

## РАЗВИТИЕ СИСТЕМНОЙ ТОКСИЧНОСТИ LAST-СИНДРОМА ПРИ ПРИМЕНЕНИИ МЕСТНЫХ АНЕСТЕТИКОВ

Сороковикова Т.В., Морозов А.М., Жуков С.В., Соболев Е.А., Алексанян К.А., Салманова К.Г., Пискарева М.Е., Беляк М.А., Бочарова Е.Н.

*ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет Минздрава России», Тверь, e-mail: ammorozovv@gmail.com*

Побочные эффекты лекарственных средств (ЛС) представляют собой неожиданную и крайне нежелательную реакцию организма в ответ на действие препарата, применяемого в терапевтической (профилактической, диагностической) дозировке. LAST-синдром является потенциальным осложнением и может возникать при воздействии местных анестетиков (МА) при любом способе введения. Целью данного исследования является изучение развития LAST-синдрома при применении местных анестетиков. Побочные реакции лекарственных препаратов зависят от используемой дозы, могут проявляться у любого пациента и составляют 75% всех побочных реакций на фармакологические средства. LAST-синдром в первую очередь влияет на центральную нервную систему и сердечно-сосудистую систему и может быть фатальным. Подводя итог, следует отметить, что эпидемиологические исследования демонстрируют значительное варьирование частоты возникновения LAST-синдрома в зависимости от критериев его диагностики, использованного местного анестетика и области его введения. Также уменьшение рисков развития данного синдрома может быть достигнуто за счет введения МА строго в соответствии с показаниями, применением минимальной допустимой дозы ЛС и полным устранением вероятности введения иглы или катетера интраваскулярно. Таким образом, риск возникновения LAST-синдрома в результате использования МА не должен приводить к ограничению спектра их употребления.

Ключевые слова: боль, местные анестетики, токсичность, LAST-синдром.

## DEVELOPMENT OF SYSTEMIC TOXICITY LAST SYNDROME WITH LOCAL ANESTHETICS

Sorokovikova T.V., Morozov A.M., Zhukov S.V., Sobol E.A., Aleksanyan K.A., Salmanova K.G., Piskareva M.E., Belyak M.A., Bocharova E.N.

*FGBOU VO «Tver State Medical University Ministry of Health of Russia», Tver, e-mail: ammorozovv@gmail.com*

Side effects of drugs are an unexpected and highly undesirable reaction of the body in response to the action of a drug used in a therapeutic (prophylactic, diagnostic) dosage. LAST syndrome is a potential complication and can occur when exposed to local anesthetics (LA) by any route of administration. The purpose of this study is to study the development of the LAST syndrome with the use of local anesthetics. Adverse reactions of drugs depend on the dose used, can occur in any patient and account for 75% of all adverse reactions to pharmacological agents. LAST syndrome primarily affects the central nervous system and cardiovascular system and can be fatal. Summing up, it should be noted that epidemiological studies show a significant variation in the incidence of LAST syndrome depending on the criteria for its diagnosis, the local anesthetic used and the area of its administration. Also, reducing the risk of developing this syndrome can be achieved by introducing MA strictly in accordance with the indications, using the minimum allowable dose of drugs and completely eliminating the possibility of introducing a needle or catheter intravascularly. Thus, the risk of LAST-syndrome as a result of the use of MA should not lead to a restriction of the range of their use.

Keywords: pain, local anesthetics, toxicity, LAST syndrome.

На протяжении многих лет боль как явление представляет особый интерес для всего человечества. Попытки поиска действенных способов устранения боли предпринимались уже в 4-5 тысячелетии до нашей эры. Местные анестетики (МА) – это лекарственные средства, обратимо угнетающие генерацию и передачу импульсов в периферических нервах и нервных окончаниях, что вызывает потерю чувствительности в отдельных участках тела [1].

Анестетические препараты имеют широкое применение в клинической практике и являются относительно безвредными, однако изредка они могут приводить к тяжелым осложнениям, проявляющимся в угнетении сердечной деятельности и центральной нервной системы (ЦНС), в наиболее тяжелых случаях - приводящим к летальному исходу.

