

УДК 615.065:615.211
<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2023-395>

Оригинальная статья | Original article



Ретроспективный анализ спонтанных сообщений о нежелательных реакциях при применении лидокаина, приведших к летальному исходу

А.В. Матвеев^{1,2}, Е.И. Коняева¹, Е.А. Егорова^{1✉}, А.М. Бейтуллаев¹

¹ Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт им. С.И. Георгиевского федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, б-р Ленина, д. 5/7, г. Симферополь, 295051, Российская Федерация

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1, Москва, 125993, Российская Федерация

✉ Контактное лицо: Егорова Елена Александровна egorovapharm@mail.ru

РЕЗЮМЕ

АКТУАЛЬНОСТЬ. Проблема боли и обезболивания является одной из самых важных при проведении медицинских манипуляций. Лидокаин используется не только как анестетик при различных вмешательствах, но и в роли растворителя лекарственных препаратов. Анализ возникающих при применении препарата нежелательных реакций способствует изучению его токсичности и, как следствие, выработке мер по уменьшению возникновения побочных эффектов.

ЦЕЛЬ. Ретроспективный анализ данных спонтанных сообщений о нежелательных реакциях с летальным исходом при применении лидокаина.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Изучена информация спонтанных сообщений о случаях летального исхода при применении лидокаина, зарегистрированных в период с 01.01.2008 по 31.12.2020 в федеральной базе данных нежелательных реакций «Фармаконадзор» (версии 1.0 и 2.0) автоматизированной информационной системы Росздравнадзора.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Выявлено 102 случая развития летального исхода при применении лидокаина. Наиболее часто препарат назначали с целью местной анестезии и в качестве растворителя антибактериальных препаратов. Изучение вводимых доз лидокаина позволило выделить несколько случаев передозировки препарата. В большинстве случаев причиной развития угрожающих жизни пациента состояний являлось развитие реакций лекарственной гиперчувствительности в виде анафилактического шока (54 случая, 52,9%). В 10 случаях (9,8%) введение лидокаина сопровождалось потерей сознания, остановкой дыхания и сердечной деятельностью, в 9 случаях (8,8%) значимым клиническим признаком стало развитие судорог.

ВЫВОДЫ. Осведомленность об опасности системной токсичности местных анестетиков, в том числе лидокаина, обуславливает необходимость внедрения в практику определенных мер безопасности при их применении, таких как проведение скарификационной пробы перед введением препарата, обязательный контроль вводимых доз и самочувствия пациентов после введения препаратов.

Ключевые слова: лидокаин; токсические реакции; нежелательные реакции; анафилаксия; фармаконадзор; спонтанные сообщения; безопасность лекарственных средств

© А.В. Матвеев, Е.И. Коняева, Е.А. Егорова, А.М. Бейтуллаев, 2023

Для цитирования: Матвеев А.В., Коняева Е.И., Егорова Е.А., Бейтуллаев А.М. Ретроспективный анализ спонтанных сообщений о нежелательных реакциях при применении лидокаина, приведших к летальному исходу. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2024;12(1):35–44. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2023-395>

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Retrospective Analysis of Spontaneous Reports of Fatal Adverse Reactions Associated with Lidocaine

Alexander V. Matveev^{1,2}, Elena I. Konyaeva¹, Elena A. Egorova^{1✉}, Asan M. Beitullaev¹

¹ Order of the Red Banner of Labour Medical Institute named after S.I. Georgievsky of V.I. Vernadsky Crimean Federal University, 5/7 Lenina Blvd, Simferopol 295051, Russian Federation

² Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, 2/1/1 Barrikadnaya St, Moscow 125993, Russian Federation

✉ Corresponding author: **Elena A. Egorova** egorovapharm@mail.ru

ABSTRACT

SCIENTIFIC RELEVANCE. Pain and pain relief are among the most important problems that arise during medical procedures. Lidocaine is used not only as an anaesthetic during interventions but also as a diluent for other medicinal products. Analysis of adverse drug reactions (ADRs) associated with lidocaine contributes to studying lidocaine toxicity and, as a result, developing measures to reduce side effects.

AIM. The authors aimed to conduct a retrospective analysis of spontaneous reports of fatal ADRs associated with lidocaine.

MATERIALS AND METHODS. This study analysed spontaneous ADR reports of fatal outcomes associated with lidocaine submitted to the federal ADR database in the Automated Information System of the Federal Service for Surveillance in Healthcare of the Russian Federation (Pharmacovigilance, versions 1.0 and 2.0) from 1 January 2008 to 31 December 2020.

RESULTS. The ADR reports included 102 fatal outcomes associated with lidocaine. Most often, lidocaine was prescribed as a local anaesthetic or as a diluent for antibacterials. Studying the administered lidocaine doses, the authors identified several overdose cases. Most life-threatening conditions were due to hypersensitivity reactions of anaphylactic shock (54 cases, 52.9%). Lidocaine administration was accompanied by loss of consciousness, respiratory failure, and cardiac arrest in 10 cases (9.8%). Convulsions were a significant clinical sign in 9 cases (8.8%).

CONCLUSIONS. Awareness of the risks of systemic toxic effects of local anaesthetics, including lidocaine, necessitates the practical implementation of certain safety measures, such as allergy skin tests before administration and mandatory monitoring of doses and patients' well-being after administration.

