

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ  
ІМЕНІ О. О. БОГОМОЛЬЦЯ**

*Кваліфікаційна наукова  
праця на правах рукопису*

**УДК 616-089.5-031.3**

**Семенко Наталія Миколаївна**

**ДИСЕРТАЦІЯ  
ПРОФІЛАКТИКА СИСТЕМНОЇ ІНТОКСИКАЦІЇ МІСЦЕВИМИ  
АНЕСТЕТИКАМИ ПРИ РЕГІОНАРНІЙ АНЕСТЕЗІЇ ПЕРИФЕРИЧНИХ  
НЕРВІВ ТА СПЛЕТЕНЬ**

Галузь знань 22 – Охорона здоров'я

Спеціальність 222 – Медицина

Подається на здобуття ступеня доктора філософії

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

**Н.М. Семенко**

---

(підпис, ініціали та прізвище здобувача)

**Науковий керівник:**

Кучин Юрій Леонідович

Член-кореспондент НАМН України,

доктор медичних наук, професор

Київ — 2024

## АНОТАЦІЯ

**Семенко Н.М.** *Профілактика системної інтоксикації місцевими анестетиками при регіонарній анестезії периферичних нервів та сплетень.* — Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття ступеня доктора філософії (PhD) з галузі знань: 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина». Національний медичний університет імені О. О. Богомольця) МОЗ України, - Київ, 2024.

Метою проведеного дослідження було підвищення рівня безпеки та ефективності регіонарної анестезії периферичних нервових сплетень. Досягнення поставленої мети було виконано шляхом ретроспективного аналізу випадків системної токсичності місцевих анестетиків в лікарнях України, порівняння інцидентності порушень ритму в ранньому периопераційному періоді під час хірургічних втручань травматологічного профілю із використанням загальної або регіонарної анестезії та визначення більш безпечного гіпнотика при комбінації загальної та регіонарної анестезії у випадку розвитку системної токсичності місцевих анестетиків у експерименті на біологічних моделях кролів свійських.

У процесі роботи було виконано три етапи дослідження. На першому етапі було проведено опитування 287 лікарів-анестезіологів, що працюють в лікарнях України. Опитування проводилося з жовтня 2021 року до лютого 2022 року шляхом анонімного заповнення приватно розповсюдженої форми Google. Дизайн опитування затверджено етичною комісією НМУ імені О.О. Богомольця (протокол №151 від 25 жовтня 2021 року). Під час заповнення анкети всі учасники підписали цифрову форму інформованої згоди. Посилання на опитування надіслано кожному члену Асоціації анестезіологів електронною поштою (<https://aaukr.org/opytuvannya-shhodo-vypadkiv-toksychnosti-mistsevyh-anestetykiv>)

Анкета була розроблена таким чином, щоб забезпечити достатній збір даних від респондентів щодо демографії, обізнаності з рекомендаціями LAST,

наявності ультразвукової навігації та приготування жирових емульсій у своїх відділеннях. Особливу увагу було приділено включенню інформації про дотримання протоколу безпеки та використання контрольного списку під час регіонарної анестезії, а також про обговорення та фіксацію інформації про випадки LAST, що трапилися в лікарнях, де працюють учасники опитування. До участі в опитуванні запрошувалися лише практикуючі анестезіологи, завідувачі відділень, практикуючі аспіранти та викладачі.

Другою частиною дослідження був експеримент на біологічній моделі кролів свійських з моделювання синдрому системної токсичності місцевих анестетиків (LAST). Суть експерименту полягала у визначенні більш безпечного гіпнотика у контексті розвитку LAST при комбінації загальної та регіонарної анестезії. Після початку пролонгованої внутрішньовенної інфузії бупівакаїну кролю свійському, що вже отримує загальну анестезію з використанням у якості гіпнотика севофлурану чи пропофолу визначалася плазмова концентрація бупівакаїну в момент появи перших порушень ритму та в момент асистолії. 2-групове рандомізоване експериментальне дослідження. 10 свійських кролів (*Oryctolagus cuniculus domesticus*) були розділені на 2 групи залежно від виду загальної анестезії (ЗА): група пропофолу та севофлурану. Перед початком процедури проводилася внутрішньом'язова седация. Після інтубації трахеї розпочинали штучну вентиляцію легень (ШВЛ). У 1 групі було розпочато введення пропофолу 1% зі швидкістю 1,8 мг/кг/хв. У 2 групі було розпочато інгаляційне введення 4,0% севофлурану. Через 30 хвилин після інтубації частоту серцевих скорочень і тривалість QRS реєстрували як «вихідну лінію», після чого розпочинали введення внутрішньовенно розчину бупівакаїну 0,25% із швидкістю 1,0 мг/кг/хв. Зразки крові отримували, коли спостерігалися попередньо визначені зміни ЕКГ і коли частота серцевих скорочень сягала 75%, 50%, 25% від базової лінії та 0 уд/хв (15 секунд після останньої систоли). Аналіз бупівакаїну в плазмі крові кролів проводили за допомогою рідинної

хроматографії-тандемної маспектрометрії на Shimadzu LCMS-8050 за методикою, розробленою в НМУ імені О.О.Богомольця.

У ході дослідження порівнювали плазмову концентрацію бупівакаїну гідрохлориду в момент появи перших порушень ритму та в момент асистолії. Крім того, реєстрували час до виникнення аритмії та асистолії при однакових дозах бупівакаїну гідрохлориду.

Додатково оцінювали параметри внутрішньосерцевої провідності: частоту серцевих скорочень (ЧСС), QRS, QT-інтервал (Qti), QT-дисперсію (QTc), варіабельність ЧСС. Варіабельність серцевого ритму оцінювали як середній квадрат послідовних різниць інтервалів RR (rMSSD).

Третьою складовою було 2-групне обсерваційне дослідження. До дослідження було включено 120 пацієнтів травматологічного профілю, що проходили через хірургічне втручання із використанням загальної (Група ЗА) або регіонарної анестезії (Група РА).

Критеріями включення було: згода пацієнта на дослідження, вік від 18 до 60 років, потреба в хірургічному втручання, ASA I-III. Критеріями виключення було: відмова пацієнта від участі в дослідженні, наявність попередньо діагностованих порушень ритму, клапанних патологій, гострого коронарного синдрому та інфаркту міокарда в анамнезі, ASA IV-V, наявність штучного водія ритму та кардіостимулятора.

За 2 години до початку анестезії пацієнтам обох груп був підключений холтер-моніторинг у 6 відведеннях з допомогою апарата TL 9800. Стандартний інтраопераційний моніторинг включав неінвазивний моніторинг артеріального тиску, пульсоксиметрію, ЕКГ-моніторинг у 3-х відведеннях та капнографію у випадку втрати продуктивного контакту з пацієнтом. Анестезія проводилася залежно від обраного методу за стандартною методикою із дотриманням доз препаратів відповідно до інструкції.

Післяопераційний холтер-моніторинг тривав 24 години. Подальший аналіз запису включав оцінку наявності підйому або депресії сегмента ST під час або

після процедури, пароксизму фібриляції передсердь або суправентрикулярної тахікардії, наявність нової важкої синусової брадикардії (<40 ударів/хв), вперше виниклу появу бігемінії або тригемінії, відсоток екстарсистолій за перші 24 години, порівняння показників QT-дисперсії та QT-інтервалу.

Додатково оцінювався больовий синдром у післяопераційному періоді за числовою нумерологічною шкалою (ЧНШ), інцидентність інтраопераційної гіпотензії, задоволеність пацієнта анестезією з допомогою шестибальної шкали Лайкерта.

З випадками LAST раніше стикалися 37,2% респондентів. З метою верифікації положення голки та візуалізації нерва чи сплетення 64,1% анестезіологів зазвичай використовували ультразвуковий контроль.

Проте лише 37% опитаних повідомили, що у їхній лікарні є чек-лист готовності до LAST. 39% повідомили, що керівництво їхніх закладів докладає активних зусиль для впровадження контрольних списків у повсякденну практику, тоді як 20,7% описали свою адміністрацію як критично налаштовану до протоколів LAST.

Лише у 57,7% респондентів ліпідна емульсія є постійно наявною в межах відділення, де проводять регіонарну анестезію.

Експериментальне дослідження на біологічних моделях кролів свійських (*Oryctolagus cuniculus domesticus*) виконувалося з метою визначення гіпнотика, який має кращий профіль безпеки в умовах комбінованої анестезії. Дві групи тварин істотно не відрізнялися за віком або вагою. Середній час до перших попередньо визначених змін ЕКГ становив  $131 \text{ с} \pm 25,02$ , 95% СІ [100-162] для групи пропофолу та  $223 \text{ с} \pm 34,11$ , 95% СІ [180-265] для групи севофлурану ( $p = 0,001$ ). Час до асистолії був меншим у групі пропофолу ( $110,7 \text{ с} \pm 22,22 \text{ с}$ , 95% СІ [49,02 – 172,4] проти  $226,6 \text{ с} \pm 98,61 \text{ с}$ , 95% СІ [104,1 – 349],  $p = 0,047$ ).

Середня концентрація бупівакаїну гідрохлориду в плазмі крові була нижчою для групи пропофолу на момент появи перших змін на ЕКГ ( $2,542 \text{ мкг/мл} \pm 1,415$ , 95% СІ [0,785 – 4,299] проти  $6,997 \text{ мкг/мл} \pm 2,197$ , 95% СІ [4,27]

– 9,725]) та асистолія (110,7 мкг/мл  $\pm$  22,22, 95% СІ [49,02 – 172,4] проти 226,6 мкг/мл  $\pm$  98,61, 95% СІ [104,1 – 349]).

Питома вага епізодів депресії ST (більше 1 мм) протягом 24 периопераційних годин становила 10% у групі ЗА порівняно з 3% у групі РА (p=0.143). Інцидентність периопераційної гіпотензії була достовірно вища в групі ЗА порівняно з РА і становила 23,3% проти 8,3% (p=0.00024).

Оцінка інцидентності екстрасистолії розраховувалася як відсоток екстрасистол за 24 години у загальній кількості серцевих скорочень за зазначений час.

У групі ЗА відсоток екстрасистолії був достовірно вищий порівняно з групою РА і становив  $1.5 \pm 2.1\%$  проти  $0.7 \pm 1.3\%$  (p=0.013).

У структурі різних типів екстрасистол переважали суправентрикулярні екстрасистоли.

Інцидентність периопераційної гіпотензії була достовірно вища в групі ЗА порівняно з РА і становила 23,3% проти 8,3% (p=0.043). Не було статистично значущої різниці в частоті брадикардії під час і в перші 24 години після загальної або регіонарної анестезії (8,3% проти 6,7%, p=0,728).

В ході виконання роботи вперше була проведена оцінка змін на ЕКГ при регіонарній та загальній анестезії периферичних сплетень протягом 24 годин; запропоновано та апробовано оригінальну методику визначення вмісту бупівакаїну в крові; було визначено плазмову концентрацію бупівакаїну у момент появи перших порушень ритму та асистолії під час моделювання синдрому системної токсичності місцевих анестетиків на біологічні моделі кролів свійських та визначено гіпнотик, який має кращий профіль безпеки при проведенні комбінованої анестезії; встановлено поширеність системної інтоксикації місцевими анестетиками в Україні.

Було проаналізовано фактори ризику, вік пацієнтів з метою формування локальних протоколів та оптимізації вибору методу анестезії в клініках, що займаються регіонарною анестезією.

Результати дослідження впроваджено в навчальний процес кафедри хірургії, анестезіології та інтенсивної терапії Інституту післядипломної освіти Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця. На підставі проведених досліджень було створено локальні протоколи анестезіологічного забезпечення ортопедичних операцій та в загальній хірургії у відділенні анестезіології та інтенсивної терапії Університетської клініки Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця.

**Ключові слова:** безпека в операційній; регіонарна анестезія; порушення ритму; системна токсичність; анестезія в травматології; місцеві анестетики; загальна анестезія; інфаркт міокарда; післяопераційний біль; бойова травма; поранення кінцівок; ультразвукова навігація; севофлюран; бупівакаїн; плазмова концентрація.

## SUMMARY

**Semenko N.M.** *Prevention of systemic toxicity of local anesthetics during the regional anesthesia of peripheral nerves and plexuses.* – Qualifying scientific work on manuscript rights.

Dissertation for obtaining the scientific degree of Doctor of Philosophy (PhD), branch knowledge: 22 «Health care», specialty 222 «Medicine». Bogomolets National Medical University, Ministry of Health of Ukraine, —Kyiv, 2024.

The aim of the study was to increase the level of safety and effectiveness of regional anesthesia of peripheral nerve plexuses. The goal was achieved by retrospectively analyzing cases of systemic toxicity of local anesthetics in hospitals in Ukraine, comparing the incidence of rhythm disturbances in the early perioperative period during surgical interventions of a traumatological profile using general or regional anesthesia, and determining a safer hypnotic in the combination of general and

regional anesthesia in the case of the development of systemic toxicity of local anesthetics in an experiment on biological models of domestic rabbits.

Three stages of the study were performed in the process of work. At the first stage, a survey was conducted of 287 anesthesiologists working in hospitals in Ukraine. The survey was conducted from October 2021 to February 2022 by anonymously filling out a privately distributed Google form. The survey design was approved by the ethics committee of the O.O. Bogomolets (protocol No. 151 dated October 25, 2021). When filling out the questionnaire, all participants signed a digital informed consent form. The link to the survey was sent to each member of the Association of Anesthesiologists by email (<https://aaukr.org/opytuvannya-shhodo-vypadkiv-toksychnosti-mistsevyh-anestetykiv>).

The questionnaire was designed to ensure sufficient data collection from respondents on demographics, awareness of LAST recommendations, availability of ultrasound navigation, and preparation of fat emulsions in their departments. Special attention was paid to including information on compliance with the safety protocol and use of the checklist during regional anesthesia, as well as on discussing and recording information on LAST cases that occurred in the hospitals where the survey participants work. Only practicing anesthesiologists, heads of departments, practicing postgraduate students, and teachers were invited to participate in the survey.

The second part of the study was an experiment on a biological model of domestic rabbits to simulate the systemic toxicity syndrome of local anesthetics (LAST). The essence of the experiment was to determine a safer hypnotic in the context of the development of LAST with a combination of general and regional anesthesia. After the start of prolonged intravenous infusion of bupivacaine to a domestic rabbit already receiving general anesthesia using sevoflurane or propofol as a hypnotic, the plasma concentration of bupivacaine was determined at the time of the appearance of the first rhythm disturbances and at the time of asystole. 2-group randomized experimental study. 10 domestic rabbits (*Oryctolagus cuniculus domesticus*) were divided into 2 groups depending on the type of general anesthesia (GA): propofol and

sevoflurane group. Intramuscular sedation was performed before the procedure. After tracheal intubation, artificial pulmonary ventilation (PV) was started. In group 1, 1% propofol was started at a rate of 1.8 mg/kg/min. In group 2, 4.0% sevoflurane was started by inhalation. 30 minutes after intubation, heart rate and QRS duration were recorded as a “baseline”, after which intravenous bupivacaine solution 0.25% was started at a rate of 1.0 mg/kg/min. Blood samples were obtained when predefined ECG changes were observed and when heart rate reached 75%, 50%, 25% of baseline and 0 beats/min (15 seconds after the last systole). Analysis of bupivacaine in rabbit blood plasma was performed using liquid chromatography-tandem mass spectrometry on Shimadzu LCMS-8050 according to the method developed at the Bogomolets National Medical University.

The study compared the plasma concentration of bupivacaine hydrochloride at the time of the first rhythm disturbances and at the time of asystole. In addition, the time to the onset of arrhythmia and asystole was recorded at the same doses of bupivacaine hydrochloride.

Additionally, the parameters of intracardiac conduction were assessed: heart rate (HR), QRS, QT interval (Qti), QT dispersion (QTc), and heart rate variability. Heart rate variability was assessed as the root mean square of consecutive RR interval differences (rMSSD).

The third component was a 2-group observational study. The study included 120 trauma patients undergoing surgical intervention using general (Group 3A) or regional anesthesia (Group RA). Inclusion criteria were: patient consent to the study, age from 18 to 60 years, need for surgical intervention, ASA I-III. Exclusion criteria were: patient refusal to participate in the study, presence of previously diagnosed rhythm disorders, valvular pathologies, acute coronary syndrome and myocardial infarction in history, ASA IV-V, presence of an artificial pacemaker and pacemaker.

Two hours before the start of anesthesia, patients in both groups were connected to 6-lead Holter monitoring using the TL 9800 device. Standard intraoperative monitoring included non-invasive arterial monitoring pressure, pulse oximetry, ECG

monitoring in 3 leads and capnography in case of loss of productive contact with the patient. Anesthesia was performed depending on the chosen method according to the standard method with compliance with the doses of drugs according to the instructions.

Postoperative Holter monitoring lasted 24 hours. Further analysis of the recording included assessment of the presence of ST segment elevation or depression during or after the procedure, paroxysm of atrial fibrillation or supraventricular tachycardia, the presence of new severe sinus bradycardia (<40 beats/min), the first appearance of bigemina or trigemina, the percentage of extrasystoles in the first 24 hours, comparison of QT dispersion and QT interval indicators.

Additionally, postoperative pain syndrome was assessed using the numerical numerological scale (NMS), the incidence of intraoperative hypotension, and patient satisfaction with anesthesia using a six-point Likert scale.

As a result of the studies, it was found that the incidence of systemic toxicity syndrome of local anesthetics was 0.2 cases per 100 thousand regional anesthesia procedures performed ( $P>0.05$ ). In order to verify the position of the needle and visualize the nerve or plexus, 64.1% of anesthesiologists usually used ultrasound control.

37.2% of respondents had previously encountered cases of LAST. However, only 37% of respondents reported that their hospital had a checklist for readiness for LAST. 39% reported that their management is actively working to implement checklists into daily practice, while 20.7% described their administration as critical of LAST protocols.

Only 57.7% of respondents have lipid emulsion permanently available within the regional anesthesia unit.

An experimental study in domestic rabbit (*Oryctolagus cuniculus domesticus*) biological models was performed to determine which hypnotic has the best safety profile under combined anesthesia. The two groups of animals did not differ significantly in age or weight. The mean time to first pre-specified ECG changes was  $131 \text{ s} \pm 25.02$ , 95% CI [100-162] for the propofol group and  $223 \text{ s} \pm 34.11$ , 95% CI

[180-265] for the sevoflurane group ( $p = 0.001$ ). Time to asystole was shorter in the propofol group ( $110.7 \text{ s} \pm 22.22 \text{ s}$ , 95% CI [49.02-172.4] vs.  $226.6 \text{ s} \pm 98.61 \text{ s}$ , 95% CI [104.1-349],  $p = 0.047$ ).

The mean plasma bupivacaine hydrochloride concentration was lower in the propofol group at the time of the first ECG changes ( $2.542 \text{ } \mu\text{g/ml} \pm 1.415$ , 95% CI [0.785 – 4.299] vs.  $6.997 \text{ } \mu\text{g/ml} \pm 2.197$ , 95% CI [4.27] – 9.725]) and asystole ( $110.7 \text{ } \mu\text{g/ml} \pm 22.22$ , 95% CI [49.02 – 172.4] vs.  $226.6 \text{ } \mu\text{g/ml} \pm 98.61$ , 95% CI [104.1 – 349]). When comparing regional and general anesthesia during surgical interventions of a trauma profile, the proportion of ST depression episodes (more than 1 mm) during 24 perioperative hours was 10% in the general anesthesia (GA) group compared to 3% in the regional anesthesia (RA) group. The difference between the studied groups was statistically insignificant ( $p=0.272$ )

The incidence of extrasystoles was estimated as the percentage of extrasystoles per 24 hours in the total number of heart beats for the specified time.

In the GA group, the percentage of extrasystoles was significantly higher compared to the RA group and was  $1.5 \pm 2.1\%$  versus  $0.7 \pm 1.3\%$  ( $p=0.0145$ ).

In the structure of different types of extrasystoles, supraventricular extrasystoles prevailed.

The incidence of perioperative hypotension was significantly higher in the GA group compared to the RA and was 23.3% vs. 8.3% ( $p=0.043$ ). There was no statistically significant difference in the frequency of bradycardia during and in the first 24 hours after general or regional anesthesia (8.3% vs. 6.7%,  $p=0.743$ ).

During the work, the ECG changes during regional and general anesthesia of the peripheral plexuses for 24 hours were assessed for the first time; the plasma concentration of bupivacaine at the time of the first rhythm disturbances and asystole was determined during the modeling of the systemic toxicity syndrome of local anesthetics in biological models of domestic rabbits and the hypnotic that has the best safety profile during combined anesthesia was determined; the prevalence of systemic intoxication with local anesthetics in Ukraine was established.

Risk factors and patient age were analyzed in order to form local protocols and optimize the choice of anesthesia method in clinics engaged in regional anesthesia. The results of the study were implemented in the educational process of the Department of Surgery, Anesthesiology and Intensive Care of the Institute of Postgraduate Education of the Bogomolets National Medical University. Based on the conducted studies, local protocols for anesthetic support of orthopedic operations and general surgery were created in the Department of Anesthesiology and Intensive Care of the University Clinic of the National Medical University named after O.O. Bogomolets.

**Keywords:** safety in the operating room; regional anesthesia; rhythm disturbances; systemic toxicity; anesthesia in traumatology; local anesthetics; general anesthesia; myocardial infarction; postoperative pain; combat trauma; limb injuries; ultrasound navigation; sevoflurane; bupivacaine; plasma concentration.

## СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Semenko, N., Frank, M., Kuchyn, I., Bielka, K., Spitsyn, V., Parii, V., & Lykhodii, V. (2023). SAFETY OF REGIONAL ANESTHESIA IN UKRAINE SURVEY: ARE HOSPITALS READY FOR THE LOCAL ANESTHETIC SYSTEMIC TOXICITY (LAST)? . *Medical Science of Ukraine (MSU)*, 19(2), 3-9. <https://doi.org/10.32345/2664-4738.2.2023.01>
2. Bielka, K., Kuchyn, I., Frank, M., Sirenko, I., Kashchii, U., Yurovich, A., Fomina, H., Lisnyy, I., & Semenko, N. (2023). WHO Surgical Safety Checklist and Anesthesia Equipment Checklist efficacy in war-affected low-resource settings: a prospective two-arm multicenter study. *Anaesthesiology intensive therapy*, 55(4), 291–296. <https://doi.org/10.5114/ait.2023.132531> Q2
3. Semenko N, Kuchyn I, Frank M, Bielka K, Milokhov D, Korshun O. Sevoflurane reduces the cardiac toxicity of bupivacaine compared with propofol in rabbits: an experimental study using early electrocardiographic detection and measurement of toxic plasma concentration. *Anaesthesiology Intensive Therapy*. 2024;56(4):224-230. [doi:10.5114/ait.2024.145167](https://doi.org/10.5114/ait.2024.145167).
4. Bielka, K. Y., Kuchyn, Y. L., & Semenko, N. M. (2023). Safety standards in anesthesiology and during regional anesthesia: implementation in Ukraine. *Zaporozhye Medical Journal*, 25(6), 557–562. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2023.6.275354>
5. Semenko, N., Kuchyn, I., Bielka, K., & Frank, M. (2024). Comparison of the regional and general anesthesia as a risk factor of perioperative arrhythmia: a two-group observational study. *EMERGENCY MEDICINE*, 20(7), 632–637. <https://doi.org/10.22141/2224-0586.20.7.2024.1783>

**Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дослідження:**

1. «The safety of the regional anesthesia in hospitals of Ukraine». E-Poster presentation session Euroanaesthesia 2022, Jun 06 2022, Milan, Italy
2. «Comparison of the regional and general anesthesia as a risk factor of perioperative arrhythmia». Session 1. Presentation, March 22 2024, Lublin, Poland.
3. «Comparison of the plasma concentration of bupivacaine during LAST under the general anesthesia based on sevoflurane or propofol: experimental study». E-Poster presentation session Euroanaesthesia 2024, May 25 2022, Munich, Germany.

## ЗМІСТ

Перелік умовних позначень, символів, одиниць, скорочень і термінів .....	17
Вступ.....	18
Розділ 1. Сучасні аспекти системної токсичності місцевих анестетиків (огляд літератури) .....	27
1.1. Фармакологічні особливості дії місцевих анестетиків .....	27
1.2. Проблема синдрому системної токсичності місцевих анестетиків. ....	30
1.3. Механізм формування кардіотоксичних ефектів бупівакаїну .....	31
1.4. Фактори, що знижують ризик внутрішньосудинного введення місцевих анестетиків та синдрому системної токсичності місцевих анестетиків.....	36
1.5. Клінічні прояви синдрому системної токсичності місцевих анестетиків...	39
1.6. Позитивні ефекти регіонарної анестезії.....	44
Розділ 2. Матеріали і методи дослідження .....	55
2.1. Дизайн дослідження.....	55
2.2. Загальна характеристика учасників дослідження.....	58
2.3. Методи дослідження.....	64
2.4. Статистичний аналіз.....	71
Розділ 3. Оцінка безпечності процедур регіонарної анестезії, що проводяться лікарнях України .....	73
Розділ 4. Вплив севофлурану та пропофолу на кардіотоксичність бупівакаїну при комбінованій анестезії: експериментальне дослідження з використанням раннього електрокардіографічного виявлення та	

вимірювання токсичної концентрації в плазмі .....	77
Розділ 5. Порівняння регіонарної та загальної анестезії як фактора ризику розвитку периопераційних порушень ритму: 2-групне обсерваційне дослідження .....	81
Розділ 6. Алгоритм профілактики системної токсичності місцевих анестетиків при блокаді периферичних нервів та сплетень .....	86
Аналіз та узагальнення результатів .....	92
Висновки .....	109
Практичні рекомендації .....	112
Список використаної літератури .....	115
Додаток .....	129

## ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ

ЧНШ	— числова нумерологічна шкала
САТ	— середній артеріальний тиск
ЧСС	— частота серцевих скорочень
LAST	— local anesthetic systemic toxicity – синдром системної токсичності місцевих анестетиків
MINS	— Myocardial Injury after Non-Cardiac Surgery
мм.вд.ст	— міліметри водного стовпчику
мм.рт. ст	— міліметри ртутного стовпчику
ЕТТ	— ендотрахеальна трубка
кПа	— кілопаскаль
ШВЛ	— штучна вентиляція легень
ЕКГ	— електрокардіографія
ТРП	— канали транзиторного рецепторного потенціалу
ACLS	— Advanced Cardiac Life Support – просунута підтримка життя

## ВСТУП

Значне поширення та доступність ультразвукової навігації дало поштовх для розвитку регіонарної анестезії [1]. Беззаперечними перевагами даних методик є дешевизна та кращий профіль безпеки порівняно з загальною анестезією [2]. Використання нейроаксіальних технік та периферійних нервових блоків достовірно підвищує задоволеність пацієнтів проведеною процедурою, знижує тривалість перебування у відділенні інтенсивної терапії, зменшує інтенсивність післяопераційного болю [3]. У пацієнтів старше 65 років знижується розвиток серцево-судинних ускладнень, зокрема, Myocardial Injury after Non-cardiac Surgery (MINS) порівняно із використанням загальної анестезії [4].

Зворотною стороною медалі є розвиток ускладнень внаслідок використання регіонарних технік анестезії та місцевих анестетиків. Дані щодо поширеності системної токсичності місцевих анестетиків (LAST) суперечливі і коливаються від 0,04 до 1,8 випадків на 100 тис. анестезій із тенденцією до зростання у пацієнтів старше 65 років [7].

Середній вік пацієнтів, що отримують регіонарну анестезію під час хірургічних втручань, щороку зростає. Для пацієнтів старше 65 років ризику регіонарної анестезії значно зростають у контексті розвитку кардіотоксичності та нейротоксичності. Особливо помітно ризику зростають після 80-річного віку, і випадки ускладнень створюють значне фінансове навантаження на заклади, у яких вони виникають [5].

Поширення супутніх захворювань серед літніх пацієнтів, зокрема, захворювань серця, печінки та нирок серед літніх людей є фактором ризику розвитку системної інтоксикації місцевим анестетиком. Зменшення м'язової маси – ще один важливий фактор ризику, який часто спостерігається у пацієнтів старшого віку [6].

Гетерогенність факторів ризику, суперечливі рекомендації щодо безпечних доз місцевих анестетиків залишаються проблемними питаннями регіонарної анестезії. Навіть часткове їх вирішення допоможе профілакувати розвиток системної інтоксикації місцевими анестетиками. Це зробить проведення регіонарної анестезії периферичних нервів та сплетень більш безпечним для пацієнтів.

**Мета.** Підвищення рівня безпеки та ефективності регіонарної анестезії варіанту анестезіологічного забезпечення під час хірургічних втручань травматологічного профілю.

### **Задачі дослідження.**

1. Провести ретроспективний аналіз випадків системної токсичності місцевих анестетиків в Україні.
2. Визначити токсичну плазмову концентрацію бупівакаїну при внутрішньовенному введенні в умовах загальної анестезії пропофолом та севофлюраном, при яких відмічається поява специфічних змін ЕКГ та у момент асистолії використовуючи у якості біологічної моделі синдрому системної токсичності місцевих анестетиків свійських кролів (*Oryctolagus cuniculus domesticus*).
3. Порівняння профілю безпеки севофлюрану та пропофолу при комбінації загальної та регіонарної анестезії шляхом порівняння часу до появи порушень ритму та асистолії у випадку внутрішньовенного введення бупівакаїну у експерименті на біологічних моделях кролів свійських (*Oryctolagus cuniculus domesticus*).
4. Порівняти інцидентність порушень ритму серця в ранньому периопераційному періоді під час хірургічних втручань травматологічного профілю із використанням загальної або регіонарної анестезії шляхом

проведення холтерівського моніторингу пацієнтам з регіонарною та загальною анестезією периферичних нервових сплетень.

5. Сформувати алгоритм профілактики системної токсичності місцевих анестетиків.

**Об'єкт дослідження** – периопераційний період у хворих, яким виконується хірургічне втручання травматологічного профілю.

**Предмет дослідження** – вміст бупівакаїну в крові кролів, ЕКГ, ознаки токсичності бупівакаїну, пропофол, севофлюран .

### **Методи дослідження:**

Для виконання поставлених задач були використовуватися наступні методи:

1. Клінічні методи (моніторинг вітальних функцій пацієнтів в периопераційному періоді, оцінка за шкалами).
2. Інструментальні методи оцінки серцевої провідності (добовий холтер-моніторинг).
3. Епідеміологічний ретроспективний аналіз.
4. Визначення плазмової концентрації місцевого анестетика методом рідинної хроматографії-тандемної маспектрометрії з використанням апарату Shimadzu LCMS-8050.
5. Статистичний аналіз та обробка даних клінічних, інструментальних та лабораторних досліджень.

Ретроспективний аналіз випадків системної токсичності в лікарнях України було проведено через опитування 287 лікарів-анестезіологів, що шляхом анонімного заповнення приватно розповсюдженої форми Google. Дизайн опитування затверджено етичною комісією НМУ імені О.О. Богомольця (протокол №151 від 25 жовтня 2021 року). Під час заповнення анкети всі учасники підписали цифрову форму інформованої згоди. Посилання на

опитування надіслано кожному члену Асоціації анестезіологів електронною поштою (<https://aaukr.org/opytuvannya-shhodo-vypadkiv-toksychnosti-mistsevyh-anestetykiv>)

**Моніторинг вітальних функцій у свійських кролів** включав моніторинг ЕКГ, сатурації (монітор Mediana, 2022), розпочатий перед індукцією анестезії, та холтер-моніторинг для оцінки ЕКГ-змін (Heaco TLC5000, 2022, Велика Британія), що виникають під час внутрішньовенної інфузії бупівакаїну.

Після інтубації трахеї розпочали вентиляцію з контрольованим тиском, щоб підтримувати EtCO<sub>2</sub> у межах 35–45 мм рт. ст. (4,6–6 кПа). Для механічної вентиляції легенів використовувався апарат штучної вентиляції легенів Getinge Flow-C Ректальна термометрія проводилася кожні 5 хвилин у період після інтубації трахеї та перед інфузією бупівакаїну з цільовою температурою в діапазоні від 38,0оС до 40,0оС. Моніторинг артеріального тиску не проводився.

Концентрацію бупівакаїну гідрохлориду в сироватці вимірювали за допомогою рідинної хроматографії та тандемної маспектрометрії на Shimadzu LCMS-8050. Метод заснований на екстракції бупівакаїну гідрохлориду із зразків плазми крові кроликів метанолом (одночасно з коагуляцією білків), очищенні екстрактів центрифугуванням і подальшому кількісному визначенні бупівакаїну методом високоефективної рідинної хроматографії з мас-спектрометричним детектуванням у кратних режим моніторингу реакції. Бупівакаїну гідрохлорид у плазмі крові кроликів визначали в діапазоні від 0,001 мкг/мл до 150 мкг/мл двома методами пробопідготовки, які передбачають визначення в діапазоні 0,001 - 0,600 мкг/мл - метод № 1 та діапазоні 0,5 – 150 мкг/мл – метод № 2. Межа кількісного визначення (МВ) бупівакаїну гідрохлориду в плазмі крові кроля – 0,001 мкг/мл. Межа виявлення (LOD) бупівакаїну гідрохлориду в плазмі крові кролів становила 0,0005 мкг/мл

Отримані дані холтер-моніторингу ЕКГ обробляли за допомогою офіційного програмного забезпечення виробника (3 Channels ECG Holter System\_TF V5.5.2.5).

З метою інтраопераційного моніторингу під час втручань травматологічного профілю всім пацієнтам забезпечили інтраопераційний моніторинг неінвазивного АТ (НІАТ), середнього артеріального тиску (САТ), частоти серцевих скорочень (ЧСС), частоти дихання (ЧД) за допомогою моніторів (апаратури Mediana (2020, Китай, «Draeger Medical», Німеччина, 2020 р.). Післяопераційний холтер-моніторинг тривав 24 години. Подальший аналіз запису включав оцінку наявності підйому або депресії сегмента ST під час або після процедури, пароксизму фібриляції передсердь або суправентрикулярної тахікардії, наявності нової важкої синусової брадикардії (<40 ударів/хв), вперше виникли появу бігемінії або тригемінії, відсоток екстарсистолій за перші 24 години, порівняння показників QT-дисперсії та QT-інтервалу.

Додатково оцінювався больовий синдром у післяопераційному періоді за числовою нумерологічною шкалою (ЧНШ), інцидентність інтраопераційної гіпотензії, задоволеність пацієнта анестезією з допомогою шестибальної шкали Лайкерта.

Для аналізу результатів ретроспективного аналізу була використана проста описова статистика. Результати опитування було імпортовано в Microsoft Excel для подальшого аналізу.

Аналіз результатів експериментального та обсерваційного досліджень був виконаний за допомогою програмного забезпечення EZR. Під час аналізу використовувалися методи непараметричної статистики.

**Наукова новизна.** В ході виконання роботи вперше була проведена оцінка змін на ЕКГ при регіонарній та загальній анестезії периферичних сплетень протягом 24 годин; визначено, що регіонарна анестезія зменшує інцидентність порушень ритму не лише інтраопераційно, а й у ранньому периопераційному періоді.

Запропоновано та апробовано оригінальну методику визначення вмісту бупівакаїну в крові; було визначено плазмову концентрацію бупівакаїну у момент появи перших порушень ритму та асистолії під час моделювання

синдрому системної токсичності місцевих анестетиків на біологічні моделі кролів свійських та визначено, що севофлюран у якості гіпнотика має кращий профіль безпеки при проведенні комбінованої анестезії (плазмова концентрація у момент появи порушень ритму становила для групи пропофолу  $2.542 \text{ мкг/мл} \pm 1.415$ , 95% СІ [0.785 – 4.299] проти  $6.997 \text{ мкг/мл} \pm 2.197$ , 95% СІ [4.27 – 9.725]) для групи севофлюрану та в момент асистолії ( $110.7 \text{ мкг/мл} \pm 22.22$ , 95% СІ [49.02 – 172.4] для групи пропофолу vs  $226.6 \text{ мкг/мл} \pm 98.61$ , 95% СІ [104.1 – 349]) для групи севофлюрану; при використанні пропофолу у випадку токсичної дії бупівакаїну проміжок часу коротший, а плазмова концентрація нижча у момент порушень ритму та асистолії порівняно з севофлураном, відповідно, доведено небезпеку та неефективність використання пропофолу у якості ліпідної емульсії у випадку розвитку синдрому системної токсичності місцевого анестетика.

Вперше встановлено поширеність системної інтоксикації місцевими анестетиками в Україні.

Було проаналізовано фактори ризику, вік пацієнтів з метою формування локальних протоколів та оптимізації вибору методу анестезії в клініках, що займаються регіонарною анестезією.

**Особистий внесок автора.** Дисертація є спільною роботою автора та наукового керівника. Ідея, мета, завдання та основні напрями дослідження були розроблені здобувачем сумісно з консультаціями наукового керівника, член-кореспондента НАМН України, професора Кучина Ю.Л. Автором самостійно проведений науково-патентний пошук та узагальнено дані літератури. Аспірантом було проведено набір клінічного матеріалу, постановка та проведення експерименту за участі біологічних моделей, аналіз отриманих результатів з використанням сучасних методів статистичної обробки. Згідно результатів проведених досліджень, автором сумісно з науковим керівником було розроблено алгоритм раціонального анестезіологічного забезпечення хірургічних втручань травматологічного профілю з урахуванням ризиків

серцево-судинних катастроф, обґрунтовані висновки та надані практичні рекомендації. Дисертант особисто забезпечував анестезіологічний супровід та ранній післяопераційний період усім пацієнтам, які брали участь в дослідженні.

**Практичне значення.** В результаті проведених досліджень удосконалено алгоритм анестезіологічного забезпечення при проведенні хірургічних втручань травматологічного профілю таким чином, щоб мінімізувати негайний та віддалений негативний вплив на серцево-судинну систему. Зниження інцидентності серцево-судинних ускладнень після хірургічних втручань допоможе знизити фінансове навантаження на лікарню та на систему охорони здоров'я в цілому.

Завдяки проведеному анкетуванню лікарів окреслено основні проблеми, що супроводжують виконання регіонарної анестезії в Україні.

На підставі проведених досліджень створено нові клінічні протоколи анестезіологічного забезпечення ортопедичних та травматологічних операцій у відділенні анестезіології та інтенсивної терапії Університетської клініки Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця.

Виконано адаптацію чек-листа «Алгоритм реагування на синдром системної токсичності місцевих анестетиків» (LAST чеклист).

**Впровадження результатів дослідження.** Результати дослідження використовуються в навчальному процесі на кафедрі хірургії, анестезіології та інтенсивної терапії Інституту післядипломної освіти Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця.

В Університетській клініці національного медичного університету імені О.О. Богомольця створено Новий клінічний протокол «Анестезіологічне забезпечення у пацієнтів з пораненням кінцівок».

Чек-лист «Алгоритм реагування на синдром системної токсичності місцевих анестетиків» (LAST чеклист) впроваджено в роботу Університетської клініки Національного медичного університету імені О.О. Богомольця.

**Етичні аспекти дослідження.** Ризики та користь для учасників дослідження. Ризики, пов'язані з проведенням регіонарної анестезії мінімальні, враховуючи ультразвукову навігацію. Ризики добового моніторингу відсутні через неінвазивність процедури. Користь полягає у виявленні специфічних змін ЕКГ та визначенні можливих факторів ризику для пацієнтів Це допоможе більш вибірково визначати тактику анестезіологічного забезпечення для таких пацієнтів.

Оформлення «Поінформованої згоди» для даного дослідження не має особливостей. Процедурні та фінансові складнощі не відрізняються від подібних досліджень, проведених раніше. Конфлікт інтересів відсутній.

**Інформація про фінансування.** Дисертація написана в межах виконання прикладної науково-дослідної роботи «Оптимізація алгоритму проведення регіонарних технік знеболення у пацієнтів з травмою з метою зниження ризиків системної токсичності місцевих анестетиків та пошкоджень нервових сплетень». Номер державної реєстрації 0123U101090

#### **Апробація матеріалів дисертації.**

1. «The safety of the regional anesthesia in hospitals of Ukraine». E-Poster presentation session Euroanaesthesia 2022, Jun 06 2022, Milan, Italy
2. «Comparison of the regional and general anesthesia as a risk factor of perioperative arrhythmia». Session 1. Presentation, March 22 2024, Lublin, Poland.

3. «Comparison of the plasma concentration of bupivacaine during LAST under the general anesthesia based on sevoflurane or propofol: experimental study». E-Poster presentation session Euroanaesthesia 2024, May 25 2022, Munich, Germany.

**Публікації.** За матеріалами дисертації опубліковано 5 наукових робіт. 2 статті у наукових фахових виданнях України відповідно до переліку наукових фахових видань України, 3 статті у періодичних наукових виданнях, проіндексованих у базах даних Web of Science Core Collection. Опубліковано сумарно 3 доповіді та тез на науково-практичних конференціях.

**Структура та обсяг дисертації.** Дисертаційна робота виконана українською мовою на 130 сторінках друкованого тексту, з яких 102 сторінки основного тексту, складається з анотації, вступу, розділів власних досліджень, аналізу і узагальнення отриманих результатів, висновків, списку використаної літератури (99 джерел), додатків. Робота ілюстрована 12 рисунками, містить 9 таблиць.

## РОЗДІЛ 1

### Сучасні аспекти системної токсичності місцевих анестетиків (огляд літератури)

#### 1.1. Фармакологічні особливості дії місцевих анестетиків

У 1855 р. Friedrich Gaedike виділив з листя південно-американської рослини коки діючу речовину, яку назвав Erythroxylo [14]. Albert Niemann у 1859 році, виділив чисту речовину «кокаїн», що за своєю будовою була алкалоїдом, що міститься у складі рослини коки. Перший синтез кокаїну відбувся у 1898 році завдяки Richard Willstätter.

Більш детально дослідив фармакологію кокаїну Василь (Базель) Костянтинович Анреп під час стажування в Німеччині. У 1879 році він опублікував результати експериментального клінічного дослідження кокаїну. Анреп дослідив дозозалежні системні ускладнення кокаїну, такі як гіпертензія, ажитація, судоми, депресія дихання та серцевий колапс. Було встановлено летальні дози для різних видів тварин, а також продемонстровано, що клінічний ефект може відрізнятись у різних індивідів при однакових дозах. У роботі додатково було описано етапність появи цих ефектів. Окрім того, було описано здатність кокаїну звужувати судини. Ключовим для подальшої анестезіологічної практики було документування того факту, що підшкірна ін'єкція анестетика є настільки ж ефективною, як і застосування на слизових оболонках. Таким чином, саме В. К. Анреп заклав теоретичні основи місцевої анестезії.

З того часу використання місцевих анестетиків є невід'ємною частиною роботи лікаря-анестезіолога та суміжних спеціалістів під час периопераційного менеджменту пацієнта. Розуміння фармакології даних препаратів є критично важливим для забезпечення безпеки та ефективності проведення інфільтративної та регіонарної анестезії. У цьому розділі буде розглянуто фармакодинаміку та

фармакокінетику місцевих анестетиків та патофізіологічні механізми ускладнень у випадку, якщо такі виникають.

