



«Серебряная пуля?»

«Липидное спасение»

Клинические рекомендации

Филиппович Г. В.

ФГБУ «НЦАГиП им. Кулакова В. И.» Москва





«Серебряная пуля»?

Непреднамеренное внутрисосудистое введение МА

- **Чаще при блокадах периферических нервов и сплетений**
- **Чем выше скорость введения, тем ниже судорожный порог**
- **Системная токсичность обусловлена высокой концентрацией свободной фракции МА в плазме**



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

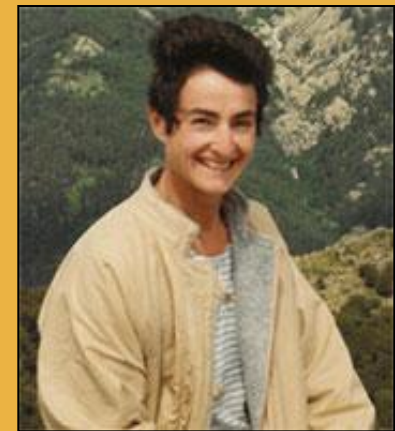


*Chadwick H. S., Posner K., Caplan R. A., Ward R. J., Cheney F. W.
A comparison of obstetric and nonobstetric anesthesia malpractice claims.
Anesthesiology 1991; 74: 242–249.*



Felicity Reynolds

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



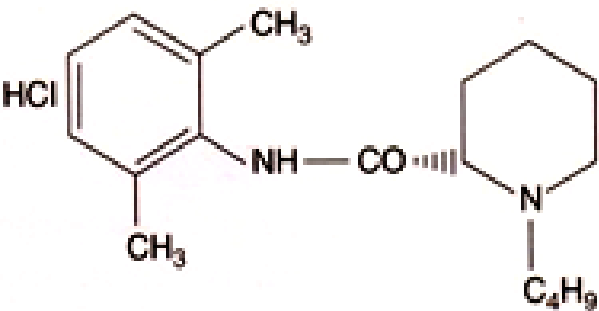
Reynolds E. In defence of bupivacaine. International Journal of Obstetric Anesthesia 1995; 4: 93–108.

Левовращающие (S-) изомеры МА

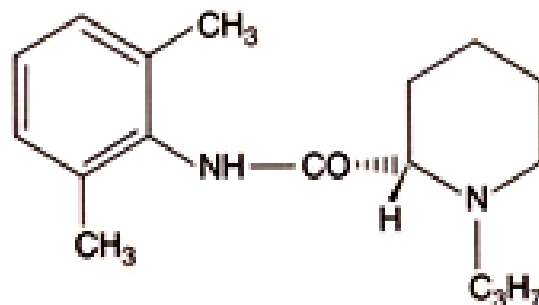
В 1990-х годах на рынок были введены левобупивакаин и ропивакаин.

Было показано, что *лево*вращающие (S-) изомеры МА менее токсичны, чем *право*вращающие (R-).

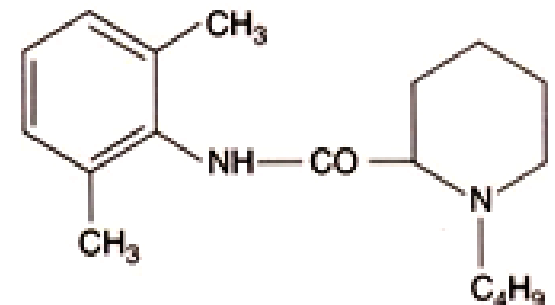
Однако появление более безопасных местных анестетиков **не устранило проблему системной токсичности.**



S-(-)-bupivacaine (levobupivacaine)



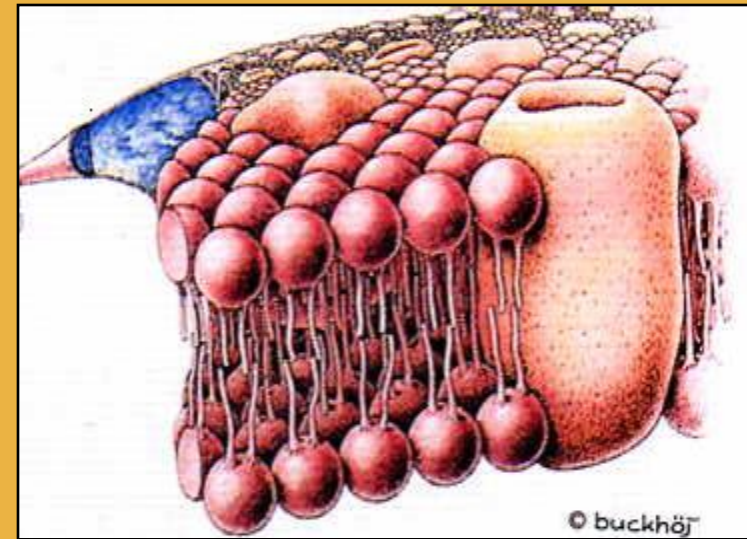
S-(-)-ropivacaine



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)



Clarkson C. Hondeghe L. Mechanism for bupivacaine depression of cardiac conduction: fast block of sodium channels during the action potential with slow recovery from block during diastole // Anesthesiology. – 1985. – Vol. 62, № 4. – P. 396–405.



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

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»

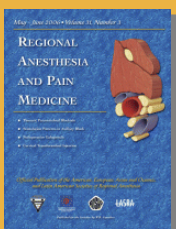




«Серебряная пуля»?

G. Weinberg. Идея «липидного спасения»

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



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»?

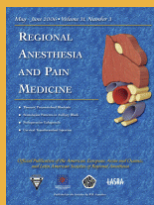
Липиды и кардиотоксическое действие местных анестетиков

**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**

- **1/5 мл/кг/час 20%** пропофола

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



«Серебряная пуля»?

Механизмы «липидного спасения»

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

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



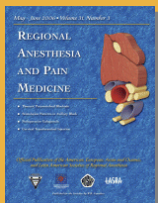


«Серебряная пуля»?

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.



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.**



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).



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.

Интралипид или липофундин?



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

При в/в капельном введении безопасен

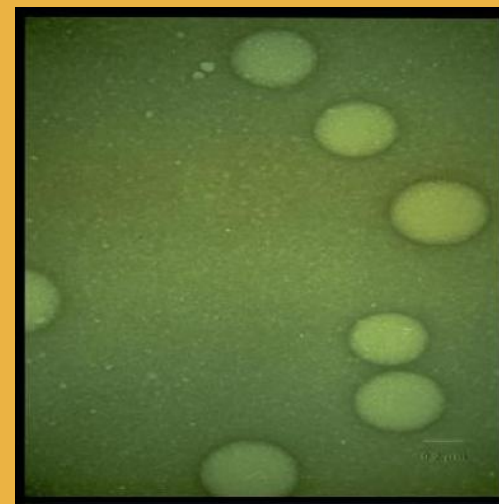
В больших дозах и при быстром введении используется в научных лабораториях для моделирования СОПЛ



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 ☺