Keywords: lidocaine; toxic reactions; adverse drug reactions; anaphylaxis; pharmacovigilance; spontaneous reports; drug safety

For citation: Matveev A.V., Konyaeva E.I., Egorova E.A., Beitullaev A.M. Retrospective analysis of spontaneous reports of fatal adverse reactions associated with lidocaine. *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2024;12(1):35–44. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2023-395>

Funding. The study was performed without external funding.

Disclosure. The authors declare having no conflict of interest requiring disclosure in this article.

Введение

Проблема боли и обезболивания является одной из самых важных при проведении медицинских манипуляций в хирургии, стоматологии, неврологии, ревматологии и др. Снижение выраженности болевых ощущений способствует улучшению переносимости пациентами лечебных и диагностических манипуляций и повышению их приверженности к лечению [1].

Одним из местных анестетиков, применяющихся для проведения анестезии, является лидокаин. Частота успешности проведения обезболивания при его введении составляет 90–95% при инфильтрационной анестезии и 70–90% — при проводниковой [2]. Особенностью лидокаина является возможность его применения не только в качестве анестетика, но и в качестве растворителя (1% раствор) для некоторых антибиотиков, преимущественно цефалоспоринового ряда¹.

Среди основных нежелательных последствий применения лидокаина следует выделить системные нежелательные реакции (НР): выраженное вазодилатирующее действие, угнетение сократимости миокарда, риски развития остановки сердца, судороги, спутанность сознания. Перечисленные НР могут возникать стремительно после введения токсических доз препаратов (например, вследствие медицинской ошибки) или развиваться постепенно в результате замедления метаболизма препаратов и повышения концентрации лидокаина в плазме крови [3–6]. Случаи развития истинных IgE-опосредованных аллергических реакций на амидные местные анестетики, к которым относится лидокаин, встречаются достаточно редко (около 1% от всех случаев развития НР) [7–9], однако именно они чаще остальных могут представлять угрозу жизни пациентов [10–12].

Цель работы — ретроспективный анализ данных спонтанных сообщений о нежелательных реакциях с летальным исходом при применении лидокаина.

Материалы и методы

Объектами исследования случаев летальных исходов на фоне применения лидокаина стали данные спонтанных сообщений, поступивших в виде карт-извещений о НР или неэффективности лекарственного средства

(далее — извещение) и зарегистрированных в федеральной базе данных НР. Критериями отбора извещений о НР стало наличие в категории «Лекарственные средства, предположительно вызвавшие НР» препарата лидокаин группы N01BB02 — амиды (в соответствии с анатомо-терапевтической-химической классификацией лекарственных средств, рекомендованной Всемирной организацией здравоохранения²), а также указание «Смерть» в разделе «Критерии серьезности НР». Выборку спонтанных сообщений, соответствующих представленным критериям, осуществляли за период с 01.01.2008 по 31.12.2020 среди всех извещений, зарегистрированных в базе данных «Фармаконадзор» автоматизированной информационной системы (АИС) Росздравнадзора, версия 1.0 до 01.09.2019 и версия 2.0 — после указанной даты.

Анализ информации спонтанных сообщений проводили по следующим критериям: количество одновременно назначенных лекарственных препаратов (ЛП); показания к применению подозреваемого ЛП в терминах медицинского словаря для регуляторной деятельности (Medical Dictionary for Regulatory Activities, MedDRA); гендерные характеристики пациентов; возрастные категории пациентов; способ введения ЛП; доза ЛП; клинические проявления НР; аллергологический анамнез пациентов; медикаментозная коррекция и реанимационные мероприятия для купирования НР.

Для определения частоты развития отдельных событий (доля, % от общего количества представленных случаев НР) использовали программное обеспечение Microsoft Excel 2016.

Целесообразно отметить, что сбор информации о НР при применении лидокаина осуществлялся на основании добровольного заполнения и отправки извещений в базу данных Росздравнадзора субъектами обращения лекарственных средств. Использование данного метода сбора информации о НР ЛП не позволяет выявлять истинную частоту развития НР по отдельным регионам и на уровне страны в целом³.

Результаты

Среди всех зарегистрированных в федеральной базе данных спонтанных сообщений о НР ЛП за представленный период было выявлено 102 случая развития летального исхода

¹ https://www.vidal.ru/drugs/ceftriaxone_14795

² Анатомо-терапевтической-химическая система классификации. <https://www.vidal.ru/drugs/atc>

³ Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 87 «Об утверждении Правил надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза».

при применении препаратов лидокаина. В большинстве случаев развитие подобных летальных НР наблюдалось при назначении лидокаина одновременно с другими препаратами (53 случая, 52% от общего количества случаев НР), в остальных 49 случаях (48%) лидокаин был назначен в виде монотерапии (табл. 1).

Следующий этап исследования был посвящен изучению показаний к применению препаратов лидокаина. Наиболее часто лидокаин применяли с целью местной анестезии (28 случаев, 27,5%) и в качестве растворителя антибактериальных препаратов (17 случаев, 16,7%). В 13 случаях (12,7%) в качестве показаний к применению лидокаина были указаны заболевания опорно-двигательного аппарата, в 8 случаях (7,8%) – нарушения со стороны нервной системы, в 6 случаях (5,9%) НР развивались на фоне использования лидокаина в качестве анестетика в акушерско-гинекологической практике. В 5 случаях (4,9%) развитие НР было обусловлено самолечением пациентов в амбулаторных условиях, а в 13 случаях (12,7%) причина назначения лидокаина указана не была.