Основа фармакодинаміки місцевих анестетиків полягає у блокуванні натрієвих каналів у нервових волокнах, що призводить до пригнічення генерації та проведення нервових імпульсів. (Becker et al., 2012) [15]. Клітини нейронів мають специфічні  $\text{Na}^+$ -канали з глікопротеїдною структурою, що складається з альфа-субодиниці та двох менших Р-субодиниць, функції яких ще не повністю досліджені. Альфа-субодиниця містить чотири ідентичні домени, кожен з яких формується з шести спіралей, які проходять через мембрану (S1–S6). Ці 24 спіралі розташовані радіально, оточуючи центральний канал. Вони формують ворота для транспорту іонів через мембрану, які регулюються залежно від зарядженості клітинної мембрани. Провідність  $\text{Na}^+$  каналів змінюється в залежності від мембранного потенціалу. У стані спокою основні ворота та сам натрієвий канал закриті. Повільна деполяризація відкриває ворота (канал відкривається), тоді як швидка деполяризація під час потенціалу дії знову призводить до закриття каналу (інактивації).

Коли відкривається достатня кількість натрієвих каналів, кількість іонів натрію, що входять у клітину, перевищує кількість іонів калію, що виходять. Це викликає деполяризацію мембрани нейрона, що сприяє подальшому відкриттю натрієвих каналів і призводить до значної деполяризації мембрани. Виникає швидкий потік натрію всередину клітини до досягнення рівноважного потенціалу  $\text{Na}^+$  (близько +67 мВ). Після цього  $\text{Na}^+$  -канали інактивуються, а натрій-калієвий насос відновлює рівень іонів калію в клітині та виводить надлишковий натрій.

Місцеві анестетики (МА) проникають в аксон у вигляді ліпофільних основ. У внутрішньому середовищі нервового волокна МА переходять в іонізовану форму і блокують натрієві канали, з'єднуючись із рецепторами. Таким чином, четвертинні (повністю іонізовані) МА діють всередині клітини, на відміну від

неіонізованих сполук, які, як бензокаїн, частково або повністю блокують натрієві канали, розчиняючись у мембрані.

Як іонізовані, так і неіонізовані молекули МА блокують натрієві канали, перешкоджаючи відкриттю воріт (викликаючи інактивацію). Це призводить до значної інактивації натрієвих каналів, зменшуючи їх кількість нижче критичного рівня, необхідного для генерації потенціалу дії – виникає нервовий блок. Цей блок посилюється в міру зростання нервової стимуляції, оскільки більше молекул МА в іонізованій формі проникає в натрієві канали під час їх відкриття, що призводить до більшої інактивації каналів.

У випадку досягнення токсичної дози чи при помилковому введенні в судину вплив місцевих анестетиків на міокард призводить до зниження активності водія ритму та подовження рефрактерного періоду. Особливо вираженою дією володіє бупівакаїн, який володіє найвищою кардіотоксичністю з усіх місцевих анестетиків [16]. Ця дія є унікальною для бупівакаїну через його знижену швидкість дисоціації від заблокованих натрієвих каналів, що призводить до подовження максимальної швидкості деполяризації ( $V_{max}$ ) і потенціалу шлуночкових аритмій. Крім того, всі МА викликають дозозалежну депресію міокарда та перешкоджають передачі сигналів  $Ca^{2+}$  у серцевому м'язі, оскільки вони також зв'язують та інгібують нервово-залежні канали  $Ca^{2+}$  та  $K^+$ .

Фармакокінетика місцевих анестетиків включає абсорбцію, розподіл, метаболізм та виведення. Ці параметри можуть варіювати залежно від способу введення, типу анестетика та стану пацієнта та від того, наскільки добре препарат зв'язується з білками плазми крові.

Наприклад, бупівакаїн зв'язується у плазмі крові переважно з альфа-1-кислим глікопротеїном, зв'язана фракція становить 96 %. Кліренс бупівакаїну майже повністю залежить від метаболізму печінки і більш чутливий до змін, що стосуються активності власних печінкових ферментів, ніж до печінкової перфузії. Таким чином, знижена функція печінки може спричинити сповільнену елімінацію з плазми крові та прояв токсичних ефектів місцевого анестетика за

рахунок резорбтивного ефекту при застосуванні допустимої дози за рахунок кумуляції та у пацієнтів з наявною гіпоальбумінемією. Це може грати значну роль у післяопераційному періоді пацієнтів, що пройшли через масивну резекцію печінки. [17] Токсичність МА може призвести до серйозних побічних ефектів, зокрема до системних ускладнень, таких як аритмії, судоми та зупинка серця. [18]

Отже, місцеві анестетики відіграють критичну роль у периопераційному менеджменті болю, проте їх використання вимагає обережності та знання їх фармакологічних і патофізіологічних характеристик. Подальші дослідження в цій сфері сприятимуть покращенню безпеки та ефективності їх застосування.

## **1.2 Проблема синдрому системної токсичності місцевих анестетиків**

Місцеві анестетики надзвичайно часто застосовуються в сфері охорони здоров'я, використовуються лікарями та середнім медичним персоналом і під час амбулаторного прийому хворих, і в операційній. Системна токсичність місцевого анестетика може призвести до серйозної шкоди пацієнту, включаючи судоми, порушення серцевої діяльності та, у гіршому випадку, летальний випадок [19].

Незважаючи на зниження кількості випадків системної токсичності місцевих анестетиків (LAST), ризик LAST залишається високим навіть у розвинених країнах. Наприклад, у Фінляндії захворюваність на LAST у 2011-2013 роках оцінювалася в 0,7 на 10 000 регіонарних анестезіологічних блоків. Також захворюваність залежить від типу лікарні. Відносний ризик виникнення LAST у неакадемічних лікарнях порівняно з університетськими лікарнями становив 3,3 (1,0-10,3;  $P = 0,04$ ) [20]. Відповідно, навчання провайдерів анестезії усіх відповідних спеціальностей щодо безпечного використання місцевих анестетиків є першорядним [21]. Усі клініцисти, які застосовують місцеві

анестетики, повинні знати про фактори ризику для LAST, стратегії профілактики, ознаки токсичної дії та їх лікування.

Симптоми системної токсичності місцевих анестетиків включають кардіотоксичність і нейротоксичність. Кардіотоксичні ефекти представляють значний інтерес для лікарів, що проводять регіональну анестезію. Порушення скоротливості міокарда та аритмії є найчастішою причиною смерті при внутрішньосудинному введенні місцевих анестетиків.

Слід зазначити, що різні місцеві анестетики мають різний рівень кардіотоксичності. Лідокаїн має низьку токсичність і може використовуватися для внутрішньовенного введення і як антиаритмічний засіб, і як компонент малоопіатної аналгезії [22-23]. Водночас бупівакаїн має винятково високу кардіотоксичність, яка не властива жодному іншому місцевому анестетику [24-25].

Механізм пригнічення міокарда бупівакаїном до кінця не вивчений. Вчені опублікували багато досліджень додаткових механізмів кардіотоксичності. Ці дослідження надзвичайно важливі. Розуміння фармакології бупівакаїну та його впливу на серцеву провідність і скорочувальну здатність допоможе знизити рівень смертності від помилкового внутрішньосудинного введення. У майбутньому це може призвести до створення більш ефективної терапії системної токсичності місцевих анестетиків (LAST). Це зробить регіонарну та місцеву анестезію більш безпечною.

### **1.3 Механізм формування кардіотоксичних ефектів бупівакаїну**

У процесі підготовки до дослідження попередній аналіз баз даних MEDLINE та Embase виявив відсутність систематичних оглядів та метааналізів на тему механізмів кардіотоксичності місцевих анестетиків в цілому та виняткової кардіотоксичності бупівакаїну. В той же час, існує значна кількість

невеликих, здебільшого, експериментальних досліджень, які намагаються пояснити винятковий кардіодепресивний вплив саме цього місцевого анестетика. Тому в даному розділі будуть описані традиційні підходи до фармакології бупівакаїну та основні теорії, які можуть пояснити особливий вплив бупівакаїну на серцеву провідність.

Фармакологія бупівакаїну на перший погляд схожа з іншими амідними анестетиками. Молекулярна структура місцевих анестетиків містить ліпофільну ароматичну кільцеву систему, приєднану складнофірним або амідним проміжним ланцюгом до гідрофільного третинного аміну. Ефективність і токсичність молекул піпеклоксиліду (мепівакаїн, бупівакаїн, ропівакаїн) пов'язана з довжиною алкільних заміщень і кінцевою розчинністю в ліпідах. При фізіологічному рН місцеві анестетики існують у вигляді суміші протонованої кислоти та нейтральної основи через їх третинний амін. Однак лише незаряджена форма може перетинати мембрану, і, потрапляючи всередину клітини, іонізована катіонна форма зв'язується з ділянкою у внутрішній порі натрієвого каналу. Зниження артеріального рН може призвести до внутрішньоклітинного захоплення іонів, тим самим змінюючи клітинні ефекти та потенційно посилюючи токсичність [26].

Місцеві анестетики порушують нервову провідність шляхом зв'язування та інгібування натрієвих каналів таким чином блокуючи потенціал дії. Це основний механізм, який на молекулярному рівні забезпечує анестезію ділянки, іннервованої заблокованим нервом або його гілками.

Традиційно пригнічення міокарда, викликане бупівакаїном, опосередковується двома основними механізмами, коли він потрапляє в кровеносні судини. Перш за все, це блокада натрієвих каналів міокардіоцитів. В результаті відбувається блокування потенціалу дії і деполяризації кардіоміоцитів. Це призводить до зупинки серця в діастолі через асистолію.

Істотну роль відіграє також пригнічення синтезу АТФ у мітохондріях (рис. 1). Індукована бупівакаїном депресія міокарда досі недостатньо досліджена, але

деякі дослідження показують, що кардіотоксичність МА може бути результатом втручання в трансдукцію енергії в мітохондріях [27]. Згодом це призводить до порушення скоротливості та провідності міокарда.

Не тільки класичні механізми опосередковують кардіотоксичні ефекти бупівакаїну. Кардіотоксичність, опосередкована дією на L-тип вольтаж-залежних кальцієвих каналів, почала досліджуватися останнім часом.

Кальцієві канали L-типу ( $\text{Ca}^{2+}$ ) наявні у великій кількості в кардіоміоцитах. Вони викликають вивільнення  $\text{Ca}^{2+}$  із саркоплазматичного ретикулуму, грають ключову роль у скороченні міокарда. Відповідальні за подовжений потенціал дії у кордіоміоцитах.

Канали  $\text{CaV}1.3$  належать до сімейства  $\text{Ca}^{2+}$  каналів  $\text{CaV}1$ , які забезпечують потрапляння іонів  $\text{Ca}^{2+}$  в клітину і відповідають за внутрішньоклітинний гомеостаз іонів  $\text{Ca}^{2+}$ . Давно відомо, що основною причиною розвитку аритмії є аномальний рівень  $\text{Ca}^{2+}$  в кардіоміоцитах. Враховуючи винятково високий аритмогенний потенціал бупівакаїну, можна припустити його вплив на функцію цих каналів. [28,29]

Кальретикулін в ендоплазматичному ретикулумі є багатофункціональним білком. Його ключова роль — зв'язування та зберігання  $\text{Ca}^{2+}$ . Кальретикулін може бути перенесений на поверхню клітини у відповідь на окисидантний стрес або інші патологічні чи фізіологічні стимули. Деякі дослідження показують, що він може регулювати різноманітні біологічні процеси, включаючи функцію  $\text{Ca}^{2+}$  каналів [30,31].

Враховуючи вищезазначене, певна частина досліджень токсичності бупівакаїну зосереджена на визначенні ролі каналів  $\text{CaV}1.3$ .

Заслуговує на увагу дослідження, проведене в лікарні Daqing Longnan, Дацин, Китайська Народна Республіка (Gao et al., 2020). Це дослідження визначає можливу роль осі кальретикулін– $\text{CaV}1.3$  у викликаних бупівакаїном аномальних потенціалах дії та струмах  $\text{Ca}^{2+}$ . [32].

У цьому експериментальному дослідженні було надано записи електрокардіограми для виявлення хвиль потенціалу дії у щурів після застосування бупівакаїну. Кальцієві ( $Ca^{2+}$ ) потоки в клітинах шлуночків новонароджених щурів оцінювали методом patch clamp. Вестерн-блот і кількісну полімеразну ланцюгову реакція в режимі *real-time* використовували для виявлення рівнів експресії мішеней. Встановлено, що бупівакаїн дозозалежно блокує  $Ca^{2+}$  канали L-типу.

Також було досліджено вплив бупівакаїну на  $CaV1.3$  і кальретикулін. Результати показали, що рівні експресії мРНК і білка кальретикуліну негативно корелюють з концентрацією бупівакаїну в каналах  $CaV1.3$ . Таким чином, бупівакаїн порушує експресію мРНК і білка залежно від концентрації.

Зв'язок кальретикулін –  $CaV1.3$  відіграє вирішальну роль у кардіотоксичних ефектах бупівакаїну на клітинних і тваринних моделях. Для практичної медицини це може стати в нагоді. Препарати, які блокують  $Ca^{2+}$  канали, потенційно можуть запобігти виникненню серцевих аритмій, спричинених бупівакаїном.

Тим часом інше дослідження передбачає потенційну шкоду від використання блокаторів  $Ca^{2+}$  [33]. Бупівакаїн більш серйозно порушує регуляцію кальцію, ніж ропівакаїн *in vitro*. Добавки кальцію покращили скорочувальну здатність тканин на моделі *in vitro*. У дослідженні біологічної моделі щурів попереднє введення блокаторів  $Ca^{2+}$  прискорило розвиток аритмій і посилило опосередковану бупівакаїном депресію міокарда. Ці ефекти не спостерігалися при застосуванні ропівакаїну.

Канали транзиторного рецепторного потенціалу (TRP-канали) — це група катіонних каналів, керованих рецепторами, розташованих переважно в плазматичній мембрані багатьох типів клітин тварин і людини.

Існує близько 28 типів TRP-каналів, схожих за структурою. Більшість цих каналів є посередниками різноманітних відчуттів. Ці іонні канали мають

відносно невибіркової проникності для катіонів, включаючи іони натрію, кальцію та магнію.

Деякі підтипи ТРП-каналів допускають відносно великі катіони, включаючи протонування місцевих анестетиків - "феномен пор".

За останні 10 років багато досліджень присвячено ролі ТРП-каналів у патогенезі гіпертрофічної кардіоміопатії. При гіпертрофії міокарда кількість каналів ТРП значно зростає порівняно з інтактним міокардом [34]. Деякі дані свідчать про те, що це може збільшити ймовірність раптової зупинки серця [35].

Під час досліджень кардіотоксичності бупівакаїну було помічено, що зупинка серця при гіпертрофії міокарда настає значно раніше і при нижчих концентраціях бупівакаїну в плазмі [36].

Зокрема, кардіотоксичність, спричинену бупівакаїном, порівнювали на біологічній моделі гіпертрофованого міокарда зі здоровими щурами. Штучна гіпертрофія була досягнута шляхом поперечного звуження аорти щура. Механізми, що лежать в основі, були досліджені шляхом реєстрації струмів іонних каналів натрію та імуноцитохімії білків TRPC у кардіоміоцитах. Вважається, що поглинання протонowanego бупівакаїну через активовані канали TRPC3 (ефект «феномен пор») лежить в основі більш високої чутливості до місцевих анестетиків при гіпертрофії лівого шлуночка.

Пригнічення каналів Kv4.3/KChIP2.2 також досліджують як можливий додатковий механізм виняткової кардіотоксичності бупівакаїну. Перехідний зовнішній струм Ito є важливим реполяризуючим K-струмом у міокарді шлуночків людини, опосередкованим субодиницями Kv4.3 і KChIP2.2. Інгібування Ito аміноамідними місцевими анестетиками може спричинити серйозні кардіотоксичні побічні ефекти.

Точний молекулярний склад Ito людини *in vivo* залишається неясним. Широко визнано, що Kv4.3 є основною субодиницею в серці людини.

Аміноамідний місцевий анестетик бупівакаїн інгібував комплекси, утворені Kv4.3/KChIP2.2 обернено-залежно від концентрації. Бупівакаїн блокує

канали Kv4.3/KChIP2.2 у відкритому стані. Впливаючи на відкривання каналів, KChIP2.2 опосередковано змінював реакцію каналів Kv4.3 на бупівакаїн [37].

Також можливо, що пригнічення Kv4.3/KChIP2.2 може спричинити аритмію з формуванням Бругада-подібної картини ЕКГ [38].

Останніми описаними в цьому розділі «мішенями» бупівакаїну, які він пригнічує, запускаючи механізм кардіотоксичності, є SK2-канали. SK-канали (калієві канали малої провідності, активовані кальцієм) є підродиною активованих кальцієм калієвих каналів [39]. SK-канали є типом іонних каналів, які дозволяють катіонам калію проходити через клітинну мембрану та активуються (відкриваються) шляхом збільшення внутрішньоклітинної концентрації кальцію через кальцієві канали N-типу. Їх активація обмежує частоту спрацьовування потенціалів дії і важлива для регуляції гіперполяризації в нейронах центральної нервової системи, а також багатьох інших типів електрично збудливих клітин.

Бупівакаїн здатний опосередковувати дозозалежне інгібування каналів SK2-каналів у клітинах культури НЕК-293. Цей ефект було продемонстровано в дослідженні ізольованого міокарда щурів. Блокада SK2-каналів була пов'язана із затримкою здатності бупівакаїну викликати кардіотоксичність в ізольованих серцях щурів.

#### **1.4 Фактори, що знижують ризик внутрішньосудинного введення місцевих анестетиків та синдрому системної токсичності місцевих анестетиків**

Безпека пацієнтів під час взаємодії з хірургічною службою важлива для досягнення подальшого сталого розвитку медицини в Україні. Ключовим це є в період воєнного та післявоєнного стану, коли дефіцит бюджету на всіх ланках державного управління та охорони здоров'я є вагомим і в перспективі може значно зрости. Медичні помилки під час анестезіологічного забезпечення та

хірургічного втручання коштують особливо дорого та створюють значний тягар на систему охорони здоров'я. Такі помилки не можуть дозволити собі навіть найбагатші економіки. Для українських реалій ціна є особливо високою, і такі помилки є критично дорогими.

Більшість професійних спільнот докладають чимало зусиль, щоб підвищити безпеку надання медичної допомоги. До прикладу, більшість клінік Європейського регіону згідно класифікації ВООЗ прийняли та впровадили в свою рутинну практику Хельсінську декларацію з безпеки анестезії, що допомогло значно знизити інцидентність ускладнень, асоційованих з хірургічними втручаннями [40].

Хельсінська декларація про безпеку пацієнтів була запроваджена в 2010 році Європейським товариством анестезіологів та Європейською радою анестезіологів. Декларація базується на багаторічних дослідженнях і є загальноєвропейським консенсусом стосовно стратегії та практичних засобів, необхідних для підтримання безпеки пацієнтів в периопераційному періоді. Більшість анестезіологічних асоціацій та Асоціація анестезіологів України підписали декларацію з метою продемонструвати готовність використовувати правила у кожній лікарні та відділенні інтенсивної терапії. Процес впровадження чек-листів та заходів безпеки в лікарнях України все ще триває, рівень прихильності значно відрізняється в різних регіонах України та навіть залежно від кожного закладу охорони здоров'я.

У проведеному кафедрою хірургії, анестезіології та інтенсивної терапії дослідженні «WHO Surgical Safety Checklist and Anesthesia Equipment Checklist efficacy in war-affected low-resource settings: a prospective two-arm multicenter study», де порівнювали кількість серйозних ускладнень внаслідок хірургічних втручань продемонстровано, наскільки добре та ефективно працює чек-лист ВООЗ та Хельсінська декларація в лікарнях, які взяли участь у дослідженні. Контрольний список хірургічної безпеки ВООЗ і Контрольний список

обладнання для анестезії значно покращують результати пацієнтів навіть в умовах поганого ресурсного забезпечення.

Профілактика випадків LAST в анестезіологічній практиці є важливою складовою концепції безпечної анестезії. Потенційно висока летальність навіть при терапії згідно рекомендацій неприйнятна для безпечної практики. До факторів, які впливають на безпеку анестезії, належить контроль положення голки під час регіонарної анестезії, доза місцевого анестетика, вплив ад'ютантів на токсичність, рівень седації під час проведення анестезії, наявність специфічного антидоту та чек-листів LAST у відділенні.

Наявність ультразвукової навігації є критичною умовою регіонарної анестезії. Використання анатомічно-орієнтованих підходів не допускається. Нервово-м'язові стимулятори можна використовувати тільки в комплексі з ультразвуковим контролем. Це може додатково підвищити безпеку пацієнта, захищаючи від інтраневральної ін'єкції. Однак це не рутинна рекомендація [41]. Використання голок для регіонарної анестезії зі спеціальним наконечником і покращеною ультразвуковою візуалізацією є бажаним заходом безпеки.

Наявність у негайному доступі жирової емульсії мінімізує летальність при випадковому внутрішньосудинному введенні. Персонал повинен бути проінформований про ранні ознаки LAST та алгоритм лікування. Необхідно впровадити контрольні списки безпечної хірургії LAST і BOOЗ.

На початку введення місцевої анестезії обов'язковою є аспіраційна проба. Її слід повторювати через кожні 3-5 мл введеного розчину та при оптимізації положення голки. Тест з додаванням мінімальних доз адреналіну до місцевого анестетика можна використовувати у пацієнтів без серцево-судинного ризику, але враховувати при цьому ризик ішемії та пошкодження нерва.

Найважливішою умовою дотримання необхідних вимог є безперервна освіта медичного персоналу. Тренування готовності до LAST, а також навчання Advanced Life Support, Difficult Airways тощо кожні кілька місяців значно покращують захист пацієнтів і персоналу в лікарнях.

Перспективним є визначення груп ризику пацієнтів, для яких важливою є оцінка співвідношення ризик-користь при проведенні регіонарної анестезії.