Местная анестетическая системная токсичность (LAST-синдром) представляет собой опасное для жизни состояние, которое может произойти в результате введения различных местных обезболивающих препаратов. Рост использования местных анестетиков в различных медицинских учреждениях делает проблему возникновения LAST-синдрома очень актуальной. Статистические данные за последние годы демонстрируют, что основные механизмы развития данного синдрома являются многофакторными и обладают различными эффектами на сердечно-сосудистую и центральную нервную системы. Существует несколько факторов риска, связанных с используемым препаратом и техникой введения. LAST-синдром можно смягчить, ориентируясь на изменяемые факторы риска, включая использование ультразвука для региональных методов анестезии и ограничение дозировки лекарств. Понимание механизмов действия, факторов риска, профилактики и терапии LAST-синдрома жизненно важно для любого практикующего специалиста, использующего местные обезболивающие препараты в своей клинической практике. Так, понимание механизмов патофизиологии LAST-синдрома и структуры его лечения стали предметом множества масштабных исследований, проведенных в течение последних лет, в связи с чем представление о данной патологии существенно изменилось. В настоящей статье представлены последние научные данные о проблеме развития LAST-синдрома, включая механизмы, представление и лечение [2; 3].

**Цель исследования:** изучить развитие LAST-синдрома при применении местных анестетиков.

**Материал и методы исследования:** в ходе настоящего исследования был проведен обзор и анализ как отечественных, так и зарубежных литературных источников на тему применения местных анестетиков и изучены побочные действия данных лекарственных препаратов.

**Результаты исследования и их обсуждение.** Боль – это явление субъективное, соответственно для её измерения и оценки не существует эталонного клинического метода. Обезболивание обеспечивает не только безопасность и покой больного, но и предоставляет оптимальные условия для работы врача, предоставляя возможность провести полный комплекс необходимых медицинских манипуляций и вмешательств. Грамотно подобранная терапия снижает послеоперационные осложнения и ускоряет процесс выздоровления, восстанавливая активную жизнедеятельность больного [4-6].

Действие местного обезболивания заключается в блокаде импульсов, исходящих от болевых рецепторов в области хирургического вмешательства, и осуществляется на различных уровнях: от нервных рецепторов вплоть до сегментов спинного мозга. Блокада болевых импульсов может быть вызвана как фармакологическими препаратами, так и факторами физического воздействия, например холодом (поверхностная анестезия этилхлоридом), электроаналгезией или электроакупунктурой. Однако наибольшую силу действия проявляет анестезия, обусловленная действием фармакологических средств. Импульсная блокада возникает за счет инфильтрации растворами местных анестетиков (МА) области, окружающей нервный пучок, или эпидурального пространства [7; 8].

Фармакологические характеристики МА зависят от типа связи между гидрофобными и гидрофильными структурами, их действие происходит на мембране нервных клеток (нервный ствол, нервное окончание или тело нервной клетки) [9; 10]. В настоящее время процесс и механизмы воздействия анестетиков на нервную систему уже изучены на достаточном уровне. По своей структуре молекулы всех местных анестетиков представляют собой сложные эфиры или амиды. Функциональные группы, в том числе и аминокислоты (кроме бензокаина), дают МА свойства слабых оснований, за счет чего их молекулы могут находиться как в ионизированном, так и в неионизированном состояниях. Для неионизированного характерны липофильность и способность к свободному прохождению сквозь клеточные мембраны, состоящие из двойного слоя фосфолипидов. В то время как ионизированная форма проявляет гидрофильные свойства и ее поступление внутрь клетки возможно только посредством специальных каналов, однако она обладает более выраженными реактогенными свойствами, а также способностью связываться с мембранными рецепторами [11; 12].

В настоящее время так и не был синтезирован «идеальный анестетик» – препарат, обладающий всеми критериями, обязательным для каждого современного МА, а именно высокой избирательностью воздействия, короткой латентной стадией, определённой продолжительностью действия при разных видах местной анестезии, высоким эффектом анальгезии, сосудосуживающим или не оказывающим влияния на сосуды действием, отличающимся способностью к возникновению выраженных блоков и к применению в различных медицинских сферах хирургии, а также отсутствием побочного действия [13; 14].