Анализ гендерных характеристик пациентов, у которых наблюдалось развитие летального исхода на фоне применения лидокаина, позволил выявить преобладание случаев развития НР у пациентов женского пола – 71 случай (69,6%). Значительно реже (30,4% случаев) НР наблюдались у пациентов мужского пола. Отдельное внимание было уделено изучению физиологических особенностей пациентов женского пола: среди выявленных случаев НР было 6 случаев летальных исходов у беременных женщин. Изучение возрастных категорий пациентов

выявило преобладание частоты развития НР у пациентов в возрасте от 30 до 45 лет – 23 случая (22,6%) и у пациентов в возрасте от 18 до 30 лет – 20 случаев (19,6%). Распределение всех случаев развития летальных НР по возрасту пациентов представлено на рисунке 1.

Анализ путей введения лидокаина позволил выявить, что наиболее часто НР наблюдались при внутримышечном (44 случая; 43,1%), подкожном (17 случаев, 16,7%), подслизистом (13 случаев, 12,7%) и внутривенном (10 случаев, 9,8%) применении. Реже развитие НР было обусловлено парацервикальным (6 случаев, 5,9%), периартикулярным (4 случая, 3,9%), внутривенным (3 случая, 2,94%), эпидуральным (2 случая, 1,96%), интраназальным (1 случай, 0,98%) применением, а также введением препарата в ротовую полость (2 случая, 1,96%).

Изучение вводимых доз лидокаина позволило выделить несколько случаев передозировки препарата. Так, в одном из спонтанных сообщений было указано, что мужчине 41 года с целью купирования симптомов вертеброгенной люмбоишалгии на фоне остеоартроза был введен лидокаин однократно в дозе 1000 мг. Последствиями передозировки явилось развитие токсического действия лидокаина и смерть пациента (в описании НР в извещении было ошибочно констатировано развитие у пациента анафилактического шока). Другим случаем превышения дозы являлось назначение лидокаина (подозреваемого препарата) в дозе 400 мг мужчине 40 лет при проведении сакральной анестезии. Во время проведения анестезии у пациента развились потеря сознания и остановка дыхания, что привело к смертельному исходу. Проведение

Таблица 1. Распределение случаев развития летальных нежелательных реакций на фоне применения лидокаина по количеству сопутствующих лекарственных препаратов (по данным спонтанных сообщений, поступивших в базу данных Росздравнадзора за период 2008–2020 гг.)

Table 1. Distribution of fatal adverse drug reactions associated with lidocaine by the number of concomitant medicinal products (according to spontaneous reports submitted to the database of the Federal Service for Surveillance in Healthcare of the Russian Federation in 2008–2020)

Количество сопутствующих лекарственных препаратов <i>Number of concomitant medicinal products</i>	Количество случаев развития нежелательных реакций <i>Number of adverse drug reactions</i>	
	Абсолютное значение, ед. <i>Absolute value, cases</i>	%
0	49	48,0
1	32	31,4
2	14	13,7
3	6	5,9
4	1	1,0

Таблица составлена авторами / The table is prepared by the authors

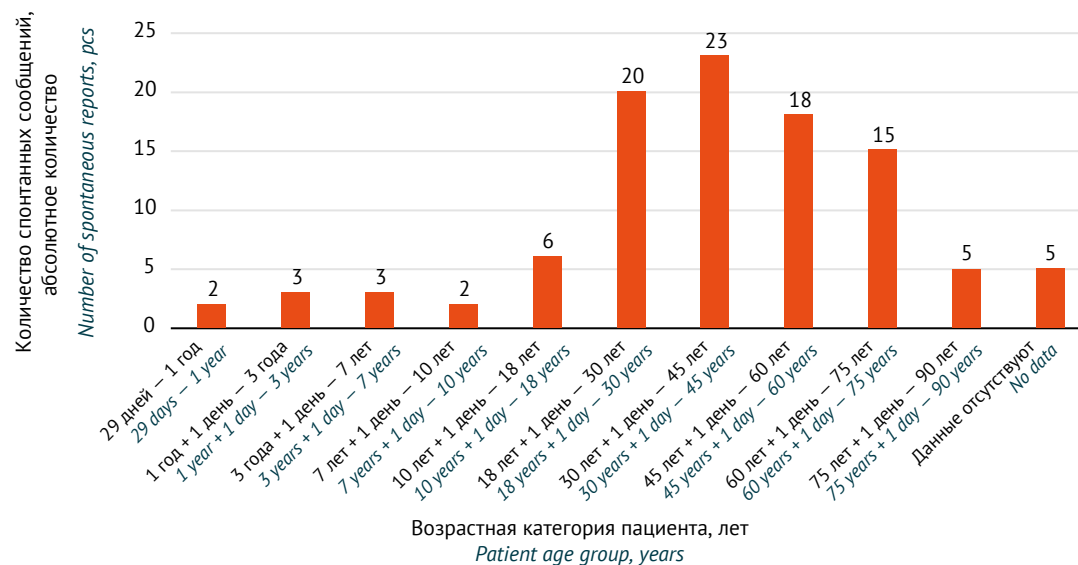


Рисунок подготовлен авторами / The figure is prepared by the authors

Рис. 1. Распределение спонтанных сообщений о случаях развития летальных нежелательных реакций, развившихся на фоне применения лидокаина, по возрастным категориям пациентов (по данным спонтанных сообщений, поступивших в базу данных Росздравнадзора за период 2008–2020 гг.)

