается лечению и часто бывает необратимой [9].

### Влияние МА на проводимость миокарда

При высоких уровнях в плазме бупивакаин укорачивает потенциал действия в синоатриальном узле и атриовентрикулярном пучке путем торможения тока ионов кальция через каналы L-типа, что, по мнению De La Coussaye и соавт. [10], объясняет замедление атриовентрикулярной проводимости и синусовую брадикардию. В эквивалентных дозах бупивакаин в большей степени, чем лидокаин, снижает сократимость миокарда, что обусловлено менее выраженным влиянием лидокаина на кальциевые каналы.

Оценка влияния МА на ширину интервала *QRS* при их непосредственном введении в сосуды сердца показала, что на фоне условного показателя, принятого за 1 у лидокаина, эта величина у ропивакаина и рацемического бупивакаина составила 6,7 и 15 соответственно. По сравнению с ропивакаином L-бупивакаин и рацемический бу-

бупивакаин оказывали, по данным Morison и соавт. [11], в 1,2 и 2,1 раза, а по мнению Mazoit и соавт. [12], в 1,3 и 3,3 раза соответственно более выраженное влияние на интервал *QRS*.

При сравнении электрофизиологических свойств эквивалентных концентраций бупивакаина, L-бупивакаина и ропивакаина установлено ухудшение проводимости на фоне всех 3 МА, но рефрактерный период у желудочков при использовании бупивакаина и L-бупивакаина был зависим от концентрации последних и существенно длиннее по сравнению с ропивакаином [13].

Было также продемонстрировано, что длительность интервала *QRS* больше, а нарушения ритма сердца отмечались более часто на фоне рацемического бупивакаина по сравнению с L-бупивакаином [12].

#### **Влияние МА на сократимость миокарда**

Доказано, что после введения МА частота развития асистолий была больше при использовании рацемического бупивакаина, чем L-бупивакаина или ропивакаина, причем частота успешной реанимации более высока при остановке сердца, вызванной ропивакаином, по сравнению с рацемическим бупивакаином или L-бупивакаином [14].

Установлено, что бупивакаин и L-бупивакаин уменьшают фракцию выброса и сердечный индекс больше, чем ропивакаин [15].

В эксперименте показано, что кардиодепрессивный эффект бупивакаина примерно в 2 раза больше, чем у ропивакаина. Влияние бупивакаина на сократимость миокарда связано с ингибированием высвобождения и секвестрацией кальция в саркоплазматическом ретикулуме, а также уменьшением миофибриллярной активности [16].

#### **Влияния МА на метаболизм миокарда**

МА сами по себе нарушают митохондриальный метаболизм и тем самым способствуют кардиодепрессии. Бупивакаин ингибирует дыхательную цепь, влияя таким образом на процесс окислительного фосфорилирования, что приводит к снижению синтеза АТФ в митохондриях и в конечном итоге недостаточному обеспечению миоцитов энергией. Доказано, что бупивакаин нарушает митохондриальный метаболизм миоцитов значительно больше, чем ропивакаин [17].

Эти клинические проявления присущи взрослым пациентам, так как РА им проводится, как правило, в сознании. Как известно, в педиатрической анестезиологии действует правило — все виды РА детям за некоторым исключением проводят уже после наступления общей поверхностной анестезии. Такие ранние проявления системной токсичности МА, как изменение психического состояния или фасцикуляции мышц, можно обнаружить, если пациент не спит, или можно не обнаружить и пропустить, если они не выражены, что актуально для детской анестезиологии, потому что подавляющее большинство детей во время и после проведения РА уже находятся под общей анестезией. Первыми признаками проявления токсичности при этом могут быть тахикардия или угнетение сердечно-сосудистой функции. Гораздо легче обнаружить проявления системной токсичности МА у детей в послеоперационном периоде, когда с целью обезболивания проводится постоянная инфузия МА.

Рекомендуемые максимальные дозы для детей у рацемического бупивакаина остаются все теми же. Однако эти же дозы можно с уверенностью считать минимально токсическими [3]: болюсное введение: новорожденные — 1,5—2,0 мг/кг; дети > 1 года — 2,5 мг/кг. Постоянная инфузия: новорожденные — 0,2 мг/кг/ч; дети > 1 года — 0,4 мг/кг/ч.

Профилактика системной токсичности МА: выбор концентрации МА, выбор объема вводимого МА, повторяющаяся поэтапная аспирационная проба, контроль за пассивным рефлюксом из иглы или катетера, медленное введение МА, контроль ЭКГ и АД.