Побочные эффекты на лекарственные средства (ЛС) представляют собой неожиданную и крайне нежелательную реакцию организма в ответ на действие препарата, применяемого в терапевтической (профилактической, диагностической) дозировке, в большинстве своем оказывают токсическое действие на ЦНС и сердечно-сосудистую систему. Исходя из изученных источников литературы было выяснено, что все побочные реакции на ЛС могут быть поделены на 2 типа (А и Б).

Реакции типа А, как правило, предсказуемы, схожи и связаны с фармакологическим действием использованного препарата. Степень их проявления напрямую зависит от примененной дозировки, поэтому они могут возникнуть у любого больного. По статистике, на общем фоне побочные реакции данного типа составляют 75% [15; 16].

Реакции типа Б непредсказуемы и могут быть обусловлены идиосинক্রазией, обусловленной индивидуальной предрасположенностью организма (например, наличием нарушений ферментной системы), истинными аллергическими реакциями, а также увеличением чувствительности (гиперчувствительность) к МА. В их состав входят консерванты, необходимые для увеличения возможной продолжительности хранения лекарств. Наличие данных компонентов в составе препаратов также способно спровоцировать побочные действия [17]. В случае возникновения аллергической реакции на применяемые лекарства более предпочтительным для употребления является термин «реакция лекарственной гиперчувствительности» (РЛГ). Оценка РЛГ часто необходима как в амбулаторных, так и в больничных условиях и имеет сложный характер, требующий подробного анамнеза и прочих исследований, которые могут включать тесты *in vitro* и процедуры *in vivo* [18].

Аллергические реакции на местные анестетики способны протекать с поражением как отдельных органов, так и целых систем органов, ход их течения возможен по любому типу в соответствии с классификацией Джелла и Кумбса, а также с классификацией, принятой Международным консенсусом по лекарственной аллергии [19]. Для МА также характерно развитие аллергических реакций по немедленному, I типу (иммуноглобулин Е (IgE)-зависимый: ангиоотек, крапивница, бронхоспазм) и замедленному, IV типу (аллергический контактный дерматит, различные экзантемы [20; 21].

Так, до недавнего времени было принято считать, что выраженность системной токсичности напрямую зависит от количества действующего вещества и его концентрации. Однако данные статей, опубликованных за последние несколько лет, описывают случаи системной токсичности МА, возникшие при введении рекомендуемых к применению доз препаратов [22].

В современной клинической практике среди доступных для выбора МА выделяют лидокаин, артикаин, мепивакаин. Данные препараты входят в группу анестетиков средней продолжительности действия. Особенно близкими как по структуре, так и по физико-химическим свойствам можно назвать лидокаин и мепивакаин [22].

При этом на общем фоне мепивакаин имеет ряд преимуществ: является менее опасным в отношении возможности развития нежелательных реакций, также применение данного

лекарственного средства возможно при наличии у пациента заболеваний сердечно-сосудистой системы или непереносимости адреналина.

Оптимальным соотношением активности и токсичности обладает артикаин, поскольку легче диффундирует в соединительную и костную ткани, расширяя тем самым показания к использованию инфльтрационной анестезии в детской хирургии. Однако лекарственное средство имеет ряд недостатков, а именно обладает короткой продолжительностью действия и оказывает расширяющее действие на сосуды [23].

Летальный исход как крайняя форма побочных действий лидокаина и бупивакаина в результате их применения в клинической практике эпизодически описывается в различных литературных источниках. Подобное осложнение было специально обозначено как «системная токсичность местных анестетиков» (англ. local anaesthetic system toxicity - LAST) в 2000-х годах [24].

Системные токсические реакции на МА являются одним из наименее изученных осложнений, способных спровоцировать возникновение критического исхода. Однако, в отличие от общей хирургии, в стоматологической практике, где данные препараты с целью региональной анестезии вводятся в значительно большем количестве, встречаются реже, поскольку вводятся в значительно меньших количествах. Тем не менее из-за вероятности их развития и вызванного ими трагического исхода необходимо помнить о возможности развития данного осложнения [25].

По данным Dillane D., Finucane B. (2010), при использовании эпидуральной анестезии частота возникновения системных токсических реакций составляет 4:10 000, а при блокаде периферических нервов и сплетений – 7,5–20:10 000 (однако в последнее время отмечается тенденция к уменьшению частоты LAST на территории западных стран, в настоящее время составляющей менее 1:1000). Также статистические данные свидетельствуют о том, что в 65% случаев LAST-синдром развивается у женщин [26].

В ретроспективном анализе Liu S.S., Ortolan S. (2016) было выявлено, что примерно при проведении 80 600 периферических блокад нервов с 2009 по 2014 год группой авторов сообщалось о трех случаях осложнений, вызванных развитием LAST-синдрома (0,04 на 1000), без случаев остановки сердца. В 90% случаев LAST-синдрома были отмечены симптомы, вызванные нейротоксическим действием, почти в 50% случаев – сопровождающиеся кардиоваскулярными симптомами. В 12% случаев имело место развитие асистолии, также одним из наиболее частых симптомов в ряде случаев являлись периферические припадки [27].

Максимальная частота развития LAST-синдрома отмечается в результате проведения эпидуральной и паравертебральных блокад на шейном уровне, блокады плечевого сплетения, лестничных мышц, при множественных блокадах, а также длительной инфузии МА.

В процессе анализа эффективности метода непрерывного введения МА необходимо учитывать варианты расположения катетеров – подкожно или предбрюшинно. Длительная местная инфузия анестетиков может рассматриваться как альтернативный вариант эпидуральной анестезии или обезболивания опиоидными ЛС течение в постоперационного периода [28].

Несмотря на то что патогенез LAST-синдрома до сих пор остается неясным, его главным звеном является токсическое действие на сердце, обусловленное связыванием МА с ионными каналами клеточной мембраны и их блокадой. В патогенезе имеет важное значение блокада натрия, калия и кальция, а также взаимодействие с холинергическими или N-метил-D-аспартатами (NMDA)-рецепторами и интерференция с метаболизмом клеток. Все местные анестетики при высоком содержании в плазме могут вызывать LAST-синдром, однако кардиотоксичность наиболее выражена у препаратов этидокаин и бупивакаин. Амидные МА, такие как ропивакаин и левобупивакаин, синтезируемые в практически чистой форме S-изомера, являются менее кардиотоксичными и вызывают меньшее количество побочных реакций. Местные анестетики оказывают ингибирующее действие почти на каждый компонент окислительного фосфорилирования, подавляя синтез АТФ в митохондриях, что негативно сказывается на функционировании наиболее чувствительных к анаэробному метаболизму органов – сердце и мозг. Таким образом, проявление LAST-синдрома возможно в качестве кардиотоксического или нейротоксического действия, или их сочетания [29].

Причинами развития LAST-синдрома могут быть: введение местного анестетика в большой круг кровообращения (случайно, как часть регионарной блокады, например блокады Бира), быстрое всасывание местного анестетика, введенного в область с большим количеством сосудов, использование местных анестетиков в дозах, превышающих максимальную дозировку, что обычно происходит при множественных подкожных инъекциях, а также общие сопутствующие процедуры, такие как бронхоскопия, тумесцентная липосакция [29].

Клиническая картина LAST-синдрома может сильно варьироваться как по времени возникновения, так и по характеру развития симптомов и их продолжительности. В основном отмечается последовательное проявление реакций, а именно нейротоксичность и последующая кардиотоксичность. Кроме того, при атипичном течении LAST-синдрома вполне возможно одновременное их формирование [29].

К первым проявлениям LAST-синдрома относятся тремор, шум в ушах, тошнота, рвота, металлический привкус во рту, потеря чувствительности области вокруг рта, безосновательное чувство страха, а также потеря пространственной ориентации. У больных со средней степенью тяжести могут наблюдаться спутанное сознание, вялость, сонливость, двигательное возбуждение, а также тонико-клонические судороги, расширение зрачков и

учащение дыхания. В случае наиболее сильного токсического воздействия дополнительно отмечаются снижение общего мышечного тонуса, паралитические поражения мышц-сфинктеров, потеря сознания, брадикардия, гипотония, неровное прерывистое дыхание (возможна его остановка), кома и смерть. По данным литературных источников, приведенные симптомы проявляются в 70% случаев, также возможны угнетение ЦНС в виде комы, угнетения дыхательного центра [27].