Наприклад, пацієнти похилого віку піддаються більшому ризику розвитку LAST через наявність супутніх захворювань, як то гіпертонічна хвороба та, як наслідок, гіпертрофія міокарда. Знижена ниркова та печінкова функція впливають на елімінацію місцевого анестетика та впливають на кількість анестетика, не зв'язаного з білками за рахунок гіпоальбумінемії. Подальші дослідження допоможуть підвищити ефективність і безпеку регіонарної анестезії.

### **1.5. Клінічні прояви синдрому системної токсичності місцевих анестетиків**

Клінічні прояви інтоксикації місцевими анестетиками (МА) в першу чергу включають симптоми ураження центральної нервової системи (ЦНС) та серцево-судинної системи. При цьому ознаки токсичного впливу на ЦНС виникають раніше, ніж кардіотоксичні реакції. Відомо, що внутрішньосудинне введення місцевого анестетика може викликати судом, і ця властивість була відзначена ще на ранніх етапах використання анестетиків. Важливо зазначити, що судомна доза обернено пропорційна анестезуючому впливу: чим потужніший препарат, тим більший ризик розвитку судом при перевищенні допустимої концентрації у плазмі. Фактори, такі як ацидоз і гіперкапнія, зменшують судомний поріг навіть за стабільної концентрації у плазмі. У вагітних жінок знижується доза, необхідна для передозування, що також може стати причиною судом.

Серцево-судинні ускладнення внаслідок токсичної дії місцевих анестетиків виникають при їх використанні у значно більших дозах, ніж ті, які провокують симптоми з боку ЦНС, і супроводжуються вищими рівнями анестетиків у крові. Хоча негативні ефекти МА на ЦНС можуть викликати тривогу у анестезіолога,

токсичний вплив на систему кровообігу становить серйознішу загрозу для життя пацієнта.

Місцеві анестетики (МА) по-різному впливають на серцево-судинну систему. Дослідження показали, що існує пряма залежність між анестетичною ефективністю місцевого анестетика та його кардіотоксичними ефектами: потужніші препарати спричиняють зупинку серця за менших концентрацій у плазмі.

МА мають численні ефекти на серцево-судинну систему. Вони змінюють електрофізіологічні процеси в серці, зв'язуючись із натрієвими каналами. Наприклад, бупівакаїн діє швидше й довше порівняно з лідокаїном. Це впливає на функцію каналів і призводить як до антиаритмічних (у низьких дозах), так і до проаритмічних ефектів, а також пригнічує провідну систему серця. Крім того, МА мають негативний інотропний ефект. У низьких дозах вони підвищують тонус судин (вазоконстрикція), а у високих спричиняють вазодилатацію. Вазодилатація може бути локальною, зокрема в зонах, де блокується симпатична інервація. У судинах головного мозку ці процеси також відбуваються, підсилюючи токсичний вплив на ЦНС.

Тривалість впливу на серцево-судинну систему, зокрема на провідну систему серця, ускладнює проведення реанімаційних заходів при зупинці серця внаслідок інтоксикації місцевими анестетиками. Загалом ступінь впливу на серцево-судинну систему прямо залежить від концентрації препарату в плазмі й охоплює тонус судин, скоротливість, провідність міокарда та серцевий ритм. МА блокують не лише натрієві канали, а й кальцієві, знижуючи вхідний потік кальцію, що зменшує мембранний потенціал і скоротливість клітин. Вони також впливають на калієві канали, що разом із блокадою вироблення цАМФ (особливо бупівакаїном) зменшує скоротливість міокарда. У рівних дозах бупівакаїн сильніше пригнічує скоротливість, адже блокує кальцієві канали в п'ять разів ефективніше, ніж лідокаїн.

Проаритмічні ефекти МА також відрізняються. Великі дози лідокаїну можуть викликати колапс, гіпотензію і синусову брадикардію. Бупівакаїн спричиняє розширення комплексу QRS, шлуночкові аритмії, електромеханічну дисоціацію та асистолію. Уповільнення провідності через зменшення натрієвого потоку призводить до деполяризації, що проявляється на ЕКГ подовженням інтервалу PR, розширенням QRS і ознаками блокади. Це уповільнення може активувати ектопічні водії ритму, що сприяє тахіаритміям і фібриляції шлуночків.

Експерименти підтвердили пряму залежність між концентрацією препарату й токсичними ефектами. Шлуночкові аритмії виникали при дозах, удвічі вищих за ті, що викликають судоми. Бупівакаїн спричиняв частіші фібриляції шлуночків, ніж лідокаїн. В окремих випадках лідокаїн був ефективним при лікуванні фібриляції, викликаній бупівакаїном. Зупинка серця може мати різне походження залежно від МА. При інтоксикації лідокаїном це зумовлено пригніченням скоротливості лівого шлуночка, тоді як при інтоксикації бупівакаїном причина полягає в проаритмічних ефектах. У таких випадках адреналін може бути неефективним або навіть погіршувати стан, викликаючи аритмію.

Відомо три механізми дії бупівакаїну, які сприяють зупинці серця: блокада натрієвих каналів, інгібіція калієвих каналів і порушення кальцієвого обміну. Натрієві канали можуть бути заблоковані як зовні (тетродотоксин, сакситоксин), так і зсередини (МА, антиаритмічні засоби). Проблема в тому, що ці речовини блокують канали неселективно, спричиняючи кардіотоксичність. Селективні інгібітори NaV1.8-каналів залишаються перспективним напрямом досліджень.

Вплив бупівакаїну на калієві канали досліджувався на ізольованих кардіоміоцитах. Підвищена концентрація препарату зменшувала пікову амплітуду калієвого потоку та пришвидшувала інактивацію каналів. Цей ефект залежав від концентрації. Подібна дія мепівакаїну була менш вираженою, що

підтверджує значний внесок додаткових механізмів кардіотоксичності бупівакаїну.

Отруєння місцевими анестетиками (МА) може виникнути під час або після проведення епідуральної чи провідникової блокади, зокрема парацервікальної в акушерстві й гінекології, дентальної у стоматології, а також при інфільтраційній, поверхневій анестезії (на слизових оболонках або ушкодженій шкірі) та внутрішньовенній регіональній анестезії. Особливо високий ризик пов'язаний із застосуванням лідокаїну через ймовірність помилкового використання 10% розчину замість 2%, а також тривало діючих препаратів, таких як бупівакаїн і ропівакаїн, які активно абсорбуються міокардом.

Симптоми отруєння можуть з'являтися одразу або з певною затримкою після введення препарату. Негайна поява симптомів можлива в разі інтравазального потрапляння анестетика, що може статися через несправність манжети при внутрішньовенній регіональній анестезії або випадкове введення препарату у вену чи артерію. Також негайні прояви можуть виникнути при вдиханні аерозолу, наприклад, лідокаїнового спрею під час стоматологічних процедур. Відтермінований початок інтоксикації частіше спостерігається після використання великих доз препарату в перші 30 хвилин, зазвичай між 10-ю та 20-ю хвилинами після введення. Водночас описані випадки появи симптомів через кілька годин після виконання анестезії лідокаїном у великих дозах під час процедур ліпосакції.

Проявами з боку центральної нервової системи (ЦНС) є раптові порушення емоційного стану, значне збудження або непритомність із тоніко-клонічними конвульсіями або без них (при повільному початку можливі передвісники: запаморочення, дзвін у вухах, двоїння в очах, металевий присмак у роті, занепокоєння, ністагм, посмикування м'язів, сонливість). Типові прояви з боку серцево-судинної системи включають один або декілька з наступних симптомів: транзиторні тахікардія та артеріальна гіпертензія з наступною артеріальною гіпотензією, розширенням інтервалів QRS та QT; Пізніми

ознаками будуть брадикардія, порушення внутрішньосерцевої провідності, шлуночкові аритмії, фібриляція шлуночків, асистолія.

Диференційну діагностику синдрому системної токсичності місцевих анестетиків необхідно проводити з наступними нозологіями:

1. Синкопе може супроводжуватися порушеннями свідомості, іноді з судомами, а також брадикардією та зниженням артеріального тиску. Зазвичай це відбувається до введення місцевого анестетика, особливо якщо пацієнт перебуває в сидячому положенні. У стоматологічній практиці непритомність частіше виникає під час закидання голови. У більшості випадків укладання пацієнта на спину допомагає полегшити стан.

2. Тотальний або високий спінальний блок може виникнути через випадкове потрапляння анестетика у субарахноїдальний простір під час виконання епідуральної анестезії, каудальної блокади, паравертебральної анестезії на будь-якому рівні, інтерскаленної блокади плечового сплетіння, блокади другої гілки трійчастого нерва поблизу круглого отвору або зірчастого вузла. Цей стан проявляється брадикардією, зниженням артеріального тиску, апное у разі блоку вище рівня С4, а при тотальному блоці додаються непритомність і максимальне розширення зіниць. Невідкладна допомога включає штучну вентиляцію легень (ШВЛ), введення атропіну при брадикардії та використання симпатоміметиків при гіпотензії.

3. Високий епідуральний блок може виникати через надмірний об'єм анестетика для епідуральної анестезії. Симптоми схожі: брадикардія, гіпотензія, апное при блоці вище рівня С4, але без втрати свідомості та розширення зіниць. Перша допомога також включає ШВЛ, атропін при брадикардії та симпатоміметики для підвищення тиску.

4. Анафілактичний шок, хоча й рідко, може виникнути як реакція на місцеві анестетики, особливо амідного типу, або на інші компоненти премедикації. Симптоми включають зниження артеріального тиску, можливі порушення свідомості (без судом), бронхоспазм (задишка, свистячі хрипи) і

кропивницю ( набряк шкіри з почервонінням). Невідкладна допомога полягає у введенні адреналіну, глюкокортикоїдів і антагоністів гістамінових рецепторів.

## 1.6. Позитивні ефекти регіонарної анестезії

Регіонарна анестезія (РА) є невід'ємною складовою сучасної анестезіології, яка використовується як у хірургічній, так і в терапевтичній практиці. Її унікальні переваги забезпечують покращення якості медичної допомоги, зниження післяопераційних ускладнень та поліпшення якості життя пацієнтів. Нижче розглянуто основні позитивні аспекти РА, ґрунтуючись на сучасних наукових джерелах.

Однією з найвагоміших переваг регіонарної анестезії є здатність забезпечити тривалий та ефективний контроль болю. Локальне введення анестетиків блокує передачу імпульсів по нервових волокнах, знижуючи інтенсивність больового синдрому. За даними ряду досліджень, пацієнти, які отримують регіонарну анестезію, рідше потребують додаткового застосування опіоїдів, що сприяє зниженню ризику розвитку залежності від цих препаратів [41]. Комбінація місцевого анестетиками з адьювантами, до прикладу, з дексаметазоном або дексмететомідином дозволяє досягти пролонгації тривалості single-shot ін'єкції місцевого анестетика до 24-36 годин.

До прикладу, проспективне дослідження В. Wang et al. (2020) продемонструвало, що у пацієток із односторонньою мастектомією інфільтраційна анестезія операційної рани 0,5% розчином ропівакаїну достовірно знижувала інтенсивність больового синдрому через 6, 12, 24 та 36 год після операції ( $p < 0,0005$ ) порівняно з пацієтками контрольної групи. Загалом, у пацієток основної групи спостерігалася менша тривалість госпіталізації та більш швидке відновлення моторної функції верхньої кінцівки. Автори дослідження також зробили висновок, що інфільтраційна анестезія ропівакаїном у місці встановлення післяопераційного дренажа є ефективним та безпечним

методом профілактики хронізації болю, що значно підвищує якість життя пацієнток після мастектомії [41].

На відміну від загальної анестезії, РА діє локально, що дозволяє уникнути системних ускладнень, пов'язаних із депресією центральної нервової системи, таких як пригнічення їхання, артеріальна гіпотензія та серцево-судинна нестабільність. Дослідження показують, що РА сприяє кращій гемодинамічній стабільності у пацієнтів з високим ризиком серцево-судинних ускладнень [42].

Регіонарна анестезія як компонент мультимодального знеболення має значний потенціал зменшувати системну запальну реакцію, яка часто виникає у відповідь на хірургічне втручання. Це досягається за рахунок пригнічення стрес-відповіді, що, у свою чергу, зменшує рівень прозапальних цитокінів у крові. За результатами клінічних спостережень, у пацієнтів, яким застосовували РА, відзначено нижчий рівень запальних маркерів у післяопераційному періоді.

Механізми протизапальної ефективності місцевих анестетиків досліджені недостатньо. Зокрема, однією з робочих гіпотез є зменшення міграції поліморфноядерних гранулоцитів та накопичення вільних радикалів, а також блокада натрієвих каналів у процесі розвитку запалення[43].

Імовірно, що антиноцицептивний ефект місцевих анестетиків є вторинним наслідком блокади нейронних каналів натрію та калію [44], а також блокади пресинаптичних рецепторів мускарину та дофаміну [45, 46]. Таким чином, протизапальні ефекти місцевих анестетиків є складними та багатofакторними.

Повідомляють, що попередня інкубація *in vitro* людських поліморфноядерних гранулоцитів або моноцитів з різними концентраціями лідокаїну інгібує вивільнення лейкотрієну В4 [47]. Зокрема Xiang J. та співавт., 2022 р., стверджують, що як лейкотрієн В4, так і простагландин Е2, можуть викликати набряки, тому блокада цих клітин може пояснити сприятливий вплив лідокаїну на запобігання запалення тканин та попередження появи набряків [48].

Використання регіонарної анестезії безумовно сприяє швидшій реабілітації пацієнтів після хірургічних втручань. Відсутність значного болю та

краща мобільність у ранньому післяопераційному періоді дозволяють пацієнтам швидше повернутися до звичного ритму життя.

Вплив регіонарної анестезії на якість відновлення, оцінений за допомогою об'єктивних багатовимірних інструментів (наприклад, Quality of Recovery 15 або Postoperative Quality of Recovery score), поза ранньою післяопераційною фазою, мало вивчений. Castro-Alves та ін. порівняли спінальну анестезію та загальну анестезію для планової гістеректомії та оцінили відновлення за допомогою опитувальника глобальної якості відновлення-40 (QoR-40) до 48 годин після операції, але не більше 35. Було підтверджено сприятливий вплив на біль та якість раннього відновлення. Лю та ін. провели дослідження серед пацієнтів похилого віку, яким проводили ендопротезування колінного суглоба під загальною анестезією або периферичною блокадою та продовжували інтраопераційний та післяопераційний курс до 7-го дня за допомогою інструменту Postoperative Quality of Recovery Scale (PostopQRS). Інтраопераційний та ранній післяопераційний перебіг був оптимальнішим при виористанні регіонарних технік знеболення але на 7 добу різниці не виявлено. Відновлення повсякденної діяльності та задоволеність пацієнтів були подібними між двома групами [49].

Ще однією з вагомих переваг регіонарної анестезії є зниження ризику розвитку тромбоемболічних ускладнень. Це пов'язано з тим, що пацієнти, які перебувають під дією регіонарної анестезії, раніше починають рухову активність, що покращує венозне повернення з вен нижніх кінцівок. Крім того, деякі локальні анестетики мають пряму антитромботичну дію, що також сприяє профілактиці тромбозів [50]

Венозна тромбоемболія (VTE) є причиною майже 100 000 смертей на рік серед госпіталізованих пацієнтів. Таким чином, інцидентність VTE є важливим показником якості медичної допомоги та пріоритетом для безпеки пацієнтів.

За останнє десятиліття частота VTE зменшилася, імовірно, внаслідок впровадження науково обґрунтованих рекомендацій Американського коледжу

лікарів-кардіологів і консенсусних заяв експертів від Американського ортопедичного товариства та Проекту вдосконалення хірургічної допомоги. Проте ВТЕ залишається важливим джерелом захворюваності в хірургічні пацієнти високого ризику, особливо після ортопедичних та онкологічних операцій, і зусилля щодо визначення ефективних профілактичних заходів продовжуються.

Пошкодження тканин сприяє вивільненню медіаторів запалення та тканинного фактора, які, у свою чергу, активують каскад коагуляції через зовнішній шлях. Активація тромбоцитів і факторів згортання, таким чином, робить хірургічних пацієнтів схильними до гіперкоагуляції. Вазоконстрикція, опосередкована медіаторами запалення, разом із післяопераційною іммобілізацією також сприяє венозному стазу. Нарешті, хірургічний стрес і подальша симпатична активація провокують пошкодження ендотелію. Ці компоненти тріади Вірхова — гіперкоагуляція, венозний стаз і пошкодження ендотелію — є ключовими факторами венозного тромбозу.

Техніка анестезії може впливати на ризик післяопераційної ВТЕ. Дослідження постійно показують, що як венозний, так і артеріальний кровотік у ногах більший у пацієнтів із нейроаксіальною анестезією, ніж у пацієнтів із загальною [51]. Крім того, посилений кровотік зберігається протягом годин або днів після операції, таким чином потенційно запобігаючи венозному застою у пацієнтів з обмеженою рухливістю. Місцеві анестетики також перешкоджають згортанню крові та агрегації тромбоцитів, що може зменшити гіперкоагуляцію під час і після хірургічного втручання. На основі цих та інших міркувань Національний інститут здоров'я та передового догляду у Сполученому Королівстві рекомендував включати регіонарну анестезію для профілактики ВТЕ у пацієнтів, які перенесли хірургічне втручання.

Аналіз, заснований на даних ACS-NSQIP, показав, що нейроаксіальна анестезія знижує ризик 30-денну інцидентність венозних тромбоемболій (ВТЕ) після великих ортопедичних операцій. Хоча зменшення було статистично

значущим, 500 пацієнтам необхідно провести нейроаксіальну анестезію, щоб запобігти одному епізоду ВТЕ. Таким чином, нейроаксіальна анестезія є слабкою стратегією профілактики ВТЕ, хоча і має певний позитивний вплив на зменшення ризиків.

Було виявлено, що нейроаксіальна анестезія була пов'язана з меншою кількістю 30-денних повторних госпіталізацій і тривалістю перебування в лікарні. У літературі немає чіткої інформації щодо цих результатів, оскільки доступні випробування та обсерваційні дослідження або мають недостатню потужність, або мають неоднозначні результати. Neuman та ін. [52] продемонстрували на 0,6 днів коротшу тривалість перебування в стаціонарі у пацієнтів з регіонарною анестезією порівняно з загальною анестезією.

Тривалість перебування та повторна госпіталізація використовуються як індикатори ефективності та пов'язані зі зниженням вартості та перенесенням медичної допомоги зі стаціонару на менш дорогий постгострий. Таким чином, доступна інформація свідчить про те, що нейроаксіальна анестезія як один із різновидів регіонарної анестезії є економічно ефективною.

Використання місцевих анестетиків значно знижує потребу у післяопераційному застосуванні опіїдних анальгетиків. Це особливо важливо в умовах боротьби з опіїдною кризою. До останнього часу даний факт був більш актуальним для Сполучених Штатів Америки, однак враховуючи значну кількість поранених в Україні внаслідок бойових дій та зростання поширеності залежності від опіїдів, їх обмежене. Використання в лікарнях є хорошою практикою. Зниження споживання опіїдів також сприяє зменшенню частоти побічних ефектів, таких як нудота, блювання, парез перистальтики та депресія дихання [53].

Післяопераційна когнітивна дисфункція є поширеною проблемою, особливо у літніх пацієнтів. Етіологія когнітивної дисфункції після хірургічного втручання, яку іноді називають післяопераційною когнітивною дисфункцією

(ПОКД), була джерелом дискусій і досліджень протягом багатьох років. Хоча здається ймовірним, що походження ПОКД є багатофакторним, залишається питання про те, чи вплив загальної анестезії та зміна свідомості можуть сприяти його тяжкості. Таким чином, можуть існувати можливі сприятливі ефекти від використання методики регіональної анестезії. Численні клінічні дослідження намагалися порівняти вплив регіонарної та загальної анестезії на ПОКД. Хоча більшість досліджень не показали різниці в когнітивних функціях між регіонарною та загальною анестезією, деякі більш ранні дослідження показали значну різницю в післяопераційних когнітивних результатах. [54]

Karhunen та ін. використовували кілька методів для оцінки когнітивних функцій і виявили значну різницю на користь загальної методики в одному тесті пам'яті (тест Лурія). Слід зазначити, однак, що на початку цього тесту був вищий бал у групі загальної анестезії та подібний кінцевий бал у порівнянні з регіонарною групою. Було продемонстровано значну різницю через сім днів на користь регіонарної анестезії лише в міні-дослідженні психічного стану. Також виявилася різниця на користь регіонарної анестезії під час тестування вербальної плавності, хоча ця різниця не була значущою після корекції для кількох порівнянь. Решта тринадцять досліджень, включених до цього систематичного огляду, не показали різниці в когнітивних результатах між регіонарною та загальною анестезією. Використання знижує ризик розвитку цього ускладнення, оскільки уникнення загальної анестезії мінімізує вплив на центральну нервову систему. У дослідженні, проведеному Wang et al. (2020), було встановлено, що пацієнти старшого віку, які отримали РА, демонстрували вищі показники когнітивних тестів у порівнянні з тими, хто отримував загальну анестезію.

Загальна анестезія часто асоціюється з післяопераційною нудотою та блюванням, що суттєво погіршує якість життя пацієнтів у ранньому післяопераційному періоді. Використання РА дозволяє уникнути цих неприємних симптомів, забезпечуючи комфортніший післяопераційний період [55].

Післяопераційна нудота та блювання (ПОНБ) є значущим аспектом процесу відновлення та реабілітації пацієнтів після хірургічних втручань. На перший погляд, такі симптоми, як відрижка, нудота або блювання, можуть видаватися несерйозними, проте вони здатні суттєво впливати на перебіг лікування. Сам акт блювання створює ризик аспірації та розвитку пневмонії, а тривалі епізоди можуть призводити до зневоднення організму й дисбалансу електролітів. ПНБ може викликати середню або навіть важку дегідратацію, уповільнювати початок адекватної нутритивної підтримки, збільшувати потребу у післяопераційній інфузійній терапії.