*Протокол лечения системной токсичности местных анестетиков (модифицированный):* зовите на помощь, предварительно оцените ситуацию, контроль и управление дыхательными путями: переводите на 100% O<sub>2</sub>, противосудорожная терапия с целью купирования возможных или имеющихся судорог: предпочтительно введение бензодиазепинов, контроль и управление нарушениями сердечного ритма, применение препаратов и проведение активных манипуляций, поддерживающих сердечную деятельность, вплоть до непрямого массажа сердца, избегайте применения вазопрессина, блокаторов Са-каналов, β-блокаторов, местных анестетиков, липидная реанимация с использованием 20% жировой эмульсии интратрахеально. [www.lipidrescue.org](http://www.lipidrescue.org)

Липидная реанимация (рассчитано на пациента массой тела 70 кг): болюсно внутривенно вводить в течение 1 мин из расчета 1,5 мл/кг (приблизительно 100 мл), постоянная управляемая инфузия из расчета 0,25 мл/кг/мин (приблизительно 18 мл/мин под контролем инфузора), повторите болюсное внутривенное введение 1 или 2 раза при продолжающейся сердечно-сосудистой недостаточности (в дозе до 3 мл/кг с повторением каждые 3—5 мин до полного восстановления сердечной деятельности), если АД продолжает оставаться низким, увеличьте скорость постоянной управляемой инфузии дважды до 0,5 мл/кг/мин, после достижения стабильности кровообращения продолжайте по крайней мере еще 10 мин постоянную управляемую инфузию жировой эмульсии, рекомендуемый предельный объем жировой эмульсии: примерно 10 мл/кг в течение первых 30 мин с начала инфузии.

#### **Возможности для снижения риска возникновения системной токсичности местных анестетиков**

- Используйте наименьшую дозу МА, которая может быть достаточной для достижения желаемого эффекта и продолжительности анальгезии.
- На уровень концентрации МА в крови оказывает влияние место его введения, скорость введения и доза.
- Предпочтительнее использовать такие менее токсичные МА, как ропивакаин или L-бупивакаин.
- Факторы, которые могут увеличить вероятность возникновения токсического эффекта: сердечная недостаточность, ишемическая болезнь сердца, нарушения проводящей системы сердца, болезни метаболизма (например, митохондрий), болезни печени, низкий уровень белка в плазме, метаболический или респираторный ацидоз, Na-блокаторы.
- Системная токсичность при использовании МА может также возникнуть у пациентов с серьезными нарушениями функций сердца, особенно если имеется сниженная фракция сердечного выброса. Эти больные чувствительны к большим дозам МА, так как из-за замедленной циркуляции крови концентрация МА в тканях у этих пациентов может повышаться.
- Необходимо выполнять аспирационную пробу на всех этапах манипуляции, наблюдая за наличием или отсутствием крови в шприце при аспирации.
- Использовать тест-дозу, в том числе, например, адреналин в разведении 5 мкг/на 1 мл МА.
- Вводить МА маленькими дозами с этапной оценкой наличия признаков системной токсичности, не превышать максимально рекомендуемые дозы.



- Вводить медленно!
- Быстрое купирование судорог помогает предотвратить развитие ацидоза и гипоксии, которые усугубляют кардиотоксический эффект МА.
- При проведении противосудорожной терапии избегайте применение пропофола или тиопентала-натрия, особенно у пациентов с имеющимися признаками нестабильности сердечно-сосудистой системы, так как эти препараты дают кардиодепрессивный эффект и могут сами потенцировать токсический эффект [18].

### Перспективы

Следует помнить, что при системной токсичности МА сердечно-легочно-церебральная реанимация должна проводиться не менее 60 мин. Таким образом, сценарий проведения сердечно-легочно-церебральной реанимации при системной токсичности МА отличается от других форм острой сердечно-сосудистой недостаточности.

Эффективность инфузии интратрипиды при случайном внутривенном введении МА была клинически подтверждена при блокадах плечевого сплетения. В первом случае асистолия при продолжающейся реанимации длилась 20 мин [19], во втором — 10 мин [20].

В последующем пациенты были выписаны из стационара без какого-либо неврологического дефицита. Таким образом, успешная реанимация после длительной остановки сердца подтверждает, что токсичность анестетиков не вызывает необратимых повреждений миокарда.