Fig. 1. Distribution of spontaneous reports of fatal adverse drug reactions associated with lidocaine by patient age group (according to spontaneous reports submitted to the database of the Federal Service for Surveillance in Healthcare of the Russian Federation in 2008–2020)



Рисунок подготовлен авторами / The figure is prepared by the authors

Рис. 2. Клинические проявления летальных нежелательных реакций при применении лидокаина (по данным спонтанных сообщений, поступивших в базу данных Росздравнадзора за период 2008–2020 гг.). СД — сердечная деятельность; АВ-блокада — атриовентрикулярная блокада; НР — нежелательные реакции

Fig. 2. Clinical manifestations of fatal adverse drug reactions associated with lidocaine (according to spontaneous reports submitted to the database of the Federal Service for Surveillance in Healthcare of the Russian Federation in 2008–2020). CA, cardiac activity; AV block, atrioventricular block; ADR, adverse drug reaction

реанимационных мероприятий и введение раствора атропина сульфата клинического результата не дало. Внутримышечное введение аналогичной дозы (400 мг) лидокаина мужчине 33 лет с целью проведения местной анестезии вызвало развитие судорог и остановку дыхания. Проведение реанимационных мероприятий с одновременным введением 1 мл 0,1% раствора эпинефрина не было результативным и закончилось летальным исходом для пациента. Важно отметить, что введение эпинефрина на фоне передозировки лидокаина не способно купировать развивающуюся токсическую реакцию и не показано в подобных случаях. В остальных извещениях указанные дозы лидокаина не превышали максимальную терапевтическую дозу.

Следующий этап работы был посвящен изучению клинических проявлений НР, предшествовавших наступлению летального исхода у пациентов. В большинстве случаев причиной возникновения угрожающих жизни пациента состояний, описанных в извещении, являлось развитие реакций лекарственной гиперчувствительности в виде анафилактического шока (54 случая, 52,9%). На основании данных о НР случаи развития анафилактического шока наблюдались в 32 случаях при применении лидокаина в качестве монотерапии, в 22 случаях при комбинированной фармакотерапии. Информация о скорости развития НР не была отражена в извещениях, поступивших в базу данных.

В 10 случаях (9,8%) введение лидокаина сопровождалось потерей сознания, остановкой дыхания и сердечной деятельности, в 9 случаях (8,8%) еще одним значимым клиническим признаком стало развитие судорог. Распределение случаев НР по клиническим проявлениям представлено на *рисунке 2*.

Высокая частота летальных исходов вследствие развития реакций лекарственной гиперчувствительности потребовала изучения аллергологического анамнеза пациентов. В 39 (38,2%) извещениях содержалась информация об отсутствии аллергии у пациентов, в 8 (7,8%) имелись указания на наличие в анамнезе пациентов лекарственной аллергии, в 2 (1,96%) содержалась информация о наличии пищевой аллергии, в 1 (0,98%) — о смешанной аллергии. В 52 (51%) спонтанных сообщениях о НР ЛП данные об аллергологическом анамнезе пациентов отсутствовали.

Изучение мероприятий, направленных на купирование НР, позволило выявить, что в большинстве случаев (44 случая; 43,1%) пациентам

была назначена медикаментозная терапия. Основными лекарственными препаратами, назначаемыми врачами с целью купирования НР, являлись эпинефрин, дексаметазон, преднизолон, хлоропирамин, атропин. В 22 случаях (21,6%) назначение медикаментозной терапии сопровождалось реанимационными мероприятиями. В 7 спонтанных сообщениях (6,9%) содержались указания на проведение сердечно-легочной реанимации без проведения фармакотерапии. В 27 случаях (26,5%) в извещениях указания на предпринятые меры при возникновении угрожающих жизни состояний отсутствовали.

Обсуждение

Полученные нами данные, свидетельствующие о возможности развития НР с летальным исходом вследствие острой токсичности или непредвиденных аллергических реакций при применении лидокаина, подтверждаются результатами проведенного анализа данных литературы. В российских и международных источниках обнаружены лишь отдельные случаи развития летальных НР при применении лидокаина. Так, в перекрестном исследовании, проведенном М. Rahimi и соавт. [13] на основании медицинских карт пациентов, госпитализированных в период с апреля 2007 по март 2014 г., было изучено 30 случаев развития острой токсичности лидокаина. Средняя доза препарата составила $465,00 \pm 318,17$ мг. Наиболее частыми клиническими проявлениями передозировки лидокаина являлись нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта (тошнота, рвота) — 50%, судороги — 33,3%, потеря сознания — 16,7%. Интубированы и госпитализированы в отделение интенсивной терапии были 11 (36,6%) пациентов на $6,91 \pm 7,16$ сут. У 3 пациентов возник эпилептический статус, который привел к остановке сердца и смерти (эти 3 случая были обусловлены применением лидокаина с суицидальными намерениями) [13].

