

МЕТГЕМОГЛОБИНЕМИЯ, ИНДУЦИРОВАННАЯ АЛМАГЕЛЕМ А

Емельянова Э.А.¹, Асекритова А.С.¹, Моякунов Д.А.¹

¹ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет имени М.К. Аммосова», e-mail: aleksaykt@mail.ru

В статье представлен клинический случай приобретенной метгемоглобинемии с целью привлечения внимания врачей разных специальностей к опасности применения известного лекарственного средства Алмагель А, в состав которого входит местный анестетик бензокаин, метгемоглобинообразующий агент. Развитию приобретенной метгемоглобинемии у пациентки способствовали бесконтрольное продолжительное применение препарата с превышением рекомендуемой дозировки и, возможно, проведенная анестезия при лапароскопической фундопикации по Ниссену за 6 дней до развития острого состояния. Представленное клиническое наблюдение и анализ научной литературы наглядно демонстрируют сложности диагностики метгемоглобинемии. При диффузном цианозе, рефрактерном к оксигенотерапии, должна быть настороженность врачей, прежде всего, на предмет наличия врожденной метгемоглобинемии, а также приобретенной, возникшей вследствие воздействия метгемоглобинообразующих агентов. При сборе анамнестических данных имеют ценность сведения о наследственной отягощенности, профессиональной вредности, употреблении пищевых продуктов с высоким содержанием нитритов/нитратов, а также об использовании электронных сигарет, наркотических и лекарственных средств с указанием точных дозировок, кратности и длительности применения. Наиболее эффективными методами диагностики являются использование СО-оксиметра, исследование кислотно-основного состояния и газов крови для своевременной и правильной постановки диагноза и назначения специфической терапии.

Ключевые слова: метгемоглобинемия, Алмагель А, бензокаин, метгемоглобинообразующий агент, цианоз, оксигенотерапия, специфическая терапия.

ALMAGEL A – INDUCED METHEMOGLOBINEMIA

Emelyanova E.A.¹, Asekritova A.S.¹, Moyakunov D.A.¹

¹FGAOU VO «North-Eastern Federal University named after M.K. Ammosov», e-mail: aleksaykt@mail.ru

The article presents a clinical case of acquired methemoglobinemia. This was done to draw the attention of doctors of different specialties to the dangers of using the well-known drug Almagel A, which contains a local anesthetic benzocaine, a methemoglobin-forming agent. In the patient, toxic methemoglobinemia was induced by uncontrolled use of the drug. The maximum permissible therapeutic dose has been exceeded and, possibly anesthesia for laparoscopic Nissen fundoplication 6 days before the onset of an acute condition. The presented clinical observation and analysis of scientific literature clearly demonstrate the difficulties in diagnosing methemoglobinemia. With diffuse cyanosis, refractory to oxygen therapy, doctors should be alert, first of all, for the presence of congenital methemoglobinemia, as well as acquired, resulting from exposure to methemoglobin-forming agents. When collecting anamnestic data, information about hereditary burden, occupational harm, the use of foods with a high content of nitrites / nitrates, as well as the use of electronic cigarettes, narcotic and medicinal products, indicating the exact dosages, frequency and duration of use, are valuable. The most effective diagnostic methods are the use of a CO-oximeter, the study of the acid-base state and blood gases for the timely and correct diagnosis and prescription of specific therapy.

Keywords: methemoglobinemia, Almagel A, Benzocaine, methemoglobin-forming agent, cyanosis, oxygen therapy, specific therapy.

В комплексном лечении заболеваний верхнего отдела желудочно-кишечного тракта широко используются антацидные средства в комбинации с анестетиками, доступные населению в виде различных безрецептурных препаратов. В статье представлен клинический случай приобретенной метгемоглобинемии, развившейся вследствие применения препарата Алмагель А, в состав которого входит бензокаин, метгемоглобинообразующий агент. Данный препарат часто приобретается пациентами без рецепта врача и принимается самостоятельно и

бесконтрольно. В реальной клинической практике вариабельность клинической симптоматики метгемоглобинемии создает значительные трудности в ранней диагностике болезни и назначении рациональной терапии.