*Настоятельно рекомендуется всем специалистам, которые в своей практике используют МА в дозах, достаточных для получения системного токсического эффекта, разработать и иметь в доступности инструкцию для лечения и контроля этого осложнения.*

### REFERENCES. \* ЛИТЕРАТУРА

1. Kenepp N.B., Gutsche B.B. Inadvertent intravascular injections during lumbar epidural anesthesia. *Anesthesiology*. 1981; 54: 172—3.
2. Auroy Y., Benhamou D., Bargues L., Ecoffey C. et al. Major Complications of Regional Anesthesia in France. The SOS Regional Anesthesia Hotline Service *Anesthesiology*. 2002; 97: 1274—80.
3. Berde C.F. Toxicity of LA in infants and children. *J. Pediatr*. 1993; 122: 14—20.
4. Dalens J. *Pediatric Regional Anesthesia*. Boca Raton, Florida: CRC Press, Inc; 1990.
5. Koryachkin V.A. *Neuraxial blocking (neuroakcial'naya blokada)*. Sankt-Petersburg: ELBI-SPb.; 2013: 389—90. (in Russian)
6. Di Gregorio G., Neal J.M., Rosenquist R.W. et al. Clinical presentation of LAST: a review of published cases 1979 to 2009. *Reg. Anesth. Pain Med*. 2010; 35: 181—7.
7. Ryazhev S.V., Stepanenko S.M., Geodakyan O.S. System toxic re-

actions during regional anesthesia by local anesthetics in children. *Rossiyskiy zhurnal anesteziologii i intensivnoy terapii*. 2000; 1: 35—40. (in Russian)

8. Mazoit J.X., Dalens J. Pharmacokinetics of local anaesthetics in infants and children. *Clin. Pharmacokinet*. 2004; 43: 17—32.
9. Brown D.L., Ransom D.M., Hall J.A. et al. Regional anesthesia and local anesthetic-induced systemic toxicity: seizure frequency and accompanying cardiovascular changes. *Anesth. Analg*. 1995; 81: 321—8.
10. De La Coussaye J.E., Masse C., Bassoul B.P. et al. Bupivacaine-induced slow-inward current inhibition: a voltage clamp study on frog atrial fibres. *Can. J. Anaesth*. 1990; 37: 819—22.
11. Morison S.G., Dominquez J.J., Frascarolo P. et al. A comparison of the ECG cardiotoxic effects of racemic bupivacaine, levobupivacaine and ropivacaine in anesthetized swine. *Anesth. Analg*. 2000; 90: 1308—14.
12. Mazoit J.X., Decaux A. et al. Comparative ventricular electrophysiologic effect of racemic bupivacaine, levobupivacaine and ropivacaine on the isolated rabbit heart. *Anesthesiology*. 2000; 93: 784—92.
13. Aya A.G., De La Coussaye J.E., Robert E. et al. Comparison of the effects of the racemic bupivacaine, levobupivacaine and ropivacaine on ventricular conduction refractoriness, and wavelength: an epicardial mapping study. *Anesthesiology*. 2002; 96: 641—50.
14. Ohmura S., Kawada M., Ohta T. et al. Systemic toxicity and resuscitation in bupivacaine-, levobupivacaine-, or ropivacaine-infused rats. *Anesth. Analg*. 2001; 93: 743—8.
15. Roysse C.F., Roysse A.G. The myocardial and vascular effects of bupivacaine, levobupivacaine and ropivacaine using pressure volume loops. *Anesth. Analg*. 2005; 101: 679—87.
16. Mio Y., Fukuda N., Kusakari Y. et al. Comparative effects of bupivacaine and ropivacaine on intracellular Ca transients and tension in ferret ventricular muscle. *Anesthesiology*. 2004; 101: 888—94.
17. Weinberg G.L., Palmer J.W., VadeBoncouer T.R. et al. Bupivacaine inhibits acylcarnitine exchange in cardiac mitochondria. *Anesthesiology*. 2000; 92: 523—8.
18. Neal J.M., Bernards C.M., Butterworth J.F., Di Gregorio G., Drasner K., Hejtmanck M.R. et al. ASRA practice advisory on local anesthetic systemic toxicity. *Reg. Anesth. Pain Med*. 2010; 35: 152—61.
19. Rosenblatt M.A., Abel M., Fisher G.W. et al. Successful use of a 20% lipid emulsion to resuscitate a patient after a presumed bupivacaine-related cardiac arrest. *Anesthesiology*. 2006; 105 (1): 217—8.
20. Litz R.J., Popp M. et al. Successful resuscitation of a patient with ropivacaine-induced asystole after axillary plexus block using lipid infusion. *Anaesthesia*. 2006; 61 (8): 800—1.

\* \* \*

5. Корячкин В.А. *Нейроаксиальные блокады*. СПб: ЭЛБИ-СПб; 2013: 389—90.
7. Ражев С.В., Степаненко С.М., Геодакян О.С. Системные токсические реакции при региональной анестезии местными анестетиками у детей. *Российский журнал анестезиологии и интенсивной терапии*. 2000; 1: 35—40.

Received. Поступила 18.05.14