В исследовании Н. Pages и соавт. описаны 3 случая интоксикации лидокаином у новорожденных вследствие анестезии половых органов матери во время родовой деятельности. Клиническими проявлениями НР являлось развитие у ребенка гипотонии, фиксированного светового мидриаза, апноэ, цианоза и судорог. С целью купирования последствий нежелательного действия лидокаина двум новорожденным потребовалось проведение искусственной вентиляции легких. Во всех 3 случаях выздоровление было полным [14].

Сведения о случаях острой токсичности лидокаина содержались также в отчетах голландских исследователей [15]. Симптомы системной токсичности лидокаина включали онемение языка, головокружение, шум в ушах, нарушение зрения, мышечные спазмы, судороги, угнетение сознания, кому, остановку дыхания. В одном из 4 описанных случаев пациент умер вследствие развития респираторного дистресс-синдрома в результате медикаментозной ошибки — введение 10% раствора лидокаина вместо 1% раствора. В исследованиях, проведенных в Индии R. Jayanthi и соавт. [16], также были описаны случаи развития острой токсичности на фоне введения лидокаина, проявляющиеся развитием судорог.

В исследовании K.D. Torg и соавт., посвященном изучению токсичности лидокаина, описаны предвестники развития НР при его применении. Симптомами, предшествующими развитию острой токсичности препарата, являются парестезия языка, онемение вокруг рта, нечеткость зрения, шум в ушах. Токсическое действие лидокаина на центральную нервную систему может проявляться нервозностью, паранойей, мышечными подергиваниями, судорогами. Передозировка лидокаина сопровождается повышением уровня молочной кислоты в крови, что приводит к кардиотоксическому действию (гипотензия, атриовентрикулярная блокада, тахикардия, аритмии) [17].

Данные об интоксикации местными анестетиками содержались в описании клинического случая отравления безрецептурным кремом для местного обезболивания [18]. Ребенок в возрасте 15 месяцев случайно проглотил крем с содержанием 2,5% лидокаина и 2,5% прилокаина. У пострадавшего развились эпилептический статус и состояние гипоксии. Введение бензодиазепамина для устранения судорог не оказало эффекта, купировать эпилептический статус удалось применением липидной эмульсии и натрия бикарбоната. Для устранения гипоксии использовался раствор метиленового синего [18].

Необычное проявление НР в виде потери сознания обнаружилось при применении лидокаина для местной анестезии при стоматологических манипуляциях. Сообщается о потере сознания пациентом без судорожной активности. С целью проведения медикаментозной коррекции использовалась липидная эмульсия [19].

Проведенный нами анализ безопасности применения лидокаина по данным спонтанных сообщений, внесенных в базу данных

«Фармаконадзор» АИС Росздравнадзора, позволил выявить высокую частоту фатальных исходов в результате развития у пациентов анафилактического шока (как указано в извещении), что лишь частично совпадает с данными других авторов, в том числе зарубежных. В литературе нами обнаружены описания лишь единичных случаев возникновения такой реакции при применении лидокаина. Например, в статье В.Д. Хохлова и соавт. [10] представлено описание развития молниеносного фатального анафилактического шока на фоне введения лидокаина с целью купирования боли в пояснице (4 мл 2% раствора) после отрицательной кожной пробы. Клинические симптомы анафилактического шока появились через 2 мин после инъекции, однако реанимационные мероприятия не были успешны, что привело к биологической смерти пациентки. Аналогичный случай был представлен в исследованиях китайских ученых: у ребенка 6 лет, получившего инъекцию лидокаина с целью проведения местной анестезии, в течение короткого времени развился анафилактический шок, сопровождавшийся остановкой сердечной деятельности [20].

Распространенность истинной IgE-опосредованной аллергии на местные анестетики по оценкам исследователей составляет менее 1%. Изучение 23 серий случаев, включающих 2978 пациентов за период с 1950 по 2011 г., позволило обнаружить развитие истинной реакции гиперчувствительности 1 типа только у 23 пациентов [21].

Анализ данных литературы свидетельствует о достаточно редком развитии аллергических реакций немедленного типа на фоне применения амидных местных анестетиков. Зафиксированная нами высокая частота репортирования о летальных случаях на фоне введения лидокаина, трактуемых как следствие анафилактического шока, может быть обусловлена несколькими факторами. С одной стороны, при оценке причин развития летального исхода врач может ошибочно трактовать признаки токсического действия лидокаина как проявления анафилактического шока [22–24]. С другой стороны, есть вероятность, что содержащейся в извещении информации о клинических проявлениях НР недостаточно для полноценного анализа реальных причин развития летальных НР, например отсутствуют указания об особенностях введения препарата, точное описание клинических симптомов развивающейся НР и скорости их развития, результаты аутопсии.

