



«Серебряная пуля?»

«Липидное спасение»

Клинические рекомендации

Филиппович Г. В.





«Серебряная пуля»?

Непреднамеренное внутрисосудистое введение МА

Наиболее частыми признаками кардиотоксичности являются изменения ЭКГ в виде тахи- или брадиаритмий, желудочковой эктопии, различных блокад или расширения комплекса QRS (**50%** случаев).

Более серьезные нарушения ритма, или злокачественные аритмии, в том числе желудочковая тахикардия и фибрилляция или асистолия возникают примерно в **10%** случаев.



Непреднамеренное внутрисосудистое введение МА в акушерстве

1979 г. США.

Albright G. A. сообщил о **6** случаях сердечно-сосудистого коллапса после случайных в/в инъекций бупивакаина.

2 случая имели отношение к обезболиванию родов (**100 мг** при каудальной анестезии и **90 мг** при ЭА)



Albright G A. Cardiac arrest following regional anesthesia with etidocaine or bupivacaine. Anesthesiology 1979; 51: 285–287.



Albright G. A. 1979 г.

- быстрое начало желудочковой фибрилляции, предсердной аритмии, желудочковой тахикардии, асистолии или полной блокады сердца
- один случай привел к материнской смертности
- в некоторых этих случаях **остановка сердца произошла до развития судорог**



Albright G A. Cardiac arrest following regional anesthesia with etidocaine or bupivacaine. Anesthesiology 1979; 51: 285–287.

Непреднамеренное внутрисосудистое введение МА в акушерстве

1984 г. Сообщение о **35** акушерских случаях случайной внутривенной инъекции бупивакаина, которые включали **24** материнские смерти

6 случаев – **0.5%** бупивакаин

29 случаев – **0.75%** бупивакаин



**Временный вывод 0,75% раствора бупивакаина с рынка.
Появление рекомендаций по безопасности использования препарата.**



*Plumer M., Appendix B. Obstetric case histories: bupivacaine.
SOAP Newsletter 1984; 15 (3/4): 8–10.*

Непреднамеренное внутрисосудистое введение МА в акушерстве

Закрытое исследование в США:

19 случаев судорог.

Из них **18** связано с ЭА,

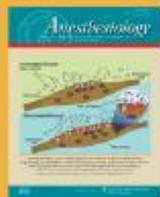
17 – следствие токсичности МА.

Исходы неблагоприятные,

с неврологическими нарушениями

или смертями матери, плода

или обоих в **83%** случаев

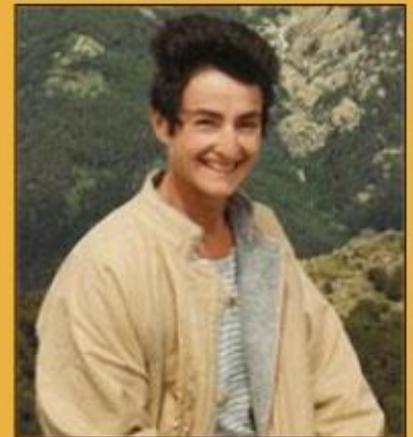


*Chadwick H. S., Posner K., Caplan R. A., Ward R. J., Cheney F. W.
A comparison of obstetric and nonobstetric anesthesia malpractice claims.
Anesthesiology 1991; 74: 242–249.*



Felicity Reynolds

«Тяжело интерпретировать многообразие противоречивых данных, но они определенно не ставят точку в вопросе селективной кардиотоксичности бупивакаина ...»



Reynolds E. In defence of bupivacaine. International Journal of Obstetric

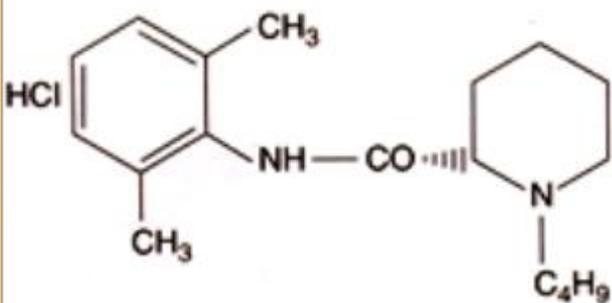


Левовращающие (S-) изомеры МА

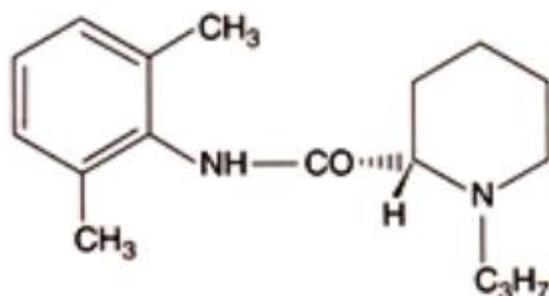
В 1990-х годах на рынок были введены левобупивакаин и ропивакаин.