Метгемоглобинемия – это состояние, обусловленное повышением уровня окисленной формы железа (Fe^{3+}) в гемоглобине, т.е. метгемоглобина, что ведет к нарушению транспорта кислорода к тканям, развитию центрального цианоза и острой гипоксии, устойчивых к кислородотерапии [1-3]. В организме человека физиологический уровень окисленной формы железа в геме не превышает 1–2% [1, 2].

Существует множество наследственных форм метгемоглобинемии, включая врожденную метгемоглобинемию, гемоглобинопатию М, дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы и аутосомно-рецессивный дефицит цитохром- b_5 -редуктазы [2].

Наследственная энзимопеническая метгемоглобинемия – довольно редкое заболевание, наибольшее число случаев зарегистрировано в Европе и среди эскимосов Аляски, единичные случаи описаны в Китае, Индии и Африке [4, 5]. В России еще в 1970-е гг. был выявлен эндемический очаг в Якутии в районе реки Вилюй среди взрослых. Медико-генетическими исследованиями установлено, что распространенность наследственной энзимопенической метгемоглобинемии в Якутии оценивается как 1:5677 при частоте гетерозигот 2,63% [5].

Согласно литературным данным, клинические проявления и тяжесть течения определяются уровнем метгемоглобина в крови. Наиболее ранний признак болезни – это цианоз кожных покровов, выявляемый даже при бессимптомном течении, наблюдаемом при низком уровне метгемоглобина. Прогрессирование тканевой ишемии, обусловленное повышением уровня метгемоглобина (20–50% от общей доли гемоглобина), проявляется нарастанием общей слабости и недомогания, одышкой при физической нагрузке, раздражительностью, ослаблением памяти, головными болями и головокружением. В последующем при уровне метгемоглобина более 50% нарастает декомпенсация сердечно-сосудистой и центральной нервной систем вплоть до развития полиорганной недостаточности с летальным исходом при уровне более 70% [3, 6, 7]. В 2001 г. М.Н. Steinberg констатировал, что у пациентов с врожденной метгемоглобинемией в течение всей жизни или с хронической метгемоглобинемией в анамнезе уровень метгемоглобина может достигать 40% и при этом хорошо переносится, проявляясь клинически только цианозом [2, 8].

В зарубежной и отечественной литературе имеется достаточно публикаций о причинах развития приобретенной метгемоглобинемии. Метгемоглобинообразующими агентами могут быть многие лекарственные препараты (местные анестетики, анальгетики, антипиретики, антибиотики, противоопухолевые, противомаларийные и противорвотные препараты),

химические вещества, токсины, а также пищевые продукты и питьевая вода с высоким содержанием органических и неорганических нитритов/нитратов и других веществ [4, 9, 10].

Приобретенная метгемоглобинемия чаще диагностируется в детском и старческом возрасте, у лиц с полиморбидной патологией инфекционной и неинфекционной этиологии, нарушением функции печени и повреждением целостности слизистой оболочки пищеварительного тракта, что способствует повышению биодоступности и абсорбции лекарств и других токсикантов [2, 11, 12].

Наиболее клинически эффективными методами обнаружения метгемоглобина являются использование СО-оксиметра, который непосредственно измеряет поглощение метгемоглобина в крови на длине волны света, и определение кислотно-основного состояния и газов крови [2, 6, 13].

Современные методы лечения метгемоглобинемии различаются в зависимости от генетических факторов и/или от воздействия лекарств.

При наследственной метгемоглобинемии следует избегать приема оксидантов, но аскорбиновая кислота может принести пользу при ежедневном применении [9]. Для пациентов с гемоглобинопатией М более эффективно обменное переливание крови, чем лечение аскорбиновой кислотой и метиленовым синим [8, 9].

При приобретенных формах заболевания лечение определяется тяжестью симптоматики и предусматривает проведение неспецифической и специфической (антидотной) терапии. Целями неспецифической терапии являются адекватная оксигенотерапия, определение этиологического фактора и его удаление из организма. В зависимости от степени выраженности гипоксии пациенту назначается инсуффляция 100%-ным кислородом через лицевую маску, а в тяжелых случаях – искусственная вентиляция легких [3, 4, 12].

При тяжелой острой метгемоглобинемии показана экстренная терапия, а при хронической легкой метгемоглобинемии, протекающей бессимптомно, специфическая терапия не проводится.

Специфическая терапия (аскорбиновая кислота, метиленовый синий) показана пациентам с выраженной клинической симптоматикой и пациентам с тяжелыми сопутствующими заболеваниями внутренних органов независимо от уровня метгемоглобина [3, 4, 14].

В среднетяжелых случаях токсической метгемоглобинемии антидотную терапию рекомендуется начинать с парентерального введения аскорбиновой кислоты из расчета 200–300 мг/кг/сутки [4].

В тяжелых случаях наибольший лечебный эффект оказывает метиленовый синий. Препарат вводится внутривенно в физиологическом растворе, первоначально в дозе 1–2 мг/кг, а повторно с мониторингом уровня метгемоглобина – 1 мг/кг массы тела [11, 14]. При наследственной энзимопенической метгемоглобинемии, в частности при дефиците глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, препарат противопоказан, при гемоглобинопатии М – неэффективен.

После стабилизации клинико-лабораторных показателей пациенты подлежат динамическому наблюдению как минимум в течение 24 ч из-за возможного риска развития рецидива метгемоглобинемии [6].

Цель исследования: описать клинический случай приобретенной метгемоглобинемии, индуцированной Алмагелем А (антацидным средством) в комбинации с местным анестетиком, широко используемым в лечении больных с заболеваниями органов пищеварения.

Материалы и методы исследования. Представляем клинический случай метгемоглобинемии средней степени тяжести у пациентки (26 лет), находившейся на стационарном лечении в отделении неотложной терапии Республиканской экстренной медицинской помощи. Проанализированы ретроспективно жалобы, анамнез болезни, клиническая картина, результаты клинико-лабораторных и инструментальных методов исследований.

В приемное отделение пациентка доставлена 19.04.2021 г. скорой медицинской помощью в тяжелом состоянии с жалобами на резкое недомогание, головокружение, цианоз носогубного треугольника, пальцев рук и ног.

Из анамнеза известно, что 13.04.2021 г. проведена лапароскопическая фундопликация по Ниссену с задней крурорафией по поводу аксиальной грыжи пищеводного отверстия диафрагмы, пациентка выписана на 6-й койко-день (19.04.2021 г.) с рекомендацией о соблюдении диеты и об ограничении тяжелой физической нагрузки.

В день выписки из хирургического отделения пациентка во время проведения уборки квартиры почувствовала резкую боль в эпигастральной области. В связи с этим по рекомендации лечащего врача приняла внутрь, препарат но-шпа. Из-за отсутствия эффекта пациентка дополнительно приняла Алмагель А и через некоторое время почувствовала недомогание, головокружение, появился цианоз носогубного треугольника, пальцев рук и ног.

В приемном отделении общее состояние пациентки оценено как тяжелое за счет дыхательной недостаточности (ЧДД 28 в минуту) и острой гипоксии (уровень SpO₂ 78%, цианоз носогубного треугольника, пальцев рук и ног). Аускультативно: в легких – ослабленное дыхание по всем полям; на верхушке сердца – систолический шум. Пульс слабого наполнения, 108 уд. в минуту, АД 130/80 мм рт. ст.

С целью выяснения причин дыхательной недостаточности и острой гипоксии проведен комплекс клинико-лабораторных и инструментальных исследований.

По результатам общего и биохимического анализов крови; электрокардиограммы; обзорной рентгенограммы грудной клетки; ультразвуковых исследований сердца и сосудов, вен нижних конечностей, органов брюшной полости и почек; компьютерной томографии грудной полости с контрастированием и консультаций врачей-специалистов были исключены острый коронарный синдром, тромбоэмболия легочной артерии, обструкция дыхательных путей и острая хирургическая патология. По тяжести состояния пациентка госпитализирована в отделение анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии, где начата оксигенотерапия, инфузия 0,9%-ным раствором натрия хлорида, дексазона 12 мг и продолжен диагностический поиск.

На фоне лечения состояние пациентки оставалось тяжелым, без положительной динамики, сатурация 82% на фоне оксигенотерапии. При исследовании кислотно-основного состояния и газов крови от 19.04.2021 г. выявлены: FMetHb – 45,5%, pH – 7,464, $p\text{aO}_2$ – 12,2. В общем анализе крови: лейкоциты $12 \times 10^9/\text{л}$, эритроциты $4,87 \times 10^{12}/\text{л}$, гемоглобин 148 г/л, эозинофилы 0,1%, нейтрофилы с/я 80,8%, лимфоциты 15%, моноциты 4,1%, СОЭ 23 мм/час.

Четкая взаимосвязь появления цианоза носогубного треугольника, пальцев рук и ног с приемом Алмагеля А, выявленные при физикальном осмотре признаки дыхательной недостаточности (ЧДД 28 в минуту), острой гипоксии (уровень SpO_2 78%) и высокий уровень FMetHb (45,5%) позволили поставить диагноз: Острая приобретенная метгемоглобинемия, средней степени тяжести, декомпенсированный алкалоз.

В качестве антидотной терапии назначена 5%-ная аскорбиновая кислота из расчета 300 мг/кг/сут., внутривенно, на фоне приема которой отмечена положительная динамика: повышение сатурации с 78% до 93%, постепенное снижение фракции метгемоглобина до 6,7% (на 6-й час терапии) и до 4,2% (на 12-й час терапии); пациентка переведена в отделение неотложной терапии.

В момент перевода общее состояние пациентки средней степени тяжести, сознание ясное. Кожные покровы бледные с синюшным оттенком в области носогубного треугольника, пальцев рук и ног. Сатурация 93%. В легких везикулярное дыхание по всем полям, хрипов нет. Частота дыхательных движений 20 в минуту. Сердечные тоны громкие, ритмичные. Пульс на периферических сосудах удовлетворительного наполнения, частота сердечных сокращений 69 уд. в минуту, АД 116/76 мм рт. ст. Живот при поверхностной и глубокой пальпации мягкий, безболезненный. Перистальтика кишечника выслушивается. Мочеиспускание свободное, безболезненное. Периферических отеков нет.

При тщательном опросе выяснилось, что пациентка с целью уменьшения интенсивности абдоминальной боли самостоятельно принимала Алмагель А, за сутки выпила примерно 120 мл.

На фоне детоксикационной и антидотной терапии наряду с улучшением самочувствия и состояния пациентки отмечено снижение фракции метгемоглобина до 1,4%, лейкоцитов до $6,4 \times 10^9/\text{л}$, СОЭ до 10 мм/час на 3-и сутки терапии (21.04.2021 г.).

Результаты исследования и их обсуждение. В данном клиническом наблюдении в приемном отделении стационара, принимая во внимание жалобы, данные физикального осмотра (цианоз носогубного треугольника, пальцев рук и ног, ЧДД 28 в минуту, уровень SpO₂), в первую очередь исключались заболевания, проявляющиеся выраженной дыхательной недостаточностью и острой гипоксией. Вместе с тем необходимо отметить, что на данном этапе не обращено внимание врачей на анамнез болезни. По результатам проведенного диагностического поиска и консультаций врачей-специалистов полностью исключены острый коронарный синдром, тромбоэмболия легочных артерий, обструкция дыхательных путей и острая хирургическая патология.

В отделении анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии состояние больной оставалось тяжелым, несмотря на дезинтоксикационную, глюкокортикостероидную терапию и оксигенотерапию. При исследовании кислотно-основного состояния и газов крови выявлены: FMetHb – 45,5%, pH – 7,464, pаO₂ – 12,2.

Учитывая высокий уровень метгемоглобина в крови, начали проводить детоксикационную терапию аскорбиновой кислотой парентерально из расчета 300 мг/кг/сутки. Эффективность проводимой терапии оценена не только со стороны клинической симптоматики, но и, главным образом, по результатам мониторинга насыщенности крови кислородом и уровня метгемоглобина: констатированы увеличение сатурации до 93% и постепенное снижение фракции метгемоглобина (6,7% на 6-й час; 4,2% на 12-й час терапии и 1,4% на 3-е сутки).

Исходя из лекарственного анамнеза пациентки надо констатировать, что острая метгемоглобинемия развилась на фоне бесконтрольного приема препарата Алмагель А, в состав которого входит бензокаин, метгемоглобинообразующий агент. Согласно аннотации, в 5 мл суспензии содержится 109 мг бензокаина и не рекомендуется превышение суточной дозировки более 16 мерных ложек, т.е. 80 мл. Вместе с тем пациенткой выпито 120 мл суспензии (2616 мг бензокаина) за сутки, что значительно превышает рекомендуемую дозировку.

В отношении наследственной отягощенности необходимо отметить, что у родителей и родственников первого родства не были диагностированы случаи метгемоглобинемии, тем не

менее, мы не можем быть полностью уверены в отсутствии генетической предрасположенности у пациентки (наличие гена энзимопенической метгемоглобинемии). Пациентка и раньше периодически принимала при сильной изжоге и боли препарат Алмагель А согласно аннотации, не превышая допустимые дозировки, и не замечала нежелательных лекарственных реакций.

Проведенная анестезия при лапароскопической фундопликации по Ниссену за 6 дней до развития острого состояния у пациентки, возможно, является одним из провоцирующих факторов риска развития токсической метгемоглобинемии.

Частота встречаемости метгемоглобинемии после местной анестезии бензокаином, по мнению разных авторов, колеблется от 1 на 700 до 1 на 7000 пациентов [1, 2, 15]. Бессимптомное течение метгемоглобинемии при его низком уровне, безусловно, влияет не только на своевременную диагностику, но и на статистические показатели, что не позволяет объективно оценить частоту его развития.

За последние годы в зарубежной литературе описано много клинических случаев острой метгемоглобинемии, возникших во время или после проведения инвазивных эндоскопических исследований с применением местной анестезии. Так, в 2009 г. опубликована статья о 242 случаях метгемоглобинемии на фоне местного использования бензокаина и прилокаина [15].

Заключение

Данный клинический случай демонстрирует сложности диагностики метгемоглобинемии, подчеркивает ценность сбора анамнестических данных, исследования кислотно-основного состояния и газов крови, а также использования СО-оксиметра. Врачам разных специальностей следует быть клинически настороженными в отношении не только приобретенной метгемоглобинемии, но и бессимптомного течения врожденной метгемоглобинемии, особенно при отсутствии кардиореспираторных нарушений и наличии центрального цианоза, устойчивого к кислородотерапии, что позволит правильно поставить диагноз как можно в ранние сроки в приемном отделении стационаров, назначить антидотную терапию и избежать фатальных осложнений.

Список литературы

1. Тепаев Р.Ф., Вишневский В.А., Кузин С.А., Савлук Ю.В., Гордеева О.Б., Пыталь А.В., Мурашкин Н.Н. Метгемоглобинемия, ассоциированная с приемом бензокаина. Клинический

- случай // Педиатрическая фармакология. 2018. Т. 15. № 5. С. 396-401. DOI: 10.15690/pf.v15i5.1962.
2. Cefalu J.N., Joshi T.V., Spalitta M.J., Kadi C.J., Diaz J.H., Eskander J.P., Cornett E.M., Kaye A.D. Methemoglobinemia in the Operating Room and Intensive Care Unit: Early Recognition, Pathophysiology, and Management. *Adv Ther.* 2020. Vol. 37 (5). P. 1714-1723. DOI: 10.1007/s12325-020-01282-5.
 3. Alotaibi A.T., Alhowaish A.A., Alshahrani A., Alfaraj D. Congenital Methemoglobinemia-Induced Cyanosis in Assault Victim. *Cureus.* 2021. Vol. 13(3). P. e14079. DOI: 10.7759/cureus.14079.
 4. Казанец Е.Г. Метгемоглобинемии // Детская больница. 2009. № 1. С.38-42.
 5. Пузырев В.П., Максимова Н.Р. Наследственные болезни у якутов // Генетика. 2008. Т. 44. № 10. С. 1317-1324.
 6. Старков Ю.Г., Казеннов В.В., Выборный М.И., Амеров Д.Б., Шумкина Л.В. Развитие тяжелой метгемоглобинемии на фоне приема "Альмагеля А" // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2014. № 7(107). С. 91-93.
 7. Cannata G., Abate L., Scarabello C., Rubini M., Giacometti A., Principi N., Esposito S., Dodi I. The Dose Makes the Poison: A Case Report of Acquired Methemoglobinemia. *Int J. Environ Res Public Health.* 2020. Vol. 17 (6). P. 1845. DOI: 10.3390/ijerph17061845.
 8. Steinberg M.H. Disorders of hemoglobin: genetics, pathophysiology, and clinical management. Cambridge: Cambridge University Press, 2001. p. 1268.
 9. Canning J., Levine M. Case files of the medical toxicology fellowship at Banner Good Samaritan Medical Center in Phoenix, AZ: methemoglobinemia following dapsone exposure. *J. Med Toxicol.* 2011. Vol. 7 (2). P. 139-146. DOI: 10.1007/s13181-011-0151-9.
 10. Douglas W.W., Fairbanks V.F. Methemoglobinemia induced by a topical anesthetic spray (cetacaine). *Chest.* 1977. Vol. 71 (5). P. 587-591. DOI: 10.1378/chest.71.5.587.
 11. Kuiper-Prins E., Kerkhof G.F., Reijnen C.G., van Dijken P.J. A 12-dayold boy with methemoglobinemia after circumcision with local anesthesia (lidocaine/prilocaine). *Drug Saf Case Rep.* 2016. Vol. 3 (1). P. 12. DOI: 10.1007/s40800-016-0033-9.
 12. Filipiak-Strzecka D., Kasprzak J.D., Wiszniewska M., Walusiak-Skorupa J., Lipiec P. The influence of lidocaine topical anesthesia during transesophageal echocardiography on blood methemoglobin level and risk of methemoglobinemia. *Int J. Cardiovasc Imaging.* 2015. Vol. 31 (4). P. 727-731. DOI: 10.1007/s10554-015-0608-z.
 13. Cicek Y., Durakoglugil M.E., Usta E.H. Methemoglobinemia due to local anesthesia: a rare cause of cyanosis and chest pain after placement of implantable cardioverter defibrillator. *J. Rural Med.* 2020. Vol. 15 (2). P. 63-64. DOI: 10.2185/jrm.2019-007.

14. Riaz S., Kudaravalli P., Saleem S.A., Heisig D. Methemoglobinemia: A Life-threatening Complication of Topical Pharyngeal Anesthetics. *Cureus*. 2020. Vol. 12 (4). P. e7900. DOI: 10.7759/cureus.7900.
15. Guay J. Methemoglobinemia related to local anesthetics: a summary of 242 episodes. *Anesth Analg*. 2009. Vol. 108 (3). P. 837-845. DOI: 10.1213/ane.0b013e318187c4b1.