Аналогичные выводы были представлены А.В. Кузиным и соавт. [25] по результатам ретроспективного анализа случаев развития НР на фоне введения местных анестетиков при проведении стоматологических манипуляций. В 85% случаев диагноз «аллергическая реакция» был необоснован: психосоматические реакции на фоне введения анестетиков принимали за аллергическую реакцию немедленно-го типа. Частота возникновения НР и психосоматических реакций по данным, полученным при изучении амбулаторных карт, составила 1 случай на 448 инъекций местных анестетиков. Доля пациентов с аллергическими реакциями на местные анестетики в пересчете на общее количество исследуемых пациентов ($n=7629$) была менее 0,1%. Причинами неверной постановки диагноза, по мнению авторов исследования, может являться недостаточная квалификация врача-стоматолога или общего хирурга в распознавании симптомов НР, а также недообследованность пациентов — отсутствие тщательного сбора аллергологического анамнеза и проведения скарификационных проб.

При токсическом действии лидокаина на первый план выступают симптомы со стороны центральной нервной системы (сонливость, головокружение, онемение языка, парестезии вокруг рта, судороги), которые часто оцениваются специалистами как проявления церебральной формы анафилактического шока. Кроме того, причиной летального исхода может являться острая кардиотоксичность лидокаина, проявляющаяся нарушениями внутрижелудочковой проводимости⁴.

Таким образом, нельзя утверждать, что результаты анализа извещений, свидетельствующие о высокой частоте летальных исходов вследствие развития анафилактического шока (52,9%), приводящего к летальному исходу, являются достоверными. Одной из возможных причин летального исхода может быть токсическое действие лидокаина вследствие его передозировки. Очевидно, что проведение полноценной экспертизы и выявление реальных причин развития летальных НР возможно в случае получения от специалистов дополнительных клинических данных о развивающейся НР.

Необходимо отметить, что помимо выявленных случаев установленной передозировки

лидокаина (превышения терапевтической дозы при проведении различных видов анестезии) высокий риск развития токсических эффектов связан с нарушением техники его введения, такими как ошибочная инфузия препарата в крупный сосуд⁵ [26, 27].

Передозировка лидокаина может быть также обусловлена ошибками врачей и медицинских сестер — использованием неверных (чаще высоких) концентраций растворов препарата. Возможной причиной таких случаев является преимущественное (в 29 из 30 растворов лидокаина для инъекций и инфузий, зарегистрированных в Российской Федерации⁶) указание массово-объемной концентрации лидокаина на первичной и вторичной упаковках (например, 10 мг/мл, 20 мг/мл, 100 мг/мл). Опыт показывает, что специалисты могут допускать ошибки при пересчете доз, следствием чего является введение высоких доз лидокаина. Дополнительным фактором подобных ошибок со стороны медицинского персонала является одинаковая маркировка ампул, содержащих препарат в разных концентрациях, что приводит к ошибочному выбору концентрации раствора.

Осведомленность об опасности системной токсичности местных анестетиков, в том числе лидокаина, обуславливает необходимость внедрения в практику определенных мер безопасности при применении препаратов группы анестетиков, таких как проверка маркировки упаковок, проведение скарификационной пробы перед введением препарата, обязательный контроль вводимых доз и самочувствия пациентов после введения препаратов [28–30].

Заключение

При исследовании извещений было выявлено 102 случая развития летального исхода при применении лидокаина. Наиболее часто препарат назначали с целью местной анестезии и в качестве растворителя антибактериальных препаратов. Изучение вводимых доз лидокаина позволило выделить несколько случаев передозировки препарата. В большинстве случаев причиной развития угрожающих жизни пациента состояний являлось развитие реакций лекарственной гиперчувствительности в виде анафилактического шока (54 случая, 52,9%). В 10 случаях (9,8%) введение лидокаина

⁴ Информационное письмо Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения от 02.11.2015 № 01И-1872/15 «Об обеспечении безопасного применения местных анальгетиков».

⁵ https://www.vidal.ru/drugs/lidocain_455

⁶ <https://grls.rosminzdrav.ru/>

сопровождалось потерей сознания, остановкой дыхания и сердечной деятельности, в 9 случаях (8,8%) — развитием судорог. Для купирования НР проводились медикаментозная терапия (43,1%), сердечно-легочная реанимация (6,9%) и реанимационные мероприятия в сочетании с фармакотерапией (21,6%).

Для предупреждения развития летальных исходов в результате развития токсического действия лидокаина целесообразно:

1) повышение информированности студентов медицинских и фармацевтических вузов, а также врачей различных специальностей об особенностях клинических проявлений токсических

эффектов, реакций гиперчувствительности и диагностики этих состояний при введении растворов лидокаина;

2) повышение настороженности медицинских работников при выборе правильной концентрации вводимых растворов лидокаина, а также соблюдение техники введения растворов;

3) внедрение производителями лекарственных препаратов специальных отличающихся маркировок для различных концентраций лидокаина.

Соблюдение данных мероприятий позволит минимизировать риск развития летальных НР при применении лидокаина.