LAST-синдром может развиваться сразу или же по прошествии некоторого времени. Обычно временной отрезок между введением препарата и проявлением первых симптомов составляет  $\pm 60$  секунд, с возможным отклонением в диапазоне 30–180 секунд. Уменьшение данного промежутка времени может свидетельствовать либо о том, что инъекция была осуществлена непосредственно в артерию, кровоснабжающую головной мозг, или что была введена более высокая доза препарата. При этом не менее чем в 25% известных случаев симптомы проявились более чем через 5 минут. Были также случаи, при которых симптомы проявлялись через 10–15 минут с момента введения МА.

**Заключение.** Поскольку к настоящему времени так и не был синтезирован «идеальный анестетик», отвечающий каждому обязательному для современного местного анестетика критерию: высокая избирательность воздействия, короткая латентная стадия, определённая продолжительность действия при разных видах местной анестезии, высокий эффект анальгезии, сосудосуживающее или не оказывающее влияния на сосуды действие, отличающееся способностью к возникновению выраженных блоков и к применению в различных медицинских сферах хирургии, а также отсутствие побочного действия – единственным доступным методом борьбы с системной токсичностью является детальное изучение действия используемых для анестезии лекарственных средств. Так, подводя итог, следует отметить, что эпидемиологические исследования демонстрируют значительное варьирование частоты возникновения LAST-синдрома в зависимости от критериев его диагностики, использованного местного анестетика и области его введения. Также уменьшение рисков развития данного синдрома может быть достигнуто за счет введения МА строго в соответствии с показаниями, применением минимальной допустимой дозы ЛС и полным устранением вероятности введения иглы или катетера интраваскулярно. Таким образом, риск возникновения LAST-синдрома в результате использования местных анестетиков не должен приводить к ограничению спектра их употребления.

## Список литературы

1. Рахматуллина Н.М., Ахмедзянова Д.Г., Сибгатуллина Н.А. Место острых реакций лекарственной гиперчувствительности при использовании местных анестетиков в условиях многопрофильной клиники // Вестник современной клинической медицины. 2018. № 5. С. 115-118.
2. Gitman M., Barrington M.J. Local Anesthetic Systemic Toxicity: A Review of Recent Case Reports and Registries. *Reg Anesth Pain Med.* 2018. vol. 43. no. 2. P. 124-130.
3. El-Boghdadly K., Pawa A., Chin K.J. Local anesthetic systemic toxicity: current perspectives. *Local regional anesthesia.* 2018. no. 11. P. 35-44.
4. Морозов А.М., Сергеев А.Н., Жуков С.В. О возможности использования шкал боли в условиях стационара // Современные проблемы науки и образования. 2020. № 4. [Электронный ресурс]. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=29862> (дата обращения: 15.02.2023).
5. Чулошников А.И. Эволюция моделей боли: на пути к разработке психологии боли // Социальные и гуманитарные науки: теория и практика. 2017. № 1. С. 616-623.
6. Морозов А.М., Сергеев А.Н., Кадыков В.А. Хронический болевой синдром, факторы риска развития на этапах хирургического вмешательства // Сибирское медицинское обозрение. 2021. № 5 (131). С. 5-13.
7. Кононенко Ю.Г., Рожко Н.М., Рузин Г.П. Местное обезболивание в амбулаторной стоматологии. М.: Книга Плюс, 2017. 22 с.
8. Dhanapal B., Sistla S.C., Badhe A.S. Effectiveness of continuous wound infusion of local anesthetics after abdominal surgeries. *Journal of Surgical Research.* 2017. no. 212. P. 94-100.
9. Казанин А.А. Анестезиологическое обеспечение больных с синдромом "диабетическая стопа" и критической ишемией нижних конечностей // Медицина. 2018. № 21. С. 42-71.
10. Ямщиков О.Н., Марченко А.П., Емельянов С.А. История применения местных анестетиков для нейроаксиальных блокад // Вестник Авиценны. 2021. № 3. С. 432-442.
11. Зиганшин О.Р. Сравнение эффективности и безопасности топических местных анестетиков при поверхностных хирургических вмешательствах в дерматологии // Клиническая дерматология и венерология. 2018. № 6. С. 53-60.
12. Lirk P., Hollmann M.W. The science of local anesthesia: basic research, clinical application, and future directions. *Anesthesia & Analgesia.* 2018. vol. 126. no. 4. P. 1381-1392.
13. Shah J., Votta-Velis E.G., Borgeat A. New local anesthetics. *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology.* 2018. vol. 32. no. 2. P. 179-185.
14. Мясникова Т.Н., Романова Т.С., Хлудова Л.Г., Латышева Т.В. Диагностика лекарственной аллергии: современный взгляд на проблему // Российский медицинский журнал. 2018. № 126 (1). С. 28-32.

15. Шихнебиев Д.А., Мурадова В.Р. Синдром Стивенса-Джонсона как проявление тяжелой формы лекарственной аллергии: варианты течения (клинические случаи) // Вестник Дагестанской государственной медицинской академии. 2019. № 1 (30). С. 42-46.
16. Чаплыгин А.В., Раводин Р.А., Корнишева В.Г. Сравнительный анализ эффективности местных анестетиков при удалении папиллом радиоволновым методом // Проблемы медицинской микологии. 2020. № 3. С. 145.
17. Лазаренко Л.Л., Шабанов Д.В., Сесь Т.П. Лекарственная аллергия к местным анестетикам: различные стратегии диагностики // Русский медицинский журнал. Медицинское обозрение. 2020. № 1. С. 42-47.
18. Torres M.J., Romano A., Celik G. Approach to the diagnosis of drug hypersensitivity reactions: similarities and differences between Europe and North America. *Clinical and Translational Allergy*. 2017. vol. 7. no. 1. P. 7.
19. Сарсенбаева Ф.С., Калиева Д.С. Особенности применения местных анестетиков в детской стоматологии // Актуальные научные исследования в современном мире. 2021. № 3-4(71). С. 108-111.
20. Унжаков В.В. Нежелательные реакции местных анестетиков // Здоровоохранение Дальнего Востока. 2021. № 4 (90). С. 65-68.
21. Государственный реестр лекарственных средств. По состоянию на 01.08.2018. [Электронный ресурс]. URL: <https://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx> (дата обращения: 15.02.2023).
22. Рабинович С.А., Заводиленко Л.А. Системная токсичность местных анестетиков // Стоматология. 2017. № 2. С. 36-42.
23. Корячкин В.А., Чуприс В.Г., Черный А.Ж. Системная токсичность местных анестетиков при регионарной анестезии в ортопедии и травматологии // Травматология и ортопедия России. 2015. № 1 (75). С. 129-133.
24. Liu S.S., Ortolan S., Sandoval M.V. Cardiac Arrest and Seizures Caused by Local Anesthetic Systemic Toxicity After Peripheral Nerve Blocks: Should We Still Fear the Reaper? *Regional Anesthesia & Pain Medicine*. 2016. vol. 41. no. 1. P. 5-21.
25. Агафонов Г.М., Кудрявцева М.К. Сравнение типа послеоперационного обезболивания между эпидуральной анальгезией местными анестетиками и применением опиоидных препаратов // *Forcipe*. 2019. № S1. С. 835.
26. Лядова М.В., Тучик Е.С. Профилактика нежелательных событий при применении местных анестетиков в травматологии-ортопедии // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2022. № 4. С. 75-79.

27. Лахин Р.Е., Корячкин В.А., Уваров Д.Н. Интенсивная терапия при системной токсичности местными анестетиками (клинические рекомендации) // Тольяттинский медицинский консилиум. 2017. № 1-2. С. 28-36.
28. Андреевко А.А., Богомолов Б.Н., Грицай А.Н. Общая и частная Анестезиология. СПб.: «МедЛит, 2018. 319 с.
29. Корячкин В.А., Гераськов Е.В., Казарин В.С. Системная токсичность местных анестетиков при регионарной анестезии // Регионарная анестезия и лечение острой боли. 2015. № 3. С. 45-50.