Было показано, что левовращающие (S-) изомеры МА менее токсичны, чем правовращающие (R-).

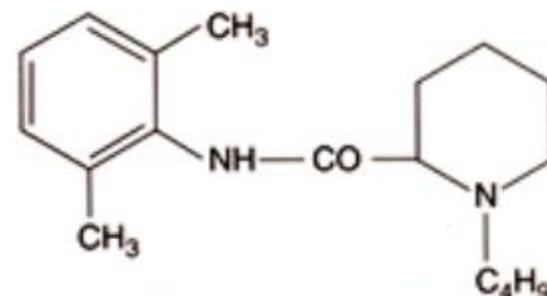
Однако появление более безопасных местных анестетиков **не устранило проблему системной токсичности.**



S(-)-bupivacaine (levobupivacaine)



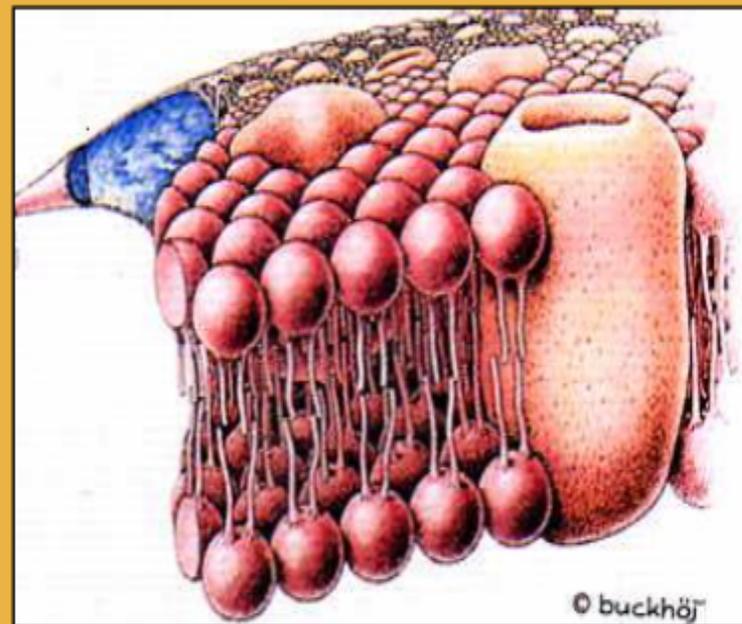
S(-)-ropivacaine



R,S-(±)-bupivacaine

Механизмы системной токсичности МА

- **Блокада Na-каналов миокарда** (особенно мощными МА).
Нарушение А-V-проводимости.
- **Ингибирование митохондрий** (поэтому больше поражаются органы, наименее способные к анаэробному метаболизму – сердце, головной мозг)





Непреднамеренное внутрисосудистое введение МА

При болюсном в/в введении МА клиника развивается очень быстро. В **50%** случаев – практически сразу же, в течение **1** минуты от момента инъекции препарата.

При продленной инфузии МА признаки токсичности развиваются не сразу, и могут проявиться даже спустя несколько дней от начала инфузии.





Непреднамеренное внутрисосудистое введение МА

Первыми признаками развития системной токсичности МА является поражение ЦНС и развитие судорог.

Считающиеся классическими предвестниками такие симптомы, как появление тревожности, металлического привкуса во рту, онемение губ и нарушения слуха, встречаются менее чем в **20% случаев.**





Непреднамеренное внутрисосудистое введение МА в акушерстве

Наиболее частыми признаками кардиотоксичности являются изменения ЭКГ в виде тахи- или брадиаритмий, желудочковой эктопии, различных блокад или расширения комплекса QRS (**50%** случаев).

Более серьезные нарушения ритма, или злокачественные аритмии, в том числе желудочковая тахикардия и фибрилляция или асистолия возникают примерно в **10%** случаев.





Непреднамеренное внутрисосудистое введение МА

В 10% случаев кардиотоксичность манифестирует без признаков поражения ЦНС.

Т. о., примерно в **40%** случаев системной токсичности, ее клинические проявления не типичны, либо из-за отсроченного начала (более 5-ти минут), либо из-за отсутствия в клинике признаков нейротоксичности.



Анестезиолог должен проявлять особую бдительность и быть готовым определить ранние симптомы развивающейся системной токсичности





Непреднамеренное внутрисосудистое введение МА Лечение

При некупирующемся судорожном синдроме:

Миорелаксанты => снижение уровня гипоксии и метаболического ацидоза, обусловленных тонико-клонической мышечной активностью.

При лечении аритмий: препарат выбора – **амиодарон**

«Липидное спасение»





«Серебряная пуля»?

G. Weinberg. Идея «липидного спасения»

Первые доказательства эффективности жировых эмульсий при кардиотоксичности МА были получены Г. Вейнбергом и коллегами в эксперименте на крысах.





«Серебряная пуля»?

Липиды и кардиотоксическое действие местных анестетиков

**Профилактическое применение или лечение
растворами липидов увеличивает дозу, необходимую
для бупивакаиновой асистолии у крыс**



G. Weinberg et al. Anesthesiology, 1998; 88(4): 1071–1075



**Инфузия липидной эмульсии спасает собак
от кардиотоксического действия бупивакаина**

G. Weinberg et al. Regional Anesthesia and Pain Medicine, 2003; 28(3): 198–202



«Серебряная пуля»?

Липиды и кардиотоксическое действие местных анестетиков

Успешная интенсивная терапия пациента у пациента с ропивакаиновой асистолией после блока плечевого сплетения с помощью инфузии липидов



R. J. Litz et al. Anaesthesia 2006;61:800–801

Успешное применение инфузии 20% эмульсии липидов у пациента с остановкой сердца на фоне кардиотоксического действия бупивакаина



M. Rosenblatt et al. Anesthesiology 2006;105:217–218



Первый успешный случай интенсивной терапии 20% жировой эмульсией при остановке сердца после введения бупивакаина

- Мужчина 82 лет, 83 кг, травма плеча
- Тяжелая ИБС
- Межлестничный блок
 - ✓ 20 мл 0,5% бупивакаина
 - ✓ 20 мл 1,5% мепивакаина
- Через 30 секунд тоническо-клонические судороги



Первый успешный случай интенсивной терапии 20% жировой эмульсией при остановке сердца после введения бупивакаина

- **50** мг пропофола (**5** мл **10%**) – улучшение
- Через **90** секунд повторный судорожный эпизод
- **100** мг пропофола
- Асистолия
- Отсутствие пульса на сонных артериях



Первый успешный случай интенсивной терапии 20% жировой эмульсией при остановке сердца после введения бупивакаина

- **Начало реанимации**
 - ✓ **3** мг адреналина
 - ✓ **2** мг атропина
 - ✓ амиодарон (300 мг)

- **Предложение ввести Intralipid**
- **Немедленное применение (несколько минут)**
- **100 мл 20%** раствора
- **Продолжение СЛР + 5 дефибрилляций**
 - ✓ **В течение 5 секунд единичное сердцебиение**
 - ✓ **Еще через несколько секунд восстановление нормального ритма**

Доклад G. Weinberg о токсичности бупивакаина (Hon Kong, ESRA-2007)

Обнаружено, что жировая эмульсия
(Intralipid)

- обладает терапевтическим эффектом
- повышает порог токсичности бупивакаина на **50%**
- **100%** леченных животных **выжили**

Те, которых не лечили, погибли





Механизмы «липидного спасения»

**«Липидный смыв» («lipid sink»):
абсорбирование бупивакаина
и вывод его из миоцитов.**

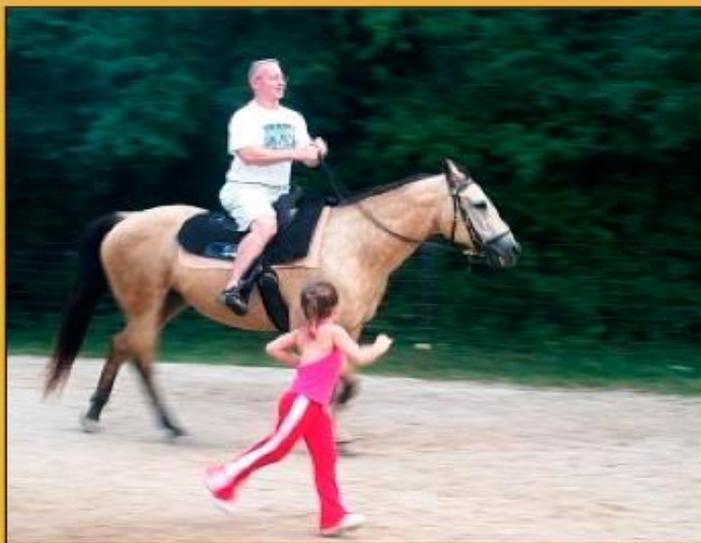
**Липиды - энергетический субстрат
для митохондрий сердца.**





«Серебряная пуля»?