Це ускладнення також пов'язане з подовженням перебування пацієнта в післяопераційній палаті, непередбачуваним продовженням госпіталізації та, відповідно, підвищенням вартості медичного обслуговування. Зважаючи на це, важливе значення має передопераційна оцінка ризиків і вибір оптимальної інтраопераційної тактики для мінімізації частоти випадків периопераційної нудоти та блювання. Такі підходи є частиною сучасних стандартів швидкого відновлення після операцій (Enhanced Recovery After Surgery), особливо в пацієнтів, яким проводять хірургічні втручання на хребті.

Заходи профілактики мають бути спрямовані на мінімізацію ризиків розвитку ПОНБ, а в разі їх виникнення – на своєчасне лікування. До немодифікованих факторів ризику відносять жіночу стать, молодий вік, попередні епізоди ПНБ та відсутність звички до паління. Серед факторів, пов'язаних із застосуванням анестезії, слід зазначити використання закису азоту та опіатів, на які можна впливати під час вибору методу знеболення.

У проведеному дослідженні було встановлено, що застосування методу ESP (erector spinae plane block) як частини комбінованої анестезії під час хірургічних втручань на хребті дозволяє значно знизити кількість використаних наркотичних анальгетиків як упродовж операції, так і після неї. Це сприяє зниженню частоти ПНБ. Незалежно від конкретного препарату, опіоїди підвищують ризик ПНБ залежно від їх дози та тривалості застосування в

післяопераційному періоді. Частота розвитку ПНБ є нижчою за умов безопіоїдної анестезії, мультимодального підходу до знеболення та використання регіонарної анестезії.

Фармакологічна профілактика та лікування ПНБ включає використання антиеметиків, антигістамінних, антихолінергічних препаратів і гормонів. Проте ці засоби можуть викликати побічні ефекти, такі як надмірна седація, сухість у роті, розмитість зору чи дискінезія. Використання методу ESP у хірургії хребта показало себе як ефективний і безпечний спосіб профілактики ПНБ.

Додатково, ПОНБ є одним із ключових факторів, що впливають на задоволеність пацієнтів післяопераційною анестезією. Дослідження, проведене Barsa M. (2023) [56] продемонструвало, що пацієнти, яким було проведено ESP, висловлювали більше задоволення завдяки менш вираженому больовому синдрому, зниженню використання опіоїдів і, відповідно, меншій частоті ПОНБ.

Регіонарна анестезія (РА) займає важливе місце в сучасній анестезіології, не тільки завдяки своїм клінічним перевагам, але й через потенційну економічну вигоду. Огляд доступної літератури показує, що використання регіонарної анестезії може сприяти зниженню витрат на медичне обслуговування завдяки ряду факторів, включаючи скорочення часу перебування в лікарні, зменшення потреби у знеболювальних препаратах, швидше відновлення пацієнтів і зниження частоти ускладнень.

Одним із головних економічних переваг регіонарної анестезії є скорочення тривалості перебування пацієнтів у стаціонарі. За даними досліджень, пацієнти, яким виконували РА, швидше відновлювали рухову активність після хірургічного втручання, що дозволяло раніше виписати їх із лікарні. Згідно з аналізом, проведеним у рамках ортопедичних операцій (зокрема, при ендопротезуванні суглобів), застосування РА зменшило середню тривалість перебування на 1–2 доби порівняно із загальною анестезією (ЗА). Це суттєво впливає на зниження витрат, пов'язаних із утриманням пацієнта у стаціонарі.

Регіонарна анестезія дозволяє значно знизити використання опіоїдних анальгетиків у післяопераційному періоді. Опіоїди, хоча й ефективні, асоціюються з багатьма побічними ефектами, такими як післяопераційна нудота і блювання, затримка сечовипускання та уповільнення рухової активності, що може збільшувати потребу у додаткових медикаментах та догляді.

Дослідження у хірургії хребта та ортопедичних операціях продемонстрували, що застосування методів РА, таких як блокади нервових сплетень, зменшує потребу в опіоїдах на 30–50%. Крім того, зменшення частоти побічних ефектів дозволяє знизити витрати на лікування цих ускладнень.

Регіонарна анестезія асоціюється з нижчим ризиком певних післяопераційних ускладнень порівняно із ЗА, таких як тромбоемболічні події, респіраторні ускладнення та інфекції. Наприклад, застосування спінальної анестезії у пацієнтів із переломами стегна було пов'язане зі зменшенням частоти тромбозів глибоких вен і легеневої емболії, що дозволяло знизити витрати на лікування цих станів. Крім того, у пацієнтів, які отримували РА, рідше спостерігалися кардіоваскулярні ускладнення, що також сприяло економії ресурсів.

Застосування регіонарної анестезії може покращити використання операційних ресурсів завдяки швидшому початку та завершенню хірургічного втручання. Наприклад, у пацієнтів, які отримували РА, часто відсутня потреба у тривалій післяопераційній седації, що дозволяє зменшити час перебування в операційній та покращити її обіг. Це, у свою чергу, сприяє збільшенню кількості процедур, які можуть бути виконані за одиницю часу, та зниженню витрат на кожну окрему операцію.

Пацієнти, яким застосовували РА, демонструють швидше відновлення функціональної активності, що особливо важливо для економічної продуктивності суспільства. Зменшення больового синдрому та скорочення терміну реабілітації дозволяють пацієнтам швидше повернутися до роботи чи

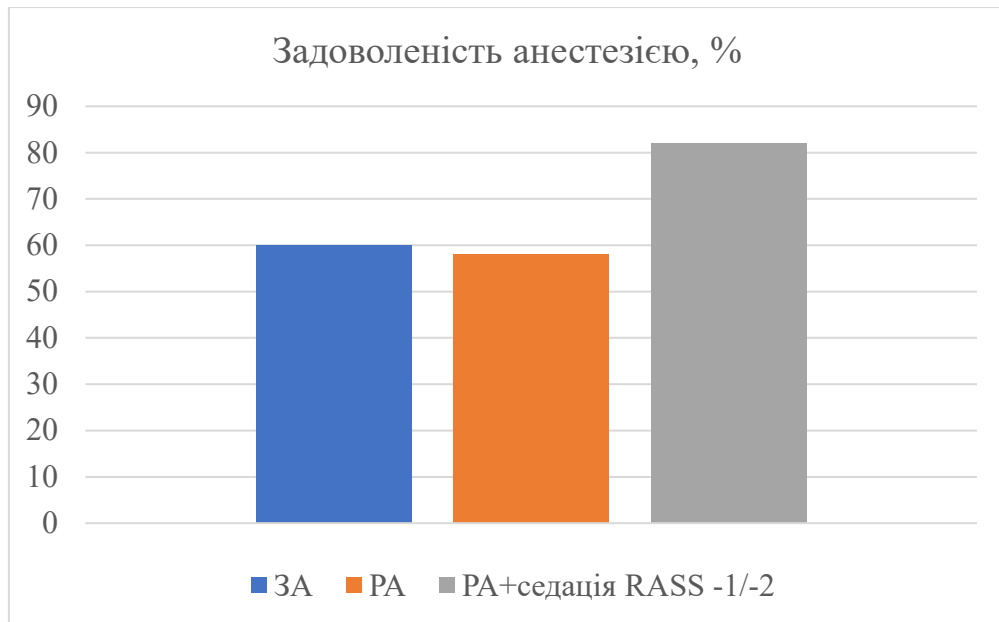
інших повсякденних обов'язків, знижуючи непрямі витрати, пов'язані з тимчасовою непрацездатністю.

Попри вищі початкові витрати на забезпечення проведення регіонарної анестезії (включаючи додаткове обладнання та навчання медичного персоналу), загальні витрати на лікування пацієнтів виявляються нижчими завдяки зменшенню тривалості госпіталізації, зниженню потреби у знеболювальних препаратах і лікуванні ускладнень. Аналіз витрат-ефективності показав, що у довгостроковій перспективі регіонарна анестезія є економічно вигіднішою, особливо для планових ортопедичних і хірургічних втручань.

Таким чином, регіонарна анестезія забезпечує не лише клінічні переваги, але й вагомий економічний ефект. Зменшення тривалості госпіталізації, витрат на медикаменти, частоти ускладнень, а також швидше відновлення пацієнтів роблять РА привабливим вибором як для медичних закладів, так і для пацієнтів. У майбутньому необхідні подальші дослідження, щоб ще детальніше оцінити економічні аспекти використання регіонарної анестезії в різних клінічних сценаріях.

Застосування регіонарної анестезії часто асоціюється з вищим рівнем задоволеності пацієнтів, адже вона забезпечує кращий контроль болю, меншу частоту побічних ефектів і швидше відновлення.

Під час проведеного нами дослідження оцінювалася задоволеність пацієнтів анестезією. Найвищу задоволеність анестезією виявляли пацієнти з регіонарною анестезією з помірною седацією на рівні RASS -1/-2. Найменш задоволеними були пацієнти з регіонарною анестезією в ясній свідомості (Рис. 1).



**Рис. 1.** Задоволеність пацієнтів анестезією, %

Отже, регіонарна анестезія має численні позитивні ефекти, що робить її незамінною у багатьох клінічних ситуаціях. Ефективний контроль болю, зменшення ризику системних ускладнень, покращення реабілітації та економічна ефективність роблять її оптимальним вибором для пацієнтів з різними супутніми патологіями. Тим не менш, ризики токсичних ефектів місцевих анестетиків при невідповідності дози або неправильній техніці виконання несуть високі ризики для пацієнта та потенційно летальні наслідки. Тому подальше вдосконалення технік регіонарної анестезії та впровадження нових анестетиків знижують ризик ускладнень, таких як системна інтоксикація, що є актуальним напрямом сучасних наукових досліджень.

## Розділ 2. Матеріали і методи дослідження

### 2.1. Дизайн дослідження

Дослідження, яке було проведене з метою покращити безпеку проведення регіонарної анестезії в Україні, включало три послідовні частини.

Першою частиною дослідження був ретроспективний аналіз випадків системної токсичності місцевих анестетиків та ситуації з безпекою регіонарною анестезії в Україні. Опитування проводилося з жовтня 2021 року до лютого 2022 року шляхом анонімного заповнення приватно розповсюдженої форми Google. Дизайн опитування затверджено етичною комісією НМУ імені О.О. Богомольця (протокол №151 від 25 жовтня 2021 року). Під час заповнення анкети всі учасники підписали цифрову форму інформованої згоди. Посилання на опитування надіслано кожному члену Асоціації анестезіологів електронною поштою (<https://aaukr.org/opytuvannya-shhodo-vypadkiv-toksychnosti-mistsevyh-anestetykiv>)

Анкета складалася з 14 пунктів і була створена згідно з рекомендаціями, викладеними в літературі, яка детально описує методику проведення подібних опитувань [57, 58].

Анкета була розроблена таким чином, щоб забезпечити достатній збір даних від респондентів щодо демографії, обізнаності з рекомендаціями LAST, наявності ультразвукової навігації та приготування жирових емульсій у своїх відділеннях. Особливу увагу було приділено включенню інформації про дотримання протоколу безпеки та використання контрольного списку під час регіонарної анестезії, а також про обговорення та фіксацію інформації про випадки LAST, що трапилися в лікарнях, де працюють учасники опитування.

Структура анкети дає можливість лікарям заповнити її за короткий час. Відкриті питання надавали респондентам можливість дати більш описові та детальні відповіді на деякі запитання за їх бажанням. Деякі запитання були

обмежені варіантами з одним або кількома варіантами відповіді, а інші мали вільний формат відповіді. Мова опитування – українська. До участі в опитуванні запрошувалися лише практикуючі анестезіологи, завідувачі відділень, практикуючі аспіранти та викладачі.

Другою частиною дослідження був експеримент на біологічній моделі кролів свійських з моделювання синдрому системної токсичності місцевих анестетиків (LAST). Свійські кролі були отримані в сертифікованому закладі утримання та селекції. Утримання до моменту проведення експерименту відбувалося згідно загальноприйнятих рекомендацій.

Суть експерименту полягала у визначенні більш безпечного гіпнотика у контексті розвитку LAST при комбінації загальної та регіонарної анестезії. Після початку пролонгованої внутрішньовенної інфузії бупівакаїну кролю свійському, що вже отримує загальну анестезію з використанням у якості гіпнотика севофлурану чи пропофолу визначалася плазмова концентрація бупівакаїну в момент появи перших порушень ритму та в момент асистолії. 2-групове рандомізоване експериментальне дослідження. 10 свійських кролів (*Oryctolagus cuniculus domesticus*) були розділені на 2 групи залежно від виду загальної анестезії (ЗА): група пропофолу та севофлурану. Перед початком процедури проводилася внутрішньом'язова седация. Після інтубації трахеї розпочинали штучну вентиляцію легень (ШВЛ). У 1 групі було розпочато введення пропофолу 1% зі швидкістю 1,8 мг/кг/хв. У 2 групі було розпочато інгаляційне введення 4,0% севофлурану. Через 30 хвилин після інтубації частоту серцевих скорочень і тривалість QRS реєстрували як «вихідну лінію», після чого розпочинали введення внутрішньовенно розчину бупівакаїну 0,25% із швидкістю 1,0 мг/кг/хв. Зразки крові отримували, коли спостерігалися попередньо визначені зміни ЕКГ і коли частота серцевих скорочень сягала 75%, 50%, 25% від базової лінії та 0 уд/хв (15 секунд після останньої систоли). Аналіз бупівакаїну в плазмі крові кролів проводили за допомогою рідинної

хроматографії-тандемної маспектрометрії на Shimadzu LCMS-8050 за методикою, розробленою в НМУ імені О.О.Богомольця.

У ході дослідження порівнювали плазмову концентрацію бупівакаїну гідрохлориду в момент появи перших порушень ритму та в момент асистолії. Крім того, реєстрували час до виникнення аритмії та асистолії при однакових дозах бупівакаїну гідрохлориду.

Додатково оцінювали параметри внутрішньосерцевої провідності: частоту серцевих скорочень (ЧСС), QRS, QT-інтервал (Qti), QT-дисперсію (QTc), варіабельність ЧСС. Варіабельність серцевого ритму оцінювали як середній квадрат послідовних різниць інтервалів RR (rMSSD).

Третьою складовою було 2-групне обсерваційне дослідження. До дослідження було включено 120 пацієнтів травматологічного профілю, що проходили через хірургічне втручання із використанням загальної (Група ЗА) або регіонарної анестезії (Група РА).

Критеріями включення було: згода пацієнта на дослідження, вік від 18 до 60 років, потреба в хірургічному втручання, ASA I-III. Критеріями виключення було: відмова пацієнта від участі в дослідженні, наявність попередньо діагностованих порушень ритму, клапанних патологій, гострого коронарного синдрому та інфаркту міокарда в анамнезі, ASA IV-V, наявність штучного водія ритму та кардіостимулятора.

За 2 години до початку анестезії пацієнтам обох груп був підключений холтер-моніторинг у 6 відведеннях з допомогою апарата TL 9800. Стандартний інтраопераційний моніторинг включав неінвазивний моніторинг артеріального тиску, пульсоксиметрію, ЕКГ-моніторинг у 3-х відведеннях та капнографію у випадку втрати продуктивного контакту з пацієнтом. Анестезія проводилася залежно від обраного методу за стандартною методикою із дотриманням доз препаратів відповідно до інструкції.

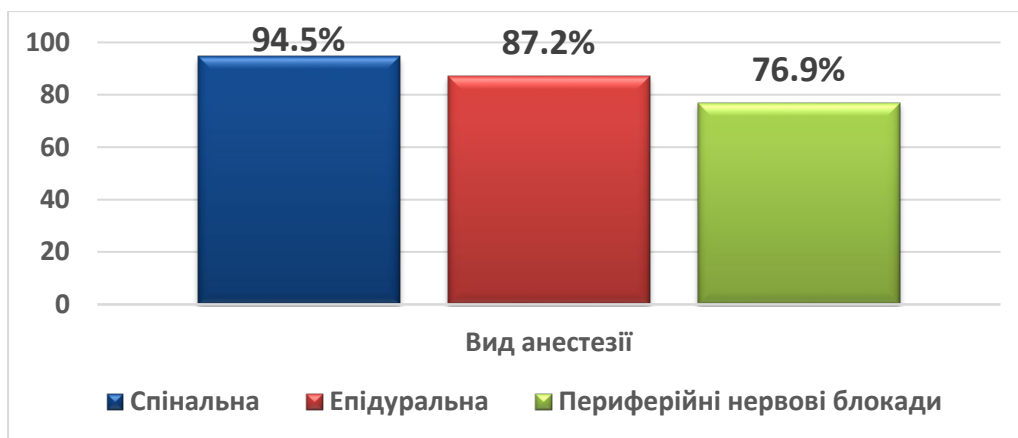
Післяопераційний холтер-моніторинг тривав 24 години. Подальший аналіз запису включав оцінку наявності підйому або депресії сегмента ST під час або

після процедури, пароксизму фібриляції передсердь або суправентрикулярної тахікардії, наявність нової важкої синусової брадикардії (<40 ударів/хв), вперше виниклу появу бігемінії або тригемінії, відсоток екстарсистолій за перші 24 години, порівняння показників QT-дисперсії та QT-інтервалу

## 2.2. Загальна характеристика учасників дослідження

На першому етапі було проведено опитування 287 респондентів. Метою було дослідити поширеність регіонарної анестезії в Україні.

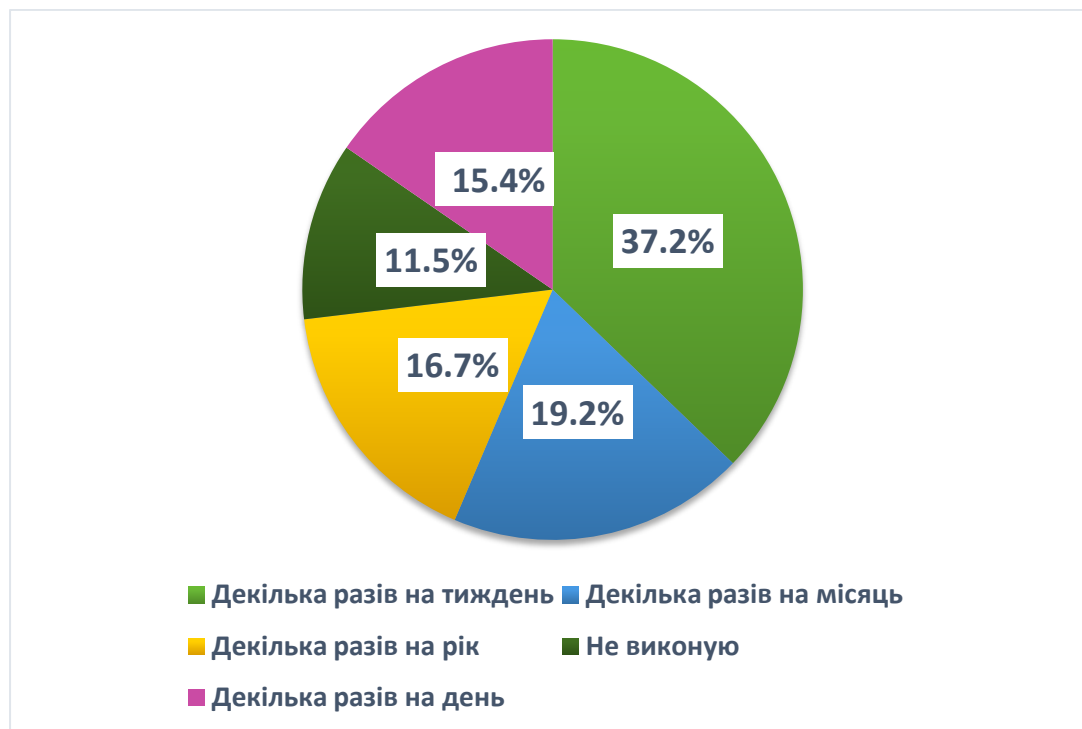
Вибірка включала в себе лікарів-анестезіологів, викладачів, керівників напрямку. Серед них 65,9% практикують у державних лікарнях, 25,4% – у приватних лікарнях, 8,7% – в університетських лікарнях. Більшість респондентів (60,3%) повідомили про виконання понад 100 регіональних анестезіологічних процедур на рік. Блокади периферичних нервів регулярно проводили в лікарнях 76,9% респондентів (Рис.2).



**Рис. 2.** Поширеність різних видів регіонарної анестезії в лікарнях України

42,4% використовують блокади периферичних нервів або більше разів на тиждень, 24,4% роблять цю кількість щомісяця, 21,7% - щорічно, 11,5% взагалі не використовують блокади периферичних нервів. 15,4% повідомили, що доставляють кілька блоків на день – переважно ті, хто практикує у вузькоспеціалізованих ортопедичних клініках. Спинномозкову анестезію в

плановому порядку проводили 94,5% респондентів, епідуральну – 87,2% (Діагр.2).



**Рис. 3.** Частота, з якою анестезіологи проводять регіонарну анестезію

У другій частині в ході експерименту дві групи істотно не відрізнялися за віком або вагою (табл. 1).

	Всі кролі	Група пропофолу	Група севофлурану	P-значення
<b>Вік ± SD</b>	26.5 ± 3.95	26 ± 5.33	27 ± 2.44	0.713
<b>[CI 95%]</b>	[23.67-29.32]	[19.38-32.61]	[23.97-30.03]	
<b>Маса тіла ± SD</b>	3177 ± 638.1	3302 ± 830.8	3052 ± 432.1	0.567
<b>[CI 95%]</b>	[2720-3633]	[2270-4333]	[2515-3588]	

Таблиця 1. Середній вік і маса тіла кролів

Під час третього етапу дослідження було проведено порівняння загальної та регіонарної анестезії як фактора ризику периопераційних порушень ритму. Для виконання даної задачі у периопераційний період досліджено 120 хворих, яким виконувалося хірургічне втручання з приводу травми верхньої або нижньої кінцівки з 2022 по 2023 роки у відділенні хвороб хірургічного профілю Університетської клініки Національного медичного університету імені О.О. Богомольця

Вік пацієнтів, що взяли участь, мали потребу в хірургічному втручанні травматологічного профілю, вік становив від 18 до 60 років, ASA I-III. Не допускалися до участі дослідження пацієнти з порушеннями серцевого ритму в анамнезі, вадами серця, наявними водіями ритму або кардіостимуляторами, з декомпенсованими хронічними захворюваннями, що могли вплинути на серцевий ритм.

Пацієнтам у групі загальної анестезії (ЗА) під час оперативного втручання забезпечували анестезію із міорелаксацією, інтубацією трахеї, штучною вентиляцією легень (ШВЛ). З метою аналгезії використовували наркотичний анальгетик фентаніл, м'язової релаксації – атракурій, анестезії – інгаляційний анестетик севофлуран в мінімальній альвеолярній концентрації.

Пацієнтам у групі регіонарної анестезії (РА) під час оперативного втручання забезпечували регіонарну анестезію плечового сплетення міждрабинчастим, надключичним або аксиллярним доступом при виконанні хірургії верхньої кінцівки; регіонарну анестезію нижньої кінцівки шляхом блокади нервів поперекового та (або) крижового сплетення розчином бупівакаїну, сумарна доза якого не перевищувала 2 мг/кг. Додатково частині пацієнтів проводилася процедурна седація під час проведення регіонарної блокади мідазоламом у дозі 2 мг для досягнення рівня седації RASS -1.

Периопераційний менеджмент забезпечували за стандартними підходами, спрямованими на корекцію об'єму циркулюючої крові (ОЦК), водно-електролітного й кислотно-основного обміну, антибіотикопрофілактику та антибіотикотерапію за потреби.

З метою периопераційної мультимодальної аналгезії використовували парацетамол 3 г/добу та декскетопрофену трометамолу по 50 мг тричі на добу в обох досліджуваних групах.

Залежно від методу анестезії всі пацієнти були розділені на такі групи (табл. 2):

Таблиця 2

## Розподіл пацієнтів за методом інтра- та післяопераційної анестезії/аналгезії

Метод анестезії	Група ЗА, n = 60	Група РА, n = 60
Вид анестезії	Ендотрахеальний наркоз + фентаніл 0,005% в дозі 2–3 мкг/кг·год + атракурій 0,2 мг/кг·год + інгаляційний анестетик севофлуран (МАК 0,7–1,0) + в/в лідокаїн	Регіонарна анестезія розчином бупівакаїну у дозі не вище 2 мг/кг + (опційно) процедурна седация під час проведення регіонарної блокади мідазоламом у дозі 2 мг для досягнення рівня седатії RASS -1.
Планове знеболювання в після-операційному періоді	Парацетамол 3 г/добу + декскетопрофену трометамолу по 50 мг тричі на добу + морфін 1 мг внутрішньом'язово при NRS > 4 б.	Парацетамол 3 г/добу + декскетопрофену трометамолу по 50 мг тричі на добу + морфін 1 мг внутрішньом'язово при NRS > 4 б.

Група ЗА (60 пацієнтів) – група пацієнтів, яким проводилася загальна анестезія (інтубація трахеї фентаніл 0,005% в дозі 2–3 мкг/кг·год + атракурій 0,2 мг/кг·год + інгаляційний анестетик севофлуран (МАК 0,7–1,0). Протягом 2 годин після втручання всі пацієнти перебували в умовах відділення анестезіології та інтенсивної терапії з метою раннього післяопераційного спостереження. У подальшому пацієнти знаходилися у відділенні хвороб хірургічного профілю.

Мультимодальне знеболення в п/о періоді не між групами (парацетамол 3 г/доба та декскетопрофену трометамолу по 50 мг тричі на добу, за вимогою та при наявності показів морфін 1 мг внутрішньом'язово).

Група (60 пацієнтів) – група регіонарної анестезії, пацієнти цієї групи отримували регіонарну анестезію плечового сплетення міждрабинчастим, надключичним або аксиллярним доступом при виконанні хірургії верхньої кінцівки; регіонарну анестезію нижньої кінцівки шляхом блокади нервів поперекового та (або) крижового сплетення розчином бупівакаїну, сумарна доза якого не перевищувала 2 мг/кг. Додатково частині пацієнтів проводилася процедурна седація під час проведення регіонарної блокади мідазоламом у дозі 2 мг для досягнення рівня седації RASS -1.

Мультимодальне знеболення в п/о періоді не відрізнялося між групами (парацетамол 3 г/доба та декскетопрофену трометамолу по 50 мг тричі на добу, за вимогою та при наявності показів морфін 1 мг внутрішньом'язово).

Вибір методу анестезіологічного ведення залежав від наступних факторів:

- Інформованої письмової згоди пацієнта на проведення регіонарної анестезії,
- Інформованої письмової згоди пацієнта на проведення загальної анестезії,
- Обсяг хірургічного втручання, який було можливо чи неможливо провести в умовах регіонарної анестезії

Характеристика досліджених хворих, розподілених у вище охарактеризовані групи, наведена у табл. 3. Принципової різниці за віком, статтю, індексом маси тіла (ІМТ), фізикальним станом до операції за класифікацією Американської асоціації анестезіологів (ASA), причинами оперативного втручання, тривалістю операції, супутньою патологією (табл.5) виявлено не було.

Серед пацієнтів, що взяли участь у дослідженні, 112 пацієнтів зі 120 були працездатного віку (93,3 %), 75% з них отримали поранення під час виконання бойових завдань, це свідчить про значну медичну і соціально-економічну значущість проблеми.

Таблиця 3

## Характеристика груп пацієнтів

Показник, одиниці вимірювання	I група, n = 60	II група, n = 60
Вік пацієнтів, роки	36,3 ± 15,8	39,8 ± 14,6
Стать, n (%)	50 чоловіків (83,3 %) 10 жінок (16,7 %)	47 чоловіків (78,3 %) 13 жінок (21,7 %)
ІМТ, кг/м <sup>2</sup>	23,5 ± 5,0	24,6 ± 4,6
ASA, n (%)	I – 18 (30 %) II – 42 (70 %)	I – 22 (36,7 %) II – 38 (63,3 %)
Причини оперативного втручання, n (%)	Мінно-вибухова травма – 42 (70 %);  Побутова травма – 18 (30 %)	Мінно-вибухова травма – 48 (80 %);  Побутова травма – 12 (20 %)
Тривалість операцій, хв	95,2 ± 25,2	110,4 ± 35,6
Обсяг оперативного втручання	Хірургічне втручання з приводу травми верхньої або нижньої кінцівки	

Таблиця 4

## Розподіл хворих за частотою супутньої патології (абс., %)

Супутня патологія	ЗА група, n = 60	РА група, n = 60
Гіпертонічна хвороба	7 (11,7 %)	9 (15 %)

Хронічні обструктивні захворювання легень	1 (1,7 %)	2 (3,2 %)
Патологія жовчовивідних шляхів	1 (1,7 %)	2 (3,2 %)
Цукровий діабет	1 (1,7 %)	3 (5 %)
Патологія шлунку і дванадцятипалої кишки	15 (25 %)	20 (33 %)
Інші	2 (3,2 %)	4 (6,7 %)

Примітка. Інші супутні патології: вірусний гепатит "С" (n=1), вузловий зоб (n=1), варикозне розширення вен нижніх кінцівок (n=2), міопія (n=2).

### 2.3. Методи дослідження

На першому етапі дослідження опитування проводилося з жовтня 2021 року до лютого 2022 року шляхом анонімного заповнення приватно розповсюдженої форми Google. Посилання на опитування надіслано кожному члену Асоціації анестезіологів електронною поштою (<https://aaukr.org/opytuvannya-shhodo-vypadkiv-toksychnosti-mistsevyh-anestetykiv>)

Анкета складалася з 14 пунктів і була створена відповідно до рекомендацій, викладених у літературі, де детально описані методи проведення подібних опитувань. Анкета була розроблена таким чином, щоб забезпечити

достатній збір даних від респондентів щодо демографії, обізнаності з рекомендаціями LAST, наявності ультразвукової навігації та приготування жирових емульсій у своїх відділеннях (табл. 2).

Таблиця 2.

**Опитувальник «Випадки системної токсичності місцевих анестетиків у лікарнях України»**

1	В якому місті ви практикуєте?	Вільна відповідь
2	В якому типі медичного закладу ви переважно працюєте?	Приватний заклад Державний заклад охорони здоров'я первинного / вторинного / третинного рівня Клінічна база навчального закладу
3	Скільки регіонарних анестезій ви проводите за рік (включаючи спінальну та епідуральну анестезію)?	Не виконую Більше 10 Більше 50 Менше 100 Більше 100
4	Які види регіональної анестезії проводяться у вашій лікарні?	Спінальна Епідуральна Периферійні нервові блокади
5	Як часто в вашій лікарні виконуються периферійні нервові блокади?	Не виконуються Кілька разів на тиждень Кілька разів на місяць Кілька разів на рік інше
6	Як ви контролюєте положення голки при регіонарній анестезії?	Ультразвукова навігація Нервово-м'язовий стимулятор Анатомічні орієнтири
7	Чи є у відділенні інтенсивної терапії вашої лікарні протокол системної токсичності місцевих анестетиків (LAST)?	Так Ні, планується Ні, не планується
8	Чи доступна в клініці ліпідна емульсія?	Так Ні
9	Чи траплялися випадки LAST у вашій лікарні?	Так Ні Не знаю
10	Які прояви LAST були зафіксовані?	Вільна відповідь
11	Як часто у вашій лікарні реєструвалися прояви LAST?	Не зареєстровані Кілька разів на тиждень Кілька разів на місяць

		Кілька разів на рік Інше
12	Як фіксується інформація про випадки LAST?	Не фіксується У наркозній карті Журнал або окрема електронна форма Усне повідомлення завідувача відділення
13	Чи інформують пацієнта про можливі ускладнення при проведенні анестезії?	Так Ні
14	Опишіть клінічну ситуацію з виникненням LAST у вашій практиці/практиці вашого відділення інтенсивної терапії	Вільна відповідь
15	Що ви використовували, щоб впоратися з цією ситуацією?	Вільна відповідь

У другій частині роботи після аналізу подібних досліджень було створено протокол запланованого експерименту [46].

### **Протокол знеболення.**

Перед процедурою всі тварини голодували протягом 6 годин. Доступ до води не обмежували.

В обох групах кролі отримували седацію за допомогою внутрішньом'язової ін'єкції ксилазину 10 мг/кг, тилетаміну 7,5 мг/кг і золазепаму 7,5 мг/кг. Додатково 1 мг/кг тилетаміну та золазепаму вводили внутрішньовенно з 30-секундними інтервалами до тих пір, поки не зникли рефлекси під час щипання вуха. Кролів інтубували за допомогою ендотрахеальної трубки діаметром 3,0 мм з манжетою. У 1 групі було розпочато введення пропофолу 1% зі швидкістю 1,8 мг/кг/хв. У 2 групі було розпочато інгаляційне введення 4,0% севофлурану. Пізніше внутрішньовенно вводили боліос рокуроніму 0,6 мг/кг. Інфузію фентанілу розпочинали зі швидкістю 0,005 мг/кг/год. Для механічної вентиляції легенів використовувався апарат штучної вентиляції легенів Getinge Flow-C з дихальним об'ємом, відрегульованим з метою досягнення нормакапнії (35-45 мм рт. ст.) при стабільній частоті дихання (в середньому, 30 вдихів на хвилину), FiO<sub>2</sub> 0,3, позитивному тиску наприкінці видиху 1 мм H<sub>2</sub>O (0,01). кПа), співвідношення I:E 1:1,5.

Перед початком основної частини експерименту венозний катетер 22G встановлювали у стегнову вену, щоб використовувати його виключно для забору крові. Його промивали 1 мл 100 МО/мл нефракціонованого розчину гепарину.

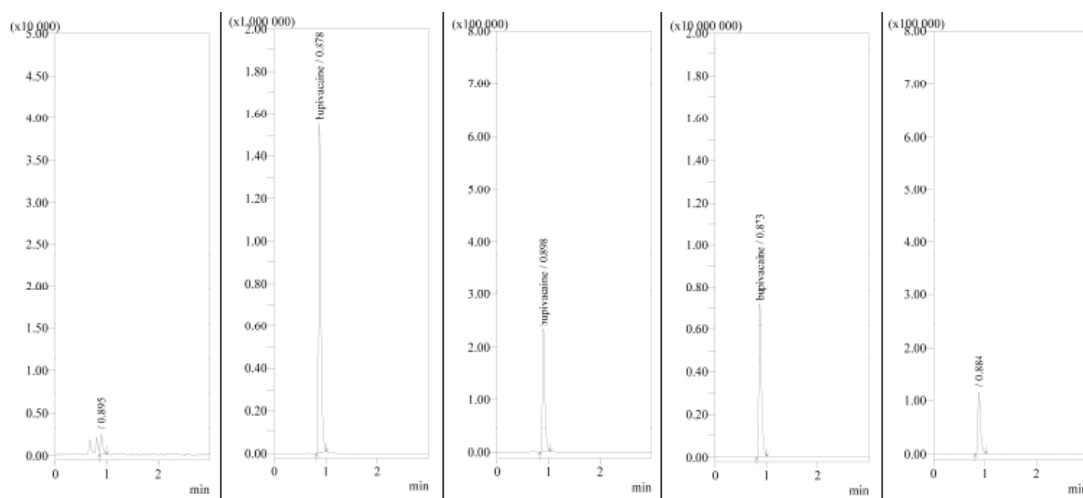
Перші 0,2 мл кожного отриманого зразка крові видаляли, щоб мінімізувати розведення. У першій групі тварин анестезували 1% розчином пропофолу внутрішньовенно зі швидкістю 1,8 мг/кг/хв. У другій групі вводилося інгаляційно 4,0% севофлурану. Ін'єкції рокуронію 0,3 мг/кг повторювали кожні 20 хвилин в обох групах. Після експерименту всіх кролів піддавали евтаназії шляхом ін'єкції тіопенталу 200 мг/кг внутрішньовенно.

**Моніторинг вітальних функцій у свійських кролів** включав моніторинг ЕКГ, розпочатий перед індукцією анестезії, та холтер-моніторинг для оцінки ЕКГ, що виникає під час внутрішньовенної інфузії бупівакаїну. Проводили аналіз показників пульсоксиметрії, SpO<sub>2</sub> підтримували на рівні не нижче 95%.

Після інтубації трахеї розпочали вентиляцію з контрольованим тиском, щоб підтримувати EtCO<sub>2</sub> у межах 35–45 мм рт. ст. (4,6–6 кПа). Ректальна термометрія проводилася кожні 5 хвилин у період після інтубації трахеї та перед інфузією бупівакаїну з цільовою температурою в діапазоні від 38,0оС до 40,0оС. Моніторинг артеріального тиску не проводився.

**Лабораторний аналіз.** Через 30 хвилин після інтубації частоту серцевих скорочень і тривалість QRS реєстрували як «вихідну лінію», після чого розпочинали введення внутрішньовенно розчину бупівакаїну 0,25% із швидкістю 1,0 мг/кг/хв. Зразки крові отримували, коли спостерігалися попередньо визначені зміни ЕКГ і коли частота серцевих скорочень сягала 75%, 50%, 25% від базової лінії та 0 уд/хв (15 секунд після останньої систоли). Зразки крові центрифугували при 4000 об/хв протягом 15 хв і заморожували перед транспортуванням до лабораторії. Концентрацію бупівакаїну гідрохлориду в сироватці вимірювали за допомогою рідинної хроматографії та тандемної маспектрометрії на Shimadzu LCMS-8050 за методикою, розробленою в НМУ імені О.О.Богомольця. Метод заснований на екстракції бупівакаїну гідрохлориду із зразків плазми крові кроликів метанолом (одночасно з коагуляцією білків), очищенні екстрактів центрифугуванням і подальшому кількісному визначенні

бупівакаїну методом вискоєфективної рідинної хроматографії з мас-спектрометричним детектуванням у кратних режим моніторингу реакції. Бупівакаїну гідрохлорид у плазмі крові кроликів визначали в діапазоні від 0,001 мкг/мл до 150 мкг/мл двома методами пробопідготовки, які передбачають визначення в діапазоні 0,001 - 0,600 мкг/мл - метод № 1 та діапазоні 0,5 – 150 мкг/мл – метод № 2. Межа кількісного визначення (МВ) бупівакаїну гідрохлориду в плазмі крові кроля – 0,001 мкг/мл. Межа виявлення (LOD) бупівакаїну гідрохлориду в плазмі крові кролів становила 0,0005 мкг/мл (Рис. 3).



**Рис. 4.** Зразок отриманих хроматограм.

**ЕКГ-аналіз.** Отримані дані холтер-моніторингу ЕКГ обробляли за допомогою офіційного програмного забезпечення виробника (3 Channels ECG Holter System\_TF V5.5.2.5). Перші 15 комплексів у будь-яку хвилину використовували для розрахунку середніх значень RR, QRS, тривалості QT та варіабельності серцевого ритму (формула rMSSD), округлених у меншу сторону. Частота серцевих скорочень і значення QTc були отримані з цих середніх вимірювань. Інтервал QTc розраховували за формулою Базетта. Критерії «змін ЕКГ», які використовуються для забору крові, включали: розширення QRS на >20% від базового значення, появу зубця R' або S' або аритмію, залежно від того, що з'явилося раніше. Аритмію визначали як варіабельність довжини інтервалу R-R понад 50 мс у 3 послідовних комплексах QRS або появу 5 передчасних скорочень шлуночків за дану хвилину. Для аналізу в реальному часі смужку в

одному відведенні безперервно друкували зі швидкістю 100 мм/с до моменту виявлення попередньо визначених змін ЕКГ.

**Результати.** Первинними результатами були час і концентрація бупівакаїну гідрохлориду в сироватці крові в момент аритмії та в момент асистолії.

Час і концентрація бупівакаїну гідрохлориду в сироватці крові, коли частота серцевих скорочень досягала 75%, 50%, 25% від вихідного рівня, QRS, інтервал QT (Qti), дисперсія QT (QTc), варіація частоти серцевих скорочень (BCP) були додатковими результатами.

**На третьому етапі дослідження** метою вирішення поставлених задач використовувалися клінічні, інструментальні, лабораторні та статистичні методи дослідження.

Усі пацієнти перебували під постійним моніторингом неінвазивного АТ (НІАТ), середнього артеріального тиску (САТ), частоти серцевих скорочень (ЧСС), частоти дихання (ЧД) інтраопераційно та у відділенні інтенсивної терапії за допомогою моніторів пацієнта (апаратами Gamma та Gamma XL, «Draeger Medical», Німечина, 2018 р., Getinge, Швеція, 2021 р.). Крім зазначеного, для оцінки стану хворих, зокрема больового синдрому використовувалися числову нумерологічну шкалу.

Окрім вище перерахованого, пацієнтам виконували ЕКГ обстеження в стандартних відведеннях (апаратом Biomedica BE 300, «Biomedica», США, 2018 р.), рентгенографію органів грудної клітки та пораненої кінцівки, додаткові дослідження з приводу супутньої патології та ускладнень. Показаннями до застосування додаткових інструментальних методів були дані клінічної симптоматики та показники скринінгових методів обстеження в залежності від даних окремого клінічного випадку.

Лабораторні дослідження включали: загальні аналізи крові та сечі, коагулограму (протромбіновий час, протромбіновий індекс та величина індексу INR), біохімічне дослідження крові.

Серед біохімічних показників визначали: альбумін, активність аспартатамінотрансферази (АСТ), аланінамінотрансферази (АЛТ), лужної фосфатази (ЛФ), глюкози, сечовини, креатиніну, електролітів (калію, натрію).

Об'єм обстеження хворих представлений в таблиці 6.

За 2 години до початку анестезії пацієнтам обох груп був підключений холтер-моніторинг у 6 відведеннях з допомогою апарата TL 9800.

Післяопераційний холтер-моніторинг тривав 24 години. Подальший аналіз запису включав оцінку наявності підйому або депресії сегмента ST під час або після процедури, пароксизму фібриляції передсердь або суправентрикулярної тахікардії, наявності нової важкої синусової брадикардії (<40 ударів/хв), вперше виниклу появу бігемінії або тригемінії, відсоток екстарсистолій за перші 24 години, порівняння показників QT-дисперсії та QT-інтервалу.

Додатково оцінювався больовий синдром у післяопераційному періоді за числовою нумерологічною шкалою (ЧНШ), інцидентність інтраопераційної гіпотензії.

Таблиця 6.

### Спектр обстеження хворих

Обстеження	ЗА група, n = 60	РА група, n = 60
Дані анамнезу та фізикальний статус	60 (100 %)	60 (100 %)
Загальний аналіз крові	60 (100 %)	60 (100 %)
Загальний аналіз сечі	60 (100 %)	60 (100 %)
Біохімічний аналіз крові	60 (100 %)	60 (100 %)
Коагулограма	60 (100 %)	60 (100 %)
Електрокардіографія	60 (100 %)	60 (100 %)
Добовий холтер-моніторинг	60 (100 %)	60 (100 %)

## 2.4. Статистична обробка отриманих результатів

Дані першого етапу дослідження, а саме результати опитування було імпортовано в Microsoft Excel для подальшого аналізу. Враховуючи характер даних, з метою їх обробки було використані методи дескриптивної статистики.

На другому етапі аналіз результатів експериментального дослідження був виконаний за допомогою програмного забезпечення R Statistics (EZR). Необхідний мінімальний розмір вибірки визначали на основі порівнянь середніх значень та стандартних відхилень у попередніх дослідженнях. Для кількісних параметрів на попередньому етапі аналізу визначали оцінку нормальності розподілу за критерієм Шапіро-Уїлка, враховуючи невеликий об'єм вибірки. Враховуючи, що проведена оцінка продемонструвала ненормальний розподіл, під час аналізу використовувалися методи непараметричної статистики. Для оцінки варіабельності показників визначали стандартне (середнє квадратичне) відхилення (SD). Враховуючи, що дослідження було проведено на вибірковій сукупності, для аналізу статистичної значимості клінічних результатів та оцінки 95% довірчого інтервалу визначалася середня похибка середніх величин ( $m$ ).

Для порівняння кількісних показників у незалежних групах (за видом анестезії) використовувались критерій Манна-Уїтні та критерій Вілкоксона для аналізу показників в динаміці. Порівняння груп за якісними характеристиками враховуючи мале число спостережень в окремих підгрупах проводилося за допомогою критерію Фішера. Статистична оцінка різниці між порівнюваними показниками проводилась при заданому рівні похибки першого роду ( $\alpha$ ) не вище 5% –  $p < 0,05$  (статистична значимість не нижче 95%).

На третьому етапі отримані дані під час дисертаційного дослідження було зведено в загальну базу даних. Необхідний мінімальний розмір вибірки ідентично до другого етапу визначали на основі порівнянь середніх значень та стандартних відхилень у попередніх дослідженнях. Формували базу даних в електронних таблицях додатку Microsoft Excel. Статистичну обробку проводили на персональному комп'ютері з використанням стандартного пакету прикладних

програм Microsoft Office та програми R Statistics (EZR). Формували базу даних в електронних таблицях додатку Microsoft Excel. та проведено їх статистичну обробку з допомогою програмного забезпечення R Statistics (EZR). З метою оцінки нормальності розподілу кількісних параметрів, враховуючи вибірку більше 50, аналіз проводили з використанням критерію Колмогорова-Смірнова. Враховуючи, що проведена оцінка продемонструвала нормальний розподіл, для подальшого аналізу були використані методи параметричної статистики.

Результати описового аналізу кількісних параметрів наведені як оцінки вибіркового середнього (Mean) і стандартного відхилення (SD), а також як медіана (Median), верхній і нижній квартилі [Q1–Q3]. Вірогідність відмінностей оцінювали за допомогою t-критерію Стьюдента або непараметричного U-критерію Манна-Вітні для незалежних вибірок, враховуючи розподіл даних. Різницю за якісними ознаками оцінювали за допомогою критерію  $\chi^2$  Пірсона. Відмінності вважали вірогідними при рівні статистичної значущості  $P < 0,05$ .

### Розділ 3.

## Оцінка безпечності процедур регіонарної анестезії, що проводяться в лікарнях України

Незважаючи на зниження інцидентності LAST, його ризики зберігаються навіть у країнах з високим рівнем доходу, включно з тими, які впровадили Гельсінську декларацію про безпеку пацієнтів в анестезіології.

Асоціація анестезіологів України проводить кілька освітніх проєктів, спрямованих на просування вищої якості та безпеки анестезії, але ступінь прийняття Гельсінської декларації з безпеки пацієнтів в анестезіології відрізняється між регіонами, що призводить до великої різноманітності практик безпеки, пов'язаних з регіонарною анестезією.

Дане опитування та ретроспективний аналіз проводилося до російського вторгнення в Україну. Зростання захворюваності на травми кінцівок у місцях, віддалених від добре оснащених медичних закладів, призвело до різкого збільшення кількості виконуваних блокад периферичних нервів. Регіонарна анестезія зарекомендувала себе як безцінний інструмент у сценаріях масової евакуації поранених, дозволяючи транспортувати поранених для подальшого лікування в безпечніші місця без направлення спеціального анестезіолога або ризику потенційно летальних побічних ефектів недостатньо контрольованого вживання опіоїдних наркотиків. Третинна медична допомога також виграла від методів регіональної анестезії, що дозволило проводити більш ефективну реабілітацію в рамках сучасної мультимодальної аналгезії, модулюючи надмірне використання системних анальгетиків. Отримані переваги пов'язані зі збільшеними дозами місцевих анестетиків, що вводяться на пацієнта, причому вплив часто триває кілька днів або тижнів в умовах, де неможливо дотримуватися найкращих стандартів моніторингу. Системні токсичні ефекти місцевих анестетиків стають більш помітними у таких випадках, що посилюється

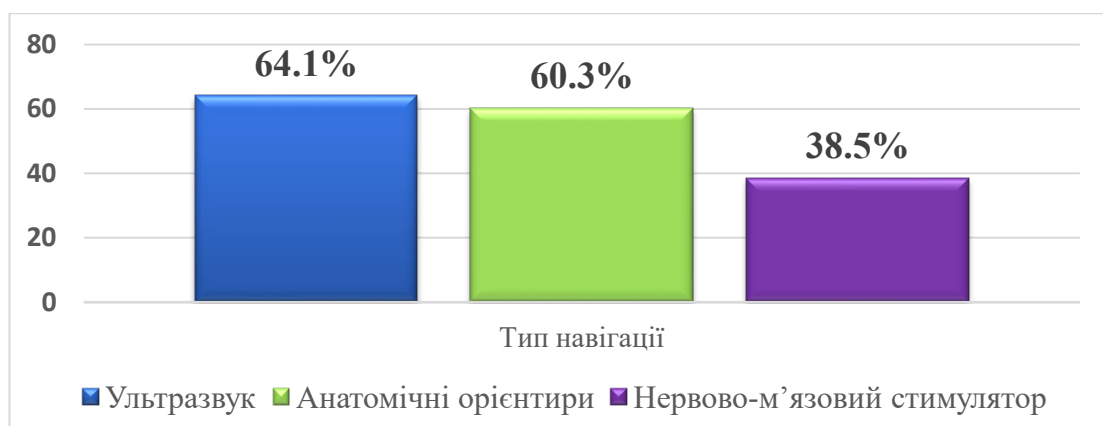
різноманітністю підходів та відсутністю чітких настанов залежно від тієї чи іншої військово-медичної служби [59].

Це дослідження є частиною наших зусиль з вивчення безпеки широкомасштабного впровадження методик регіонарної анестезії в Україні.

Відповіді надіслали 286 анестезіологів із 38 міст України. Серед них 65,9% практикують у державних лікарнях, 25,4% – у приватних лікарнях, 8,7% – в університетських лікарнях. Більшість респондентів (60,3%) повідомили про виконання понад 100 регіональних анестезіологічних процедур на рік. Блокади периферичних нервів регулярно проводили в лікарнях 76,9% респондентів.

42,4% респондентів використовують блокади периферичних нервів три або більше разів на тиждень, 24,4% роблять цю кількість щомісяця, 21,7% - щорічно, 11,5% взагалі не використовують блокади периферичних нервів. 15,4% повідомили, що проводять блоків на день – переважно ті, хто практикує у вузькоспеціалізованих ортопедичних клініках. Спинномозкову анестезію в рутинно проводять 94,5% респондентів, епідуральну – 87,2%.

З метою верифікації положення голки та візуалізації нерва чи сплетення 64,1% анестезіологів зазвичай використовували ультразвуковий контроль, 60,3% повідомили, що здебільшого покладаються на анатомічні орієнтири, а 38,5% регулярно використовують нервово-м'язовий електростимулятор. Респонденти зазвичай пояснювали низький рівень використання ультразвукового апарату в закладах з наявним ультразвуковим апаратом його обмеженою доступністю в операційній та інтенсивній терапії через адміністративні фактори (Діагр. 4).

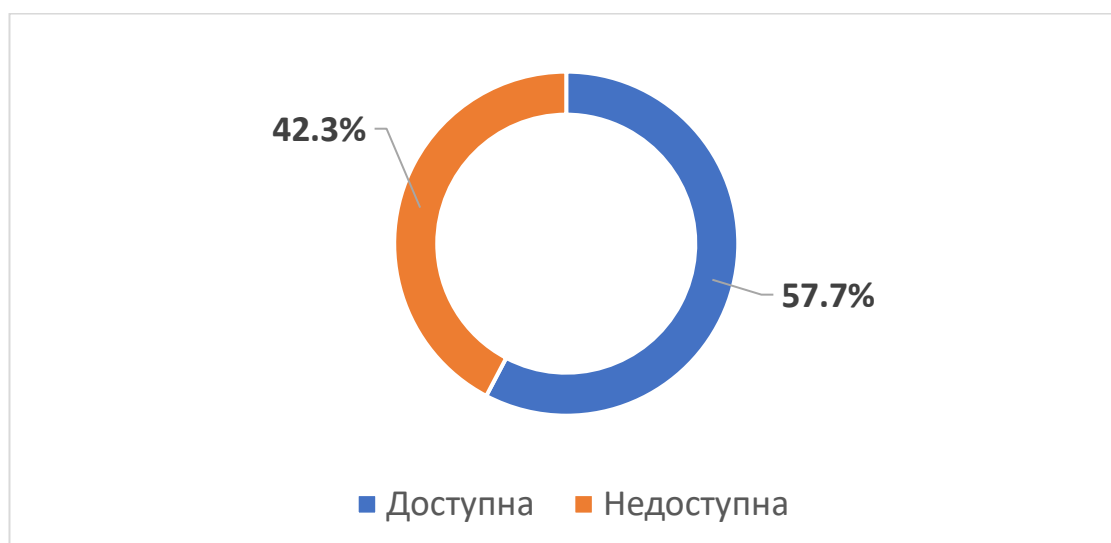


**Рис. 5.** Навігація під час проведення периферичних нервових блокад

*Примітка – дане питання мало множинні варіанти вибору; частина спеціалістів використовують одночасно один або декілька методів навігації.*

З випадками LAST раніше стикалися 37,2% респондентів. Проте лише 37% повідомили, що у їхній лікарні є контрольний список готовності до LAST. 39% повідомили, що керівництво їхніх закладів докладає активних зусиль для впровадження контрольних списків у повсякденну практику, тоді як 20,7% описали свою адміністрацію як критично налаштовану до протоколів LAST.

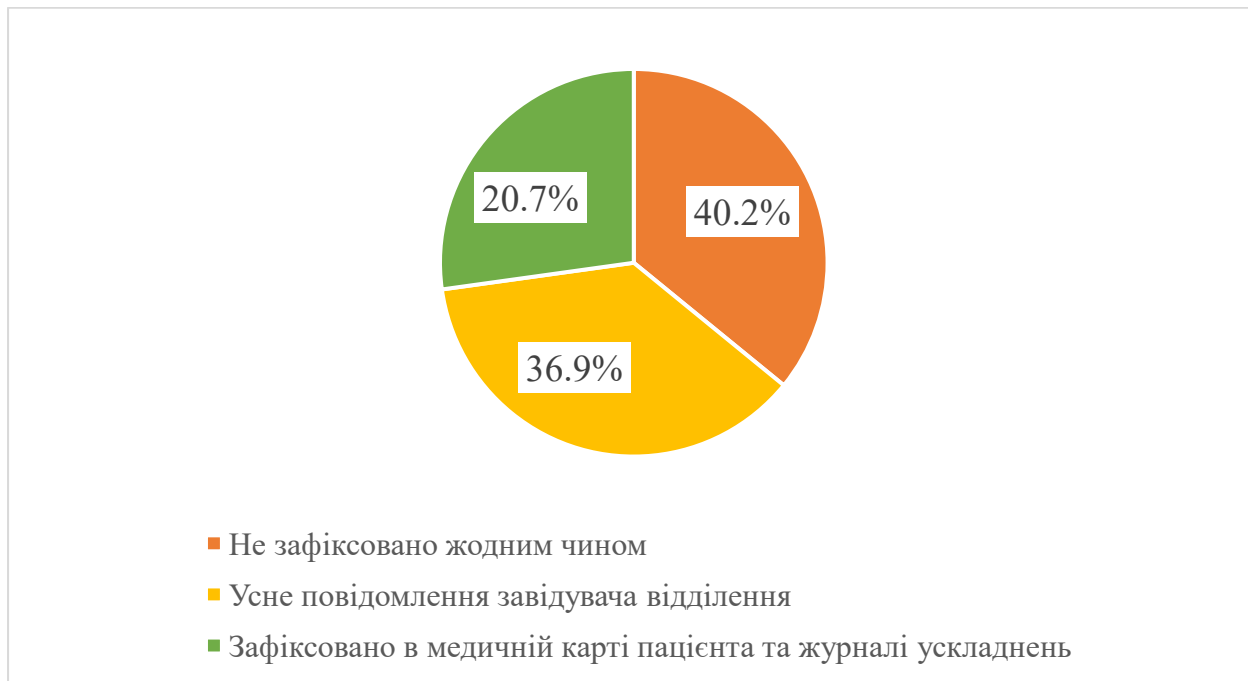
Лише у 57,7% респондентів ліпідна емульсія є постійно наявною в межах відділення, де проводять регіонарну анестезію. Це є ситуацією високого ризику для безпеки пацієнта. Наявність антидоту до місцевих анестетиків є основною вимогою для безпечного проведення регіонарної анестезії (Діаграма 5).



**Рис. 8.** Доступність ліпідної емульсії у відділеннях, де проводять регіонарну анестезію

Окремим розділом проведеного ретроспективного аналізу була комунікація з пацієнтами та медичним персоналом. У процесі передопераційного огляду у 62,8% випадків пацієнти були попереджені про можливі ускладнення регіонарної анестезії перед процедурами, де вона проводилася. Коли побічні

явища, пов'язані з місцевою анестезією, все-таки виникали, вони реєструвалися в картці пацієнта у 27,2% випадків; завідувач відділенням анестезіології був поінформований у 36,9%, тоді як у 35,9% про подію не було повідомлено жодним чином (Діагр. 6).



**Рис. 9.** Структура способів фіксації ускладнень, що виникли під час регіонарної анестезії.

Отже, проведене опитування та аналіз результатів показали наявність багатьох проблем з безпекою регіонарної анестезії в Україні. Поширеність чек-листів, ультразвукової навігації та ліпідної емульсії сильно залежить від регіону України та керівництва лікарні. Докладається чимало зусиль, щоб покращити повсякденну практику анестезії в Україні. Це є головним напрямком подальшої роботи.

#### Розділ 4.

### **Вплив севофлурану та пропофолу на кардіотоксичність бупівакаїну при комбінованій анестезії: експериментальне дослідження з використанням раннього електрокардіографічного виявлення та вимірювання токсичної концентрації в плазмі**

Вплив як пропофолу, так і севофлурану на кардіотоксичність бупівакаїну в умовах комбінації загальної та регіонарної анестезії остаточно не визначено. В той же час, на даному етапі незалежно від профілю втручання загальна анестезія здебільшого скомбінована з регіонарними техніками знеболення як компонент мультимодального знеболення з метою зменшення споживання наркотичних анальгетиків, ранньої активізації пацієнтів та оптимізації больового синдрому. Мета даного експерименту полягала в тому, щоб вивчити вплив загальної анестезії пропофолу та севофлурану на аритмії, спричинені бупівакаїном.

Дві групи істотно не відрізнялися за віком або вагою. Середній час до перших попередньо визначених змін ЕКГ становив  $131 \text{ с} \pm 25,02$ , 95% СІ [100-162] для групи пропофолу та  $223 \text{ с} \pm 34,11$ , 95% СІ [180-265] для групи севофлурану ( $p = 0,001$ ). Не спостерігалось значної різниці в часі досягнення 75% і 50% частоти серцевих скорочень відносно вихідного рівня, тоді як час ЧСС на 25% був нижчим для групи пропофолу ( $480 \text{ с} \pm 117$ , СІ 95% [335-625] проти  $673 \text{ с} \pm 146$ , 95% СІ [491-854],  $p = 0,05$ ). Час до асистолії був меншим у групі пропофолу ( $110,7 \text{ с} \pm 22,22$ , 95% ДІ [49,02 – 172,4] проти  $226,6 \text{ с} \pm 98,61$ , 95% СІ [104,1 – 349],  $p = 0,047$ ).

Середня концентрація бупівакаїну гідрохлориду в плазмі крові була нижчою для групи пропофолу на момент появи перших змін на ЕКГ ( $2,542 \text{ мкг/мл} \pm 1,415$ , 95% СІ [0,785 – 4,299] проти  $6,997 \text{ мкг/мл} \pm 2,197$ , 95% СІ [4,27] – 9,725]) та асистолія ( $110,7 \text{ мкг/мл} \pm 22,22$ , 95% СІ [49,02 – 172,4] проти  $226,6 \text{ мкг/мл} \pm 98,61$ , 95% СІ [104,1 – 349]).

Середнє значення ЧСС та інтервалу QT суттєво не відрізнялися в жодній розрахунковій точці (табл.5). Тривалість QRS була вищою в групі севофлурану на 4, 5 і 6 хвилинах. Варіація частоти серцевих скорочень (rMSSD) була вищою в групі пропофолу на 2 і 11 хвилинах, а QTc був вищим у групі севофлурану на 6 і 7 хвилинах. Середнє значення концентрація бупівакаїну гідрохлориду в сироватці крові була нижчою для групи пропофолу на момент появи перших змін на ЕКГ (2,542 мкг/мл  $\pm$  1,415, 95% ДІ [0,785 – 4,299] проти 6,997 мкг/мл  $\pm$  2,197, 95% СІ [4,27 – 9,725]) та асистолія (110,7 мкг/мл  $\pm$  22,22, 95% СІ [49,02 – 172,4] проти 226,6 мкг/мл  $\pm$  98,61, 95% СІ [104,1 – 349]).

Таблиця 3

**Середній час (у секундах) досягнення цільових точок**

Група/ Цільова точка	ЕКГ-зміни	75% ЧСС	50% ЧСС	25% ЧСС	Асистолія
Пропофол	131 $\pm$ 25.02 [100-162]	238 $\pm$ 140.6 [63-412]	316 $\pm$ 126.6 [159-473]	480 $\pm$ 117 [335-625]	610 $\pm$ 111.3 [472-748]
Севофлуран	223 $\pm$ 34.11 [180-265]	413 $\pm$ 105.9 [282-545]	465 $\pm$ 110.1 [328-601]	673 $\pm$ 146 [491-854]	766 $\pm$ 128.4 [607-926]
<b>p</b>	0.001	0.095*	0.083	0.050	0.095*

*ЕКГ-зміни – час виявлення перших змін ЕКГ (брадикардія, розширення QRS, QT-продлонгація, Бругада-подібний патерн); 75% ЧСС – час, коли ЧСС досягла 75% від вихідного рівня; 50% ЧСС – час, коли ЧСС досягла 50% від вихідного рівня; 25% ЧСС – час, коли ЧСС досягла 25% від вихідного рівня; Асистолія – час від початку внутрішньовенної інфузії бупівакаїну гідрохлориду до моменту асистолії.*

Таблиця 4.

**Середня концентрація бупівакаїну гідрохлориду в плазмі (мкг/мл) у цільових точках.**

Група/ Цільова точка	ЕКГ-зміни	75% ЧСС	50% ЧСС	25% ЧСС	Асистолія
Пропофол	2.542 $\pm$ 1.415 [0.785 – 4.299]	3.784* [1.673 – 68.309]	31.76 $\pm$ 32.4 [(-8.461) - 71.99]	78.24 $\pm$ 55.13 [9.786 – 146.7]	110.7 $\pm$ 22.22 [49.02 – 172.4]

<b>Севофлуран</b>	6.997 ± 2.197 [4.27 – 9.725]	56.795 [27.89 – 137.655]	80.94 ± 38.98 [32.54 – 129.3]	174.9 ± 90.32 [62.73 - 287]	226.6 ± 98.61 [104.1 – 349]
<b>p</b>	0.005	0.055	0.062	0.076	0.047

*ЕКГ-зміни – концентрація бупівакаїну гідрохлориду в плазмі крові при виявленні перших змін на ЕКГ (брадикардія, розширення QRS, QT-пролонгація, Бругада-подібний патерн); 75% ЧСС – концентрація бупівакаїну гідрохлориду в плазмі крові, коли ЧСС досягла 75% від вихідного рівня; 50% ЧСС – концентрація бупівакаїну гідрохлориду в плазмі крові, коли ЧСС досягла 50% від початкової лінії; 25% ЧСС – концентрація бупівакаїну гідрохлориду в плазмі крові, коли частота серцевих скорочень досягла 25% від початкової лінії; Асистолія – концентрація бупівакаїну гідрохлориду в плазмі крові в момент асистолії*

Примітка. Стандартне відхилення надається для нормально розподілених даних, медіана та мінімально-максимальний діапазон вказані інакше (змінна позначена \*).

Таблиця 5.

**Зареєстровані параметри ЕКГ та кількість дійсних вимірювань за конкретну хвилину, середнє значення для кожної групи (P – пропофол, S – севофлуран)**

Параметри	t	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
<b>Дійсне вимірювання, с (ЧСС &gt; 0)</b>	<b>P</b>	5	5	5	5	5	5	5	5	4	3	2	2	0	0	0
	<b>S</b>	5	5	5	5	5	5	5	5	4	5	4	4	3	2	2
<b>Частота серцевих скорочень</b>	<b>P</b>	124	120	107	90	78	69	57	50	54	43	35	28	-	-	-
	<b>S</b>	119	119	117	121	118	94	93	76	59	50	50	45	37	31	18
	<b>p</b>	0.548*	0.589*	0.609	0.142*	0.068	0.151*	0.151*	0.151*	0.413*	0.717*	0.365	0.268	-	-	-
<b>QRS (мс)</b>	<b>P</b>	40	46	60	56	64	64	88	100	115	130	145	215	-	-	-
	<b>S</b>	48	50	62	82	116	114	130	146	167	172	187	213	200	156	145
	<b>p</b>	0.095*	0.658	0.841*	0.151*	0.019	0.003	0.007	0.052	0.223	0.393	0.575	0.985	-	-	-
<b>QT (мс)</b>	<b>P</b>	228	244	254	300	318	350	366	356	455	373	430	455	-	-	-
	<b>S</b>	234	236	252	276	294	322	324	354	376	386	457	463	460	466	465
	<b>p</b>	0.854	0.723	0.938	0.498	0.492	0.559	0.405	0.969	0.414	0.878	0.744	0.919	-	-	-
<b>QTc (мс)</b>	<b>P</b>	327	352	329	329	343	381	322	278	349	281	315	294	-	-	-
	<b>S</b>	327	326	349	392	401	398	395	383	360	351	409	399	359	333	255
	<b>p</b>	1	0.441	0.534	0.097	0.180	0.841*	0.019	0.007	0.832	0.351	0.148	0.248	-	-	-
<b>rMSSD</b>	<b>P</b>	61	130	136	160	251	307	328	363	449	388	346	385	-	-	-
	<b>S</b>	30	42	50	71	131	182	180	234	244	272	212	164	215	307	376
	<b>p</b>	0.088	0.067	0.041	0.095*	0.138	0.177	0.146	0.291	0.269	0.534	0.333	0.020	-	-	-

*Значення p для T-критерію Ст'юдента або U-критерію Манна-Уїтні (позначено \*)*

Отже, при подібних швидкостях інфузії кардіотоксична дія бупівакаїну може бути виявлена на ЕКГ раніше, якщо пропофол використовується як анестетик порівняно з севофлураном, оскільки вона розвивається при нижчих концентраціях препарату в плазмі крові кролів. Повна зупинка кровообігу відбувається пізніше та при вищих концентраціях у плазмі під час проведення анестезії севофлураном, що свідчить про те, що він може бути безпечнішим засобом, коли підозрюється або очікується вплив високих концентрацій бупівакаїну. Безперервний аналіз ЕКГ є необхідним для раннього виявлення кардіотоксичності бупівакаїну при застосуванні пропофолу або севофлурану.

## Розділ 5.

### Порівняння регіонарної та загальної анестезії як фактора ризику розвитку периопераційних порушень ритму: 2-групне обсерваційне дослідження

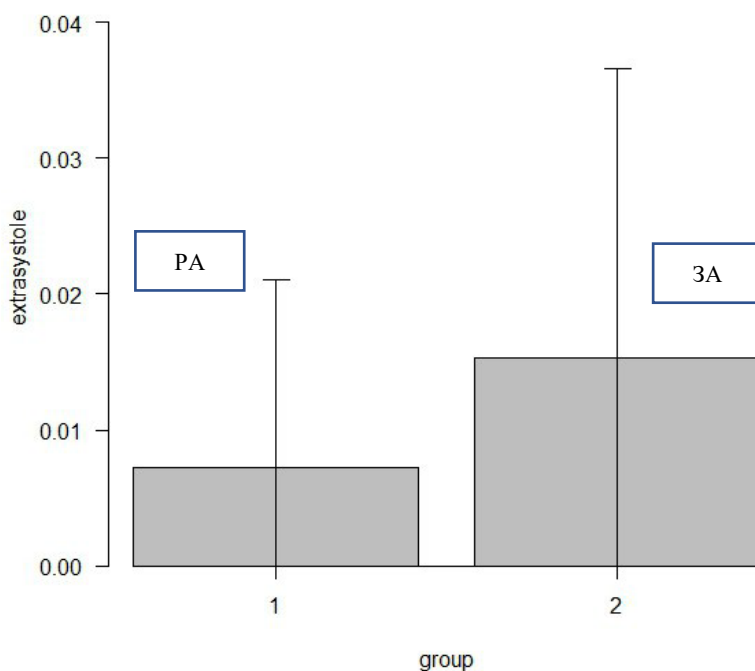
Вплив на серцево-судинну систему внаслідок проведення некардіохірургічних втручань зберігається не лише інтраопераційно. Кардіальні ускладнення, асоційовані з хірургічним втручанням, можуть розвиватися до 30 днів після втручання. Саме тому ми прийняли рішення провести добовий холтер-моніторинг пацієнтам, що проходять через хірургічне втручання травматологічного профілю із використанням загальної або ж регіонарної анестезії.

Питома вага епізодів депресії ST (більше 1 мм) протягом 24 периопераційних годин становила 10% у групі ЗА порівняно з 3% у групі РА ( $p=0.143$ ), табл. 5. У групі ЗА відсоток екстрасистолії був достовірно вищий порівняно з групою РА і становив  $1.5 \pm 2.1\%$  проти  $0.7 \pm 1.3\%$  ( $p=0.013$ ). Інцидентність периопераційної гіпотензії була достовірно вища в групі ЗА порівняно з РА і становила 23,3% проти 8,3% ( $p=0.00024$ ). Не було статистично значущої різниці в частоті брадикардії під час і в перші 24 години після загальної або регіонарної анестезії (8,3% проти 6,7%,  $p=0,728$ ).

Оцінка інцидентності екстрасистолії розраховувалася як відсоток екстрасистол за 24 години у загальній кількості серцевих скорочень за зазначений час.

$$\text{Питома вага екстрасистол} = \frac{\text{Число екстрасистол}}{\text{Загальна частота серцевих скорочень}}$$

У групі ЗА відсоток екстрасистолії був достовірно вищий порівняно з групою РА і становив  $1.5 \pm 2.1\%$  проти  $0.7 \pm 1.3\%$  ( $p=0.013$ ).



**Рис. 10.** Питома вага екстрасистол у пацієнтів при загальній та регіонарній анестезії у 24 периопераційні години.

У структурі різних типів екстрасистол переважали суправентрикулярні екстрасистоли.

Інцидентність периопераційної гіпотензії була достовірно вища в групі ЗА порівняно з РА і становила 23,3% проти 8,3% ( $p=0.043$ ). Не було статистично значущої різниці в частоті брадикардії під час і в перші 24 години після загальної або регіонарної анестезії (8,3% проти 6,7%,  $p=0,743$ ). Епізоди брадикардії були пов'язані з гіперфузією міокарда та могли спричинити аритмію та депресію ST.

**Зміни гемодинаміки та даних холтер-моніторингу в периопераційному періоді**

	Епізоди депресії ST	% екстрасистол за 24 год	Епізоди брадикардії (ЧСС<40/хв)	Епізоди гіпотензії (САТ<65 мм.рт.ст)
ЗА (n=60)	6	1,5±2.1	4	14
РА (n=60)	2	0,7±1.3	5	5
p	0.143	0,013	0,728	0,024

*T-критерій Стьюдента для порівняння незалежних середніх значень (визначено нормальний розподіл даних) та Хі-квадрат для інцидентності*

Збільшення дисперсії QT вказує на неоднорідність реполяризації шлуночків, що пов'язано з підвищеним ризиком шлуночкової аритмії та раптової серцевої смерті. Усі пацієнти, що взяли участь в дослідженні, мали нормальний рівень дисперсії QT (Qtd). Але збільшення Qtd було значно вищим у групі ЗА через 15 хвилин після початку анестезії  $51.31 \pm 23.09$  порівняно з групою РА  $40.7 \pm 19.97$  ( $p=0.0008$ ). В той же час, дисперсія QT була статистично значимо вищою в групі РА через 1 годину після початку анестезії порівняно з групою ЗА –  $38.22 \pm 12.3$  проти  $50.1 \pm 19.5$  ( $p=0.0001$ ). Це можна пояснити резорбцією місцевого анестетика після регіонарної анестезії. Через 24 години після початку знеболення статистичної різниці між загальною та регіонарною анестезією не було (Табл.7).

**QT-дисперсія в ранньому периопераційному періоді**

	<b>QTd 15</b> хвилин, мс	<b>QTd 1</b> година, мс	<b>QTd 6 годин</b> ,мс	<b>QTd 12</b> годин, мс	<b>QTd 24</b> години, мс
<b>ЗА</b> <b>n=60</b>	51.31±23.09	38.22±12.3	54.2±19.35	48.22± 18.3	35.1±18.3
<b>РА</b> <b>n=60</b>	40.7±19.97	50.1± 19.5	35.3± 18.3	38.1±10.1	37.1±15.3
<b>P</b>	0.0008	0.0001	0.0001	0.0003	0.51

*T-критерій Стьюдента для порівняння незалежних середніх значень (визначено нормальний розподіл даних)*

Така ж тенденція спостерігалася при оцінці інтервалу QT (QTt). Інтервал QT був достовірно довший у групі ГА через 15 хвилин після початку анестезії і становив  $440 \pm 33.09$  проти  $400.7 \pm 23.18$  у групі РА ( $p=0.04$ ). Через 1 годину після початку анестезії QTt був довший у групі РА і становив  $390.22 \pm 23.6$  проти  $410.1 \pm 30.1$  у групі ЗА ( $p=0.05$ ).

Немає статистичної різниці між загальною та регіонарною анестезією протягом 6-24 годин після анестезії. Не спостерігалися патологічні QTt у жодного з учасників дослідження (Табл.8).

Таблиця 8.

## QT-інтервал в периопераційному періоді

	QTt 15 хвилин, мс	QTt 1 година, мс	QTt 6 годин ,мс	QTt 12 годин, мс	QTt 24 години, мс
<b>ЗА</b> <b>n=60</b>	440± 33.09	390.22±23.6	380.42±32.35	382± 12.3	371± 34.3
<b>РА</b> <b>n=60</b>	400.7±23.18	410.1±30.1	373± 20.3	401± 19.2	381± 25.3
<b>P</b>	0.04	0.05	0.2	0.13	0.27

*T-критерій Стьюдента для порівняння незалежних середніх значень  
(визначено нормальний розподіл даних)*

## **Розділ 6.**

### **Алгоритм профілактики системної токсичності місцевих анестетиків при блокаді периферичних нервів та сплетень**


З результатів, отриманих в ході проведеного дослідження, можна зробити висновок, що регіонарна анестезія в цілому має значно кращий профіль безпеки порівняно із загальною анестезією. Комбінація загальної та регіонарної анестезії є складовою частиною стратегії ERAS (Enhanced Recovery after Surgery) [45,46] для багатьох видів хірургічних втручань, в тому числі для великої абдомінальної хірургії, торакальної та кардіохірургії. Тому критично важливим є створення в кожній з лікарень переліку обов'язкових заходів безпеки, що мінімізують ризики ускладнень під час проведення даних процедур.

#### **Підготовка до процедури**

Вірна процедура вірному пацієнту у вірний час є базовою концепцією безпечної регіонарної анестезії. Базовим необхідним переліком обладнання та препаратів, що мають бути готові перед проведенням регіонарної блокади є ультразвуковий апарат, спеціалізована голка з кінцем, що мінімізує пошкодження нерва, контролем тиску при введенні та покращеною УЗ-візуалізацією. Перед початком будь-якої процедури пацієнту має бути налагоджений надійний периферійний венозний доступ 16-18G та підключений мінімальний моніторинг. Мінімальний стандарт моніторингу пацієнта за умови доступності його продуктивному контакту включає кардіомоніторинг, контроль периферичної пульсоксиметрії та неінвазивного артеріального тиску не рідше, ніж один раз на п'ять хвилин. Не рекомендовано проводити регіонарну анестезію пацієнтам із використанням модерованої та глибокої седації, оскільки це значно збільшує ризик перипроцедурного пошкодження нерва чи сплетення. Допустимою є седація не глибше ніж RASS -1, якщо пацієнт ажитований чи має

виражений страх ін'єкцій. В той же час, важливо пам'ятати, що коректно проведена психопрофілактика є найкращою підготовкою пацієнта до процедури.

Обов'язковим компонентом безпечної практики є наявність у негайному доступі всього необхідного на випадок ускладнень. Чек-лист ВООЗ має бути заповненим для кожного пацієнта, який отримує анестезію для хірургічного втручання. Місце операції також має бути додатково промаркованим для уникнення помилок, що особливо актуально в травматології. Доступ до препаратів для невідкладної допомоги та реанімаційних заходів має бути негайним. Одним з найважливіших пунктів, що стосуються безпеки пацієнтів, є наявність у негайному доступі ліпідної емульсії та чек-листа готовності до LAST. Тренінги для персоналу обов'язково мають проводитися декілька разів на рік.

 <b>ЧЕК ЛИСТ «СИСТЕМНА ТОКСИЧНІСТЬ МІСЦЕВИХ АНЕСТЕТИКІВ»</b>		
<p><b>ПЕРША ДОПОМОГА</b> (при виявленні перших ознак LAST)</p> <p><b>Викликати колег на допомогу</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Так</li> </ul> <p><b>Використати укладку першої допомоги при LAST</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Так</li> </ul> <p><b>Розглянути можливість використання апарату штучного кровообігу?</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Так</li> <li>○ Недоступно</li> </ul> <p><b>Чи наявна ліпідна емульсія?:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Ні</li> <li>○ Так</li> </ul> <p><b>Чи наявні судоми?</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Ні</li> <li>○ Так (переконатися в прохідності дихальних шляхів, ввести бензодіазепіни, якщо наявний лише пропофол – ввести не більше 20 мг)</li> </ul> <p><b>Чи наявні порушення ритму та гіпотензія?:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Ні</li> <li>○ Так (підготуватися до проведення Advanced Cardiac Life Support – починати зі введення адреналіну 1 мкг/кг)</li> <li>○ Так (уникати використання бета-блокаторів, інгібіторів кальцієвих каналів, вазопресину)</li> </ul>	<p><b>ЛІПІДНА ЕМУЛЬСІЯ 20%</b></p> <p><b>Чи виконано введення антидоту в відповідній дозі?</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Більше 70 кг (болюс 100 мл за 2-3 хв з продовженням інфузії 250 мл за 15-20 хв)</li> <li>○ Менше 70 кг (болюс 1,5 мл/кг за 2-3 хв з продовженням інфузії 0,25 мл/кг/хв якщо маса тіла менше 40 кг)</li> </ul> <p><b>Якщо пацієнт все ще гемодинамічно нестабільний?</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Повторити болюс</li> <li>○ Подвійне дозування інфузії</li> <li>○ Переоцінити зворотні причини зупинки кровообігу</li> </ul>	<p><b>Чи пацієнт стабільний?</b></p> <p><b>Чи виконано алгоритм подальшого менеджменту пацієнта?</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Введення ліпідної емульсії &gt;15 хв, щойно пацієнт визнаний гемодинамічно стабільним</li> <li>○ Максимальна доза ліпідної емульсії 12 мл/кг фактичної маси тіла</li> </ul> <p><b>Состереження після досягнення гемодинамічної стабільності</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 2 год після судом</li> <li>○ 4-6 год після епізоду гемодинамічної нестабільності</li> <li>○ Скільки необхідно після зупинки серцевої діяльності</li> </ul> <p><b>Хірург, анестезіолог узгодили подальший менеджмент пацієнта:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Так</li> </ul> <p><b>Ключові точки ведення пацієнта в інтенсивній терапії/хірургічному стаціонарі:</b></p> <p>_____</p> <p>_____</p> <p>_____</p> <p>_____</p> <p>_____</p> <p>Відповідальний за ведення чек-листа:</p> <p>_____</p>
<p>ПІП _____</p> <p>Дата народження _____</p> <p>Номер.і/х _____</p>		

**Рис. 11.** Алгоритм реагування на синдром системної токсичності місцевих анестетиків (LAST чеклист)

Оптимальним варіантом функціонування операційного блоку в закладах, що мають великий потік операцій, що виконуються із використанням регіонарної анестезії як основного компонента знеболення, є концепція block room. В даному структурному підрозділі наявні все необхідне обладнання та медикаменти, моніторинг та персонал, що спостерігає за пацієнтом після проведення йому регіонарної анестезії. Пацієнт потрапляє до операційної з уже виконаною регіонарною анестезією і отримує лише додатковий кисень чи загальну анестезію залежно від типу хірургічного втручання. Такий підхід дозволяє не витрачати час роботи операційної та очікування повного розвитку блокади і таким чином збільшити кількість хірургічних втручань, які відбуваються там за один робочий день.

### **Алгоритм дій у випадку розвитку синдрому системної токсичності місцевих анестетиків (LAST)**

Системна токсичність місцевих анестетиків складається із проявів нейротоксичності та кардіотоксичності. Типовий прояв LAST зазвичай починається з неспецифічних симптомів, таких як оніміння навколо рота, шум у вухах, ажитація, дизартрія та порушення свідомості. Вони можуть супроводжуватися більш серйозними розладами центральної нервової системи (ЦНС), такими як судоми та кома. Пізніше виникають серцево-судинні розлади, які спочатку проявляються гіпертензією та тахікардією, потім брадикардією та гіпотензією з прогресуванням до більш серйозних ускладнень, включаючи шлуночкові порушення ритму та асистолію.

Більшість побічних реакцій виникає протягом 1 хвилини після ін'єкції місцевого анестетика, але у деяких випадках характерним є відстрочений початок реакції. Токсичність може мати відстрочений початок більш ніж через 1 годину після ін'єкції та може проявлятися у вигляді ізольованої серцево-судинної дисфункції або у вигляді комбінації ознак ЦНС та серцево-судинних ознак без класичного прогресування.

Можна припустити, що існує дві принципово різні моделі LAST – та, що розвивається негайно після внутрішньосудинної ін'єкції та відстрочений варіант, що розвивається за рахунок резорбції надмірної дози місцевого анестетика.

Більш висока загальна доза та співвідношення доза-вага препарату можуть потенційно збільшити ймовірність LAST. Зокрема, скелетні м'язи діють як депо для адсорбованого МА, що може пояснити клінічний ризик LAST у мініатюрних пацієнтів, м'язова маса яких значно менша за норму. Відповідно, нервові блокади та пролонгована епідуральна інфузія, які потребують більших доз, несуть невід'ємний ризик для таких пацієнтів. Наприклад, двостороння блокада *Transversus-abdominal plane*, виконана 40 мл 0,25% бупівакаїну, може призвести до появи ознак місцевої токсичності у пацієнтів з низькою масою тіла.

Місце ін'єкції також впливає на ризик поширення препарату по судинах. Найчастіше LAST виникає при паравертебральних блокадах, з дещо меншою частотою це характерно для блокад нервів верхньої кінцівки та тулуба/нижньої кінцівки.

Пацієнти в літньому віці більш сприйнятливі до токсичності, і це може бути пов'язано з низкою факторів. У людей похилого віку частіше спостерігається серцева, ниркова чи печінкова недостатність, що сприятиме токсичності. Крім того, як у літніх, так і в педіатричних пацієнтів може бути зменшена м'язова маса, і, що збільшує ймовірність того, що вони отримають вищу дозу препарату для своєї ваги. Більшість дітей знаходяться під загальною анестезією під час блокади нерва, тому ранні симптоми системної токсичності не будять маніфестувати, а більш серйозні порушення з боку ЦНС/серцево-судинної системи можуть бути першою ознакою токсичності.

### **Лікування синдрому системної токсичності місцевих анестетиків**

Основні принципи лікування LAST включають лікування судом, розширені реанімаційні заходи (ACLS) і швидку інфузію 20% ліпідної емульсії. Гемодинамічно стабільним пацієнтам з ізольованими судомами можна

застосовувати внутрішньовенні бензодіазепіни. Введення пропофолу не є прийнятною альтернативою, оскільки препарат володіє вираженим кардіодепресивним ефектом і може лише погіршити симптоми LAST. Додатковий кисень необхідно надати всім пацієнтам, але пацієнтам з апное, гемодинамічно нестабільними порушеннями ритму або асистолією потрібна негайна, протекція дихальних шляхів. Метою є підтримка вентиляції та адекватної перфузії органів добре насиченою киснем крові та уникненні подальшого ацидозу до початку терапії ліпідною емульсією.

До запровадження реанімації ліпідною емульсією лікування важкої серцевої токсичності обмежувалося ACLS та компресіями на грудну клітку. Застосування вазопресорів під час реанімації потенційно посилювало ацидоз і порушення ритмі. У деяких випадках використовувався апарат штучного кровообігу; на жаль, не всі лікарні мають таку можливість.

Ідея про те, що речовина, багата на ліпіди, здатна зменшувати дію деяких ліків, виникла в 1960-х роках, коли кілька експериментів на тваринах продемонстрували, що внутрішньовенне введення ліпідної емульсії зменшує тривалість дії тіопенталу або знижує вільну фракцію хлорпромазину в крові. Випадково в 1997 році випадок LAST у молодій жінки з ізовалеріановою ацидемією та дефіцитом карнітину спонукав до серії експериментів на тваринах. Вливання жирової емульсії зменшувало і навіть усувало токсичність місцевих анестетиків.

У 2006 році було повідомлено про першу успішну реанімацію людини за допомогою ліпідної емульсії. З тих пір з'явилося багато клінічних звітів, які описують ефективне лікування LAST у дорослих і дітей. Лікування токсичності за допомогою внутрішньовенної ліпідної емульсії було названо ліпідною ресусцитацією. Ліпіди здійснюють як адсорбуючий ефект ефект (раніше відомий як «ліпідний поглинач»), так і прями інотропний ефект.

Ефект поглинання пом'якшується здатністю ліпідної емульсії поглинати ліпофільні фрагменти та переносити їх по крові до місць зберігання та детоксикації. Це забезпечує ефект «ліпідного човника». Однак ефект очищення недостатній для пояснення швидкого відновлення. Другий ефект виникає, коли в лабораторних моделях інфузія ліпідної емульсії збільшує серцевий викид завдяки поєднанню об'єму та прямого інотропного ефекту для покращення серцевого викиду, коли серцева концентрація препарату падає нижче порогів блокування іонних каналів. 20% ліпідна емульсія є ефективною для лікування LAST, викликаного бупівакаїном, а також іