

В целях выявления визуальных признаков употребления снюса подростками разработан сервис «В помощь родителям. Доверяя, проверь!» https://cnp.medkhv.ru/library_practic/servis-dlya-roditeley-dov-eryaya-prover/, который стоматологи могут порекомендовать родителям и социальным работникам.

ru/library_practic/servis-dlya-roditeley-dov-eryaya-prover/, который стоматологи могут порекомендовать родителям и социальным работникам.

Список литературы

1. Клинические рекомендации (протокол лечения). Лейкоплакия : Версия : Клинические рекомендации РФ 2013-2017 / ЦНИИ стоматологии и челюстно-лицевой хирургии М-ва здравоохранения Рос. Федерации. – М., 2013. – 82 с.
2. Леонтьев, В. К. Профилактика стоматологических заболеваний : учеб. / В. К. Леонтьев, Г. Н. Пахомов. – М. : Б. и., 2006. – 416 с.
3. Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем (МКБ-10) : Десятый пересмотр. – Б. м. : Б. и., 2010. – 40 с.

4. Надеждин, А. В. Зависимость от никотина: диагностика и лечение / А. В. Надеждина, Е. Ю. Тетенова, Е. В. Шарова // Медицина. – 2016. – № 3. – С. 164–189.
5. Синдром зависимости от табака, синдром отмены табака у взрослых: Клинические рекомендации / М-во здравоохранения Рос. Федерации, Рос. респираторное общество Ассоциация наркологов. – Б. м. : Б. и., 2018. – 53 с.
6. Swedish snuff (snus) and its effects on oral health: an update (in German) / A. L. Sieber, J. Jeyakumar, M. M. Bornstein, C. A. Ramseier // Swiss Dental J. – 2016. – № 126 (9). – P. 799–811.

DOI: 10.33454/1728-1261-2021-4-65-68

УДК 615.211.065

Нежелательные реакции местных анестетиков

В. В. Унжаков

КГБОУ ДПО «Институт повышения квалификации специалистов здравоохранения» МЗ ХК, 680009, г. Хабаровск, ул. Краснодарская, 9; тел.: +7 (4212) 27-25-10; e-mail: zdravdv@ipkszh.khv.ru

Adverse reactions of local anesthetics

V. V. Unzhakov

Postgraduate Institute for Public Health Workers under Health Ministry of Khabarovsk Krai, 9 Krasnodarskaya Street, Khabarovsk, Russia; zip code: 680009; phone +7 (4212) 27-25-10; e-mail: zdravdv@ipkszh.khv.ru

В статье рассматриваются нежелательные реакции местных анестетиков, в частности одна из них, обозначаемая термином «токсичность местных анестетиков». Показано, что для развития системной токсичности местных анестетиков требуются более высокие дозы последних в сравнении с рекомендуемыми в инструкции. Предлагается в нормативных документах заменить термин «токсичность местных анестетиков» термином «побочные эффекты местных анестетиков».

Ключевые слова: местные анестетики, системная токсичность местных анестетиков, побочные эффекты местных анестетиков.

The article explains the adverse reactions of local anesthetics, in particular one of them, called the toxicity of local anesthetics. It has been shown that for the development of systemic toxicity of local anesthetics, higher doses of the latter are required in comparison with those recommended in the instructions. It is proposed in the regulatory documents to replace the term 'toxicity of local anesthetics' with the term 'side effects of local anesthetics'.

Key words: local anesthetics, systemic toxicity of local anesthetics, side effects of local anesthetics

Нежелательные реакции местных анестетиков, а в частности одна из них, обозначаемая термином «системная токсичность местных анестетиков», является довольно-таки распространённым явлением. Например, по данным базы данных PubMed сообщение о системной токсичности местных анестетиков впервые появился в 1959. Первое сообщение о системной токсичности МА связано с работой J. Adriani

et al. (1959) «Influence of absorption on systemic toxicity of local anesthetic agents» [12]. В этой же базе данных до настоящего времени представлено более 900 статей по проблеме системной токсичности МА. Одна из последних публикаций – M. L. Gitman et al. «Local Anesthetic Systemic Toxicity: A Narrative Literature Review and Clinical Update on Prevention, Diagnosis, and Management» – внесена в сентябре 2019 г. [13].

Согласно данным литературы, частота развития различных системных токсических реакций МА составляет: при эпидуральной анестезии 4:10 000, при блокаде периферических нервов и сплетений 7,5–20:10 000 [3,10,15]. Актуальность данной проблемы не ограничивается распространенностью и частотой возникновения системной токсичности МА. Согласно статистике судебных исков к анестезиологам США за 21 год (1980–2000), главной причиной смертей или повреждений головного мозга (7 из 19) была интоксикация МА [9].

Во время проведения в Финляндии форума «Euroanaesthesia-2010» Европейский совет по анестезиологии (European Board of Anaesthesiology) в сотрудничестве с Европейским обществом анестезиологии (European Society of Anaesthesiology) приняли Хельсинкскую декларацию по безопасности пациентов в анестезиологии, которая впоследствии была одобрена Всемирной организацией здравоохранения (World Health Organization), Всемирной федерацией обществ анестезиологов (World Federation of Societies of Anaesthesiologists) и Федерацией пациентов Европы (European Patients Federation). Хельсинкская декларация предполагает, что «все учреждения должны иметь протоколы и средства, необходимые в ситуации системной токсичности местных анестетиков...» [12,14]. С учетом вышеизложенного первые клинические рекомендации «Интенсивная терапия при системной токсичности местными анестетиками» [2] были утверждены Федерацией анестезиологов-реаниматологов (ФАР) в 2015 г., а обновленное второе издание – 30 марта 2018 г. (доступно по адресу: <http://www.far.org.ru/recomendation>). Также в 2018 г. данный проект утвержден Министерством здравоохранения РФ, но уже в виде Методических рекомендаций и с иным названием – «Системная токсичность местных анестетиков» [7].

При внимательном рассмотрении данных клинических рекомендаций возникли некоторые вопросы терминологического и юридического плана. Во-первых, вызывает сомнение обоснованность использования термина «токсичность». В вышеуказанных рекомендациях термин токсичности определяется следующим образом: «Системная токсичность местных анестетиков – измененная системная реакция на высокую концентрацию местного анестетика в крови». В этом определении не указывается, в лучшую или худшую сторону изменена системная реакция, но из контекста самих рекомендаций следует, что в худшую, поскольку ставит под угрозу жизнь пациента и требует проведения определенных лечебных

мероприятий. Основная масса имеющихся определений токсичности по своей сути схожа с приведенным определением и подчеркивает неблагоприятное воздействие МА на организм в связи с их высокой концентрацией. Необходимо помнить, что термин «токсичность» имеет и второе значение. Токсичность (от греч. *toxikon* – яд), способность вещества вызывать нарушения физиологических функций организма, в результате чего возникают симптомы интоксикаций (заболевания), а при тяжелых поражениях – его гибель. Степень токсичности вещества характеризуется величиной токсической дозы – количеством вещества (отнесенным, как правило, к единице массы тела животного или человека), вызывающим определенный токсический эффект. Следовательно, чем меньше токсическая доза, тем выше токсичность вещества. Различают среднесмертельные дозы (сокращенно ЛД50, или LD50), абсолютно смертельные (ЛД90–100, LD90–100), минимально смертельные (ЛД0–10, LD0–10), среднеэффективные (ED50) – вызывающие определенные токсические эффекты [5,8].

Какова же токсическая доза МА? Посмотрим на примере лидокаина. В клинических рекомендациях ФАР [2] приводится известная «лестница проявления» системной токсичности МА [4]. Данные изменения напрямую зависят от концентрации анестетика в плазме крови. При увеличении концентрации лидокаина в плазме от 5 до 25 мкг/мл наблюдается последовательная симптоматика от мышечных подергиваний, нарушения зрения, головокружения, онемения языка (5 мкг/мл) до судорог (10 мкг/мл), развития комы (15 мкг/мл), остановки дыхания (20 мкг/мл) и сердечно-сосудистого коллапса (25 мкг/мл) [5]. Сколько же надо ввести 2 % раствора лидокаина, чтобы достичь таких концентраций? Выполним перерасчет на объем циркулирующей крови, составляющий примерно 5 л. Простой расчет показывает, что для достижения концентрации лидокаина в крови, вызывающей появление субъективных жалоб пациента (3–6 мкг/мл), необходимо ввести внутривенно 1,5–3,0 мг лидокаина, что соответствует 0,75–1,5 мл 2 % раствора. Для появления судорог и утраты сознания (8–12 мкг/мл) достаточно 2,0–3,0 мл 2 % раствора лидокаина (40–60 мг), для остановки дыхания (20 мкг/мл) – 5,0 мл 2 % раствора лидокаина (100 мг) и остановки сердца (25 мкг/мл) – 6,5 мл 2 % раствора лидокаина (130 мг).

Таким образом, банальная местная анестезия раствором лидокаина, осуществляемая при проведении медицинских вмешательств, уже способна вызвать развитие нежелатель-

ных токсических проявлений в виде измененной системной реакции. основополагающим документом, в соответствии с которым осуществляется использование медицинских препаратов, является официальная инструкция, с которой можно ознакомиться на сайте Государственного реестра лекарственных средств по адресу: <https://grls.rosminzdrav.ru/>. Согласно представленным там данным, в РФ зарегистрирован 31 производитель (отечественные и зарубежные) лекарственного препарата МНН «Лидокаин», которые используют два различных варианта утвержденных «Инструкций по применению лекарственного препарата для медицинского применения Лидокаин». Данные инструкции, безусловно, имеют много общего, но принципиально отличаются максимальной разовой дозировкой. Так, в инструкции ЛС-00155-110212 указывается: «Для инфильтрационной анестезии: внутривенно, подкожно. Применяют раствор лидокаина 5 мг/мл (максимальная доза 300 мг). Проводниковая анестезия: в стоматологии – перинеурально, от 1 до 5 мл раствора лидокаина 20 мг/мл, общая доза до 100 мг; при блокаде нервных сплетений – перинеурально, от 5 до 10 мл раствора лидокаина 20 мг/мл (общая доза до 200 мг). Спинальная анестезия: субарахноидально, от 3 до 4 мл раствора лидокаина 20 мг/мл (общая доза 60–80 мг. Эпидуральная анестезия: эпидурально от 10 до 15 мл раствора лидокаина 20 мг/мл (максимальная общая доза до 300 мг) или от 1 до 2 мл раствора анестетика на каждый сегмент спинного мозга, который необходимо блокировать. Максимальная доза для взрослых 4,5 мг/кг, но не более 400 мг. Рекомендуемые дозы для детей при нервно-мышечной блокаде – до 5 мг/кг 0,25–1 % (2,5–10 мг/мл) раствора. Максимальная доза для детей – 5 мг/кг». В то же время действует и другая инструкция ЛС-001555-290519, согласно которой «Максимальная доза для взрослых – не более 4,5 мг/кг, рекомендуется не превышать дозу 300 мг; для внутривенной регионарной анестезии – не более 4 мг/кг. Повторное введение в течение 24 ч не рекомендуется. Не рекомендуется применять непрерывное введение анестетика с помощью катетера; введение максимальной дозы не должно повторяться чаще чем через 90 минут».

Таким образом, вопрос о максимальной допустимой разовой дозе лидокаина остается дискуссионным. Определенный практический интерес представляет экспериментальное исследование Б. А. Бугашевой (2009), по которому токсичность (LD50) 2 % раствора лидокаина при п/к введении составляет 256 мг/кг (!), что существенно превышает рекомендуемые клинические дозировки [1]. Таким образом,

приведенные дозы анестетика в клинических рекомендациях по своей сути не являются токсичными, так как соответствуют рекомендуемым инструкцией дозам, но, тем не менее, они могут вызвать «измененную системную реакцию».

Возникает вопрос, как обозначить эту реакцию? В связи с этим необходимо обратиться к классификации нежелательных лекарственных реакций, предложенной экспертами Всемирной организации здравоохранения [11]. Нежелательные эффекты лекарственных средств – любые вредные эффекты, возникающие при применении лекарственных препаратов.

Неблагоприятная побочная реакция – это любая непреднамеренная и вредная для организма человека реакция, возникающая при использовании препарата в обычных дозах с целью профилактики, лечения и диагностики.

Побочные явления – любые неблагоприятные с медицинской точки зрения проявления, которые возникают во время лечения препаратом, но которые не обязательно имеют причинно-следственную связь с этим лечением. Возможно, что неблагоприятные проявления совпадают по времени с приемом препарата.

Побочное действие лекарств, побочный эффект – любое непреднамеренное действие лекарственного средства (выходящее за рамки рассчитанного терапевтического), обусловленное его фармакологическими свойствами, наблюдаемое при использовании лекарства в рекомендуемых дозах. Основные элементы этого определения – фармакологическая природа эффекта, его непреднамеренность и не результат передозировки.

Побочная реакция на лекарственное средство – неожиданный и нежелательный эффект, проявляющийся у больного при приеме лекарственного средства в терапевтической (диагностической, профилактической) дозе. Под лекарственным средством понимают любое вещество, используемое для диагностики, лечения и профилактики болезни.

Побочная реакция возникает в течение определенного времени после введения препарата.

Серьезные побочные явления – события, наступившие при применении лекарственных препаратов, такие как смерть или угрожающие жизни состояния, инвалидизация, госпитализация либо ее удлинение, появление врожденных аномалий, злокачественных новообразований, могут быть следствием передозировки. Разница между серьезными и тяжелыми побочными явлениями следующая: серьезные – предполагается значительный вред или ущерб для больного вследствие развития состояний,

предусмотренных определением «серьезные побочные явления»; тяжелые – предполагает степень выраженности побочных явлений.

Несерьезная неблагоприятная побочная реакция определяется как любая из побочных реакций, которая не отвечает критериям «серьезной побочной реакции».

Передозировка: токсичность. Токсические эффекты лекарственного средства напрямую связаны с его общей или местной концентрацией. Обычно такие эффекты предсказуемы, исходят из результатов исследований на животных и при превышении пороговой концентрации могут развиваться у любого пациента. Каждому лекарственному средству присущи свои токсические эффекты [6].

Следовательно, говоря о токсичности введенных лекарственных средств, само собой

подразумевается их передозировка, или, другими словами, несоблюдение инструкции по применению лекарственных препаратов, что априори делает врача виновным и чревато возникновением уголовной ответственности. Поэтому было бы неплохо в клинических рекомендациях использовать вместо определения «токсичность» термин «побочный эффект» МА и тем самым предупредить виновность врача вследствие развития нежелательных лекарственных реакций.

Заключение. Представляется целесообразным термин «системная токсичность» МА во всех официальных документах заменить определением «побочное действие лекарственного препарата» («побочные эффекты») как более достоверно отражающим суть имеющейся проблемы.

Список литературы

1. Бгуашева, Б. А. Острая токсичность и активность производных индола SBT-151 и SBT-818 при анестезии седалищного нерва // *Успехи современного естествознания*. – 2009. – № 7. – С. 40–43.
2. Интенсивная терапия при системной токсичности местными анестетиками. Клинические рекомендации : утв. Президиумом Общерос. обществ. орг. «Федерация анестезиологов и реаниматологов» 30 марта 2018 г. – URL: <http://www.far.org.ru/recomendation> (дата обращения: 11.11.2019).
3. Коломаченко, В. И. Двадцать лет «серебряной пули» против интоксикации местными анестетиками / В. И. Коломаченко, В. С. Фесенко // *Медицина неотложных состояний*. – 2019. – Т. 99, № 4. – С. 19–29.
4. Малрой, М. Местная анестезия : практ. рук. – М. : Бином. Лаб. знаний, 2005. – 301 с.
5. Медицинская токсикология : нац. рук. / под ред. Е. А. Лужникова. – М. : ГОЭТАР-Медиа, 2012. – 923 с.
6. Нежелательные лекарственные реакции : метод. рекомендации для врачей / А. Е. Зиганишина, И. Д. Решетникова, Р. С. Фассахов и др. – Казань, 2005. – 37 с.
7. Системная токсичность местных анестетиков : метод. рекомендации : утв. МЗ РФ 2018. – URL: <http://cr.rosminzdrav.ru/#!/manuals/adults> (дата обращения: 11.11.2019).
8. Adriani, J. Influence of absorption on systemic toxicity of local anesthetic agents / J. Adriani, D. Campbell, H. Yarberr // *Anesthesia & Analgesia*. – 1959. – Vol. 38, № 5. – P. 370–377.
9. Complications associated with eye blocks and peripheral nerve blocks: an American society of anesthesiologists closed claims analysis / L. A. Lee, K. L. Posner, F. W. Cheney et al. // *Regional Anesthesia & Pain Medicine*. – 2008. – Vol. 33, № 5. – P. 416–422.
10. Dillane, D. Local Anesthetic systemic toxicity / D. Dillane, B. Finucane // *Canad. J. of Anesthesia*. – 2010. – Vol. 57, № 4. – P. 368–380.
11. Edwards, I. R. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management / I. R. Edwards, J. K. Aronson // *Lancet*. – 2000. – Vol. 356, № 9237. – P. 1255–1259.
12. Guidelines for the management of severe local anaesthetic toxicity. The association of anaesthetists of Great Britain & Ireland. – URL: http://aagbi.org/sites/default/files/la_toxicity_2010_0.pdf. (date of application: 11.12.2019).
13. Local anesthetic systemic toxicity: A narrative literature review and clinical update on prevention, diagnosis, and management / M. L. Gitman, M. R. Fettiplace, G. L. Weinberg et al. // *Plastic and Reconstructive Surgery*. – 2019. – Vol. 144, № 3. – P. 783–795.
14. The Helsinki declaration on patient safety in anaesthesiology / J. Mellin-Olsen, S. Staender, D. K. Whitaker et al. // *Europ. J. of Anaesthesiology*. – 2010. – Vol. 27, № 7. – P. 592–597.
15. Wolfe, R. C. Local anesthetic systemic toxicity: reviewing updates from the American society of regional anesthesia and pain medicine practice advisory / R. C. Wolfe, A. Spillars // *J. of PeriAnesthesia Nursing*. – 2018. – Vol. 33, № 6. – P. 1000–1005.