Липиды и кардиотоксическое действие местных анестетиков



**Инфузия липидной эмульсии
ускоряла выход из тканей
миокарда бупивакаина,
меченного радиоактивным
изотопом, что подтверждает
гипотезу авторов
о «липидном сливе»
вследствие утечки бупивакаина
из миокарда в эмульсию**

Weinberg G.L., Ripper R., Murphy P., Edelman L.B., Hoffman W., Strichartz G., Feinstein D.L. Lipid infusion accelerates removal of bupivacaine and recovery from bupivacaine toxicity in the isolated rat heart // Reg. Anesth. Pain Med. – 2006. – Vol. 31, № 4. – P. 296–303.





«Серебряная пуля»?

American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine Checklist for Managing Local Anesthetic Systemic Toxicity: 2012 Version

Joseph M. Neal¹, Michael F. Mulroy¹, Guy L. Weinberg²

¹Virginia Mason Medical Center, Seattle, WA, USA

²University of Illinois and Jesse Brown VA Medical Center, Chicago, IL, USA

- **Мониторинг во время и после завершения инъекции, поскольку клиническое проявление токсичности может задержаться вплоть до 30 минут.**
 - **Признаки со стороны центральной нервной системы (могут быть едва различимыми или отсутствовать):**
 - ✓ **Возбуждение (беспокойство, смятение, подергивание мышц, судороги).**
 - ✓ **Депрессия (сонливость, оглушение, кома или апноэ).**
 - ✓ **Неспецифические признаки (металлический вкус, нечувствительность вокруг рта, диплопия, звон в ушах, головокружение). !!!**
- Встречаются менее чем в 20% случаев.**



«Серебряная пуля»?

American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine Checklist for Managing Local Anesthetic Systemic Toxicity: 2012 Version

Joseph M. Neal¹, Michael F. Mulroy¹, Guy L. Weinberg²

¹Virginia Mason Medical Center, Seattle, WA, USA

²University of Illinois and Jesse Brown VA Medical Center, Chicago, IL, USA

Сердечно-сосудистая симптоматика (часто единственная манифестация тяжелой системной интоксикации МА).

- Первоначально может иметь место гипердинамическая реакция (гипертензия, тахикардия, желудочковая аритмия), затем:
- Прогрессирующая гипотензия.
- Блокада проводимости, брадикардия или асистолия.
- Желудочковая аритмия (желудочковая тахикардия, пируэтная тахикардия, желудочковая фибрилляция).



«Серебряная пуля»?

American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine Checklist for Managing Local Anesthetic Systemic Toxicity: 2012 Version

Joseph M. Neal¹, Michael F. Mulroy¹, Guy L. Weinberg²

¹Virginia Mason Medical Center, Seattle, WA, USA

²University of Illinois and Jesse Brown VA Medical Center, Chicago, IL, USA

Лечение:

В/в терапия 20% жировой эмульсией. Рекомендуемый верхний предел в дозировке жировой эмульсии: приблизительно 10 мл/кг жировой эмульсии за 30 минут.

Рекомендуется избегать высоких доз адреналина, и применять меньшие дозы, например < 1 мкг/кг, для лечения гипотензии.

Не рекомендуется использование пропофола, когда имеются признаки сердечно-сосудистой нестабильности.

После выявления любых признаков системной токсичности МА рекомендуется **продолженный мониторинг** (>12 часов), поскольку угнетение сердечно-сосудистой системы, обусловленное МА, может сохраняться и рецидивировать после лечения.



«Серебряная пуля»?

Интралипид или липофундин?



**Липофундин содержит
натрия олеат (0,3%)
в качестве стабилизатора**

При в/в капельном введении безопасен

**В больших дозах и при быстром
введении используется в научных
лабораториях для моделирования СОЖЛ**



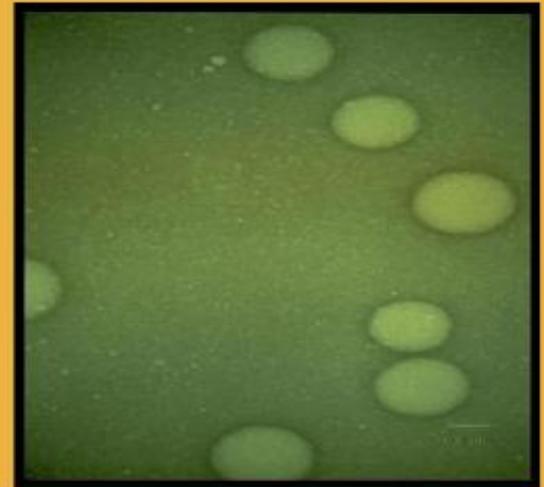


«Серебряная пуля»?

Будущее – наноэмульсии

**Меньшие молекулы, чем intralipid
и более эффективные – пока еще
эксперимент**

**Новый эффект «мусорщика» –
реверсирование некоторых
препаратов – возможно новая
область токсикологии**



**Нанокapли эмульсии
под микроскопом,
размер – 200 нм**



Спасибо за внимание ☺