Литература / References

1. Овечкин АМ, Баялиева АЖ, Ежевская АА, Еременко АА, Заболотский ДВ, Заболотских ИБ и др. Послеоперационное обезболивание. Клинические рекомендации. *Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова*. 2019;(4):9–33. Ovechkin AM, Bayalieva AZh, Ezhevskaya AA, Eremenko AA, Zabolotskij DV, Zabolotskikh IB, et al. Postoperative analgesia. Guidelines. *Annals of Critical Care*. 2019;(4):9–33 (In Russ.). <https://doi.org/10.21320/1818-474X-2019-4-9-33>
2. Чучула НВ, Чучула ЕН. Местная анестезия у стоматологических пациентов группы риска. *Вестник Харьковского национального университета имени В.Н. Каразина. Серия «Медицина»*. 2012;(24):99–104. Chuchula NV, Chuchula EN. Local anesthesia in dental patients at risk. *The Journal of V.N. Karazin Kharkiv National University. Series "Medicine"*. 2012;(24):99–104 (In Russ.). EDN: RVUPAL
3. Kouba DJ, LoPiccolo MC, Alam M, Bordeaux JS, Cohen B, Hanke W, et al. Guidelines for the use of local anesthesia in office-based dermatologic surgery. *J Am Acad Dermatol*. 2016;74(6):1201–19. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2016.01.022>
4. Koay J, Orengo I. Application of local anesthetics in dermatologic surgery. *Dermatol Surg*. 2002;28(2):171–7. <https://doi.org/10.1046/j.1524-4725.2002.01126x>
5. Vasques F, Behr AU, Weinberg G, Ori C, Gregorio GD. A review of local anesthetic systemic toxicity cases since publication of the American Society of Regional Anesthesia Recommendations. *Reg Anesth Pain Med*. 2015;40(6):698–705. <https://doi.org/10.1097/AAP.0000000000000320>
6. Lirk P, Picardi S, Hollmann MW. Local anaesthetics: 10 essentials. *Eur J Anaesthesiol*. 2014;31(11):575–85. <https://doi.org/10.1097/EJA.0000000000000137>
7. Amsler E, Flahault A, Mathelier-Fusade P, Aractingi S. Evaluation of re-challenge in patients with suspected lidocaine allergy. *Dermatology*. 2004;208(2):109–11. <https://doi.org/10.1159/000076482>
8. Bhole MV, Manson AL, Seneviratne SL, Misbah SA. IgE-mediated allergy to local anaesthetics: separating fact from perception: a UK perspective. *Br J Anaesth*. 2012;108(6):903–11. <https://doi.org/10.1093/bja/aes162>
9. Koca Kalkan I, Koycu Buhari G, Ates H, Basa Akdogan B, Erdem Ozdedeoglu O, Aksu K, et al. Identification of risk factors and cross-reactivity of local anesthetics hypersensitivity: analysis of 14-years' experience. *J Asthma Allergy*. 2021;14:47–58. <https://doi.org/10.2147/JAA.S292442>
10. Хохлов ВД, Круть МИ, Сашко СЮ. Анафилактический шок при введении лидокаина после отрицательной кожной пробы. *Клиническая медицина*. 2012;90(7):62–4. Khokhlov VD, Krut' MI, Sashko Slu. Anaphylactic shock following administration of lidocaine after negative skin test. *Clinical Medicine*. 2012;90(7):62–4 (In Russ.). EDN: RBINLJ
11. Kvisselgaard AD, Mosbech HF, Fransson S, Garvey LH. Risk of immediate-type allergy to local anesthetics is overestimated—results from 5 years of provocation testing in a Danish allergy clinic. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018;6(4):1217–23. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2017.08.010>
12. Матвеев АВ, Крашенинников АЕ, Ягудина РИ, Егорова ЕА, Коняева ЕИ. Нежелательные реакции на местные анестетики при их применении в стоматологии. *Стоматология*. 2020;99(6):82–8. Matveev AV, Krasheninnikov AE, Yagudina RI, Egorova EA, Konyaeva EI. Adverse drug reactions of local anesthetics used in dentistry. *Stomatologiya*. 2020;99(6):82–8 (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/stomat20209906182>
13. Rahimi M, Elmi M, Hassanian-Moghaddam H, Zamani H, Soltaninejad K, Forouzanfar R, et al. Acute lidocaine toxicity: a case series. *Emerg*. 2018;6(1):e38. PMID: 30009240
14. Pagès H, de la Gastine B, Quedru-Aboane J, Guillemain MG, Lelong-Boulouard V, Guillois B. Intoxication néonatale à la lidocaïne après analgésie par bloc des nerfs honteux: à propos de trois observations. *J Gynecol Obstet Biol Reprod*. 2008;37(4):415–8. <https://doi.org/10.1016/j.jgyn.2008.01.010>
15. Van Donselaar-van der Pant KA, Buwalda M, van Leeuwen HJ. Lidocaïne: een lokaal anestheticum met systemische toxiciteit. *Ned Tijdschr Geneesk*. 2008;152(2):61–5. PMID: 18265791
16. Jayanthi R, Nasser K, Monica K. Local anesthetics systemic toxicity. *J Assoc Physicians India*. 2016;64(3):92–3. PMID: 27731571
17. Torp KD, Metheny E, Simon LV. Lidocaine toxicity. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing [Internet]; 2023. PMID: 29494086
18. McMahon K, Paster J, Baker KA. Local anesthetic systemic toxicity in the pediatric patient. *Am J Emerg Med*. 2022;54:325.e3–6. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2021.10.021>
19. Hayaran N, Sardana R, Nandini H, Jain A. Unusual presentation of local anesthetic toxicity. *J Clin Anesth*. 2017;36:36–8. <https://doi.org/10.1016/j.jclinane.2016.08.039>
20. Zheng QZ, Liu LM. [A report and first-aid treatment of anaphylactic shock with respiratory circulation arrest due to lidocaine]. *Shanghai Kou Qiang Yi Xue*. 2007;16(4):443–5. Chinese. PMID: 17924037
21. Cherobin ACFP, Tavares GT. Safety of local anesthetics. *An Bras Dermatol*. 2020;95(1):82–90. <https://doi.org/10.1016%2Fj.abd.2019.09.025>
22. Мачарадзе ДШ. Аллергия на местные анестетики. Роль аллерголога. *Лечащий врач*. 2015;(7):66. Macharadze DSh. Allergy to local anesthetics. The role of an allergist. *Lechaschi Vrach Journal*. 2015;(7):66 (In Russ.). EDN: UDDQON

23. Grzanka A, Wasilewska I, Śliwczynska M, Misiotek H. Hypersensitivity to local anesthetics. *Anesthesiol Intensive Ther.* 2016;48(2):128–34.
<https://doi.org/10.5603/AIT.a2016.0017>
24. Malinovsky JM, Chiriac AM, Tacquard C, Mertes PM, Demoly P. Allergy to local anesthetics: reality or myth? *La Presse Médicale.* 2016;45(9):753–7.
<https://doi.org/10.1016/j.lpm.2016.05.011>
25. Кузин АВ, Шафранский АП, Измайлова ЗМ, Ремизов ГВ. Стоматологическая помощь пациентам с риском неблагоприятной реакции на местные анестетики. *Стоматология.* 2018;97(6):63–6.
Kuzin AV, Shafransky AP, Izmailova ZM, Remizov GV. Dental care for patients at risk of an adverse reaction to local anesthetics. *Stomatologiya.* 2018;97(6):63–6 (In Russ.).
<https://doi.org/10.17116/stomat20189706163>
26. Фесенко ВС. «Серебряная пуля» получает признание: новые рекомендации относительно интоксикации местными анестетиками. *Медицина неотложных состояний.* 2011;(7–8):38–9.
Fesenko VS. Silver bullet finds acceptance: new recommendations on local anesthetic intoxication. *Emergency Medicine.* 2011;(7–8):38–9 (In Russ.).
27. Mahajan A, Derian A. Local anesthetic toxicity. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing [Internet]; 2023. PMID: 29763139
28. Barrington MJ, Kluger R. Ultrasound guidance reduces the risk of local anesthetic systemic toxicity following peripheral nerve blockade. *Reg Anesth Pain Med.* 2013;38(4):289–97.
<https://doi.org/10.1097/AAP.0b013e318292669b>
29. Cherobin ACFP, Tavares GT. Safety of local anesthetics. *An Bras Dermatol.* 2020;95(1):82–90.
<https://doi.org/10.1016/j.abd.2019.09.025>
30. Bina B, Hersch EV, Hilario M, Alvarez K, McLaughlin B. True allergy to amide local anesthetics: a review and case presentation. *Anesth Prog.* 2018;65(2):119–23.
<https://doi.org/10.2344/anpr-65-03-06>

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: А.В. Матвеев — разработка концепции и дизайна исследования; Е.И. Коняева — проверка критически важного интеллектуального содержания, утверждение окончательного варианта рукописи для публикации; Е.А. Егорова — сбор, анализ и интерпретация данных, написание текста рукописи; А.М. Бейтуллаев — сбор и анализ данных, написание текста рукописи.

Соответствие принципам этики. Авторы заявляют, что одобрение комитетом по этике не требовалось, поскольку проанализированные сведения были основаны на обезличенных данных и в исследовании непосредственно не участвовали люди.

Authors' contributions. All the authors confirm that they meet the ICMJE criteria for authorship. The most significant contributions were as follows. Alexander V. Matveev elaborated the study concept and design. Elena I. Konyaeva verified critical intellectual content and approved the final version of the manuscript for publication. Elena A. Egorova collected, analysed, and interpreted data, drafted the manuscript. Asan M. Beitullaev collected and analysed data, drafted the manuscript.

Ethics approval. According to the authors, the analysis was based on previously published anonymised data, and the study did not involve direct participation of human subjects. Hence, this study is exempt from ethics approval.

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Матвеев Александр Васильевич, канд. мед. наук, доцент

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6636-3950>
avmcsmu@gmail.com

Коняева Елена Ивановна, канд. мед. наук, доцент

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5301-8608>
konyaeva.simferopol@gmail.com

Егорова Елена Александровна, канд. фарм. наук, доцент

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4012-2523>
elena212007@rambler.ru

Бейтуллаев Асан Марленович

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8059-7075>
asan25.2001@gmail.com

Поступила 28.08.2023

После доработки 24.10.2023

Принята к публикации 17.11.2023

Online first 18.12.2023

Alexander V. Matveev, Cand. Sci. (Med.), Associated Professor

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6636-3950>
avmcsmu@gmail.com

Elena I. Konyaeva, Cand. Sci. (Med.), Associated Professor

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5301-8608>
konyaeva.simferopol@gmail.com

Elena A. Egorova, Cand. Sci. (Pharm.), Associated Professor

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4012-2523>
elena212007@rambler.ru

Asan M. Beitullaev

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8059-7075>
asan25.2001@gmail.com

Received 28 August 2023

Revised 24 October 2023

Accepted 17 November 2023

Online first 18 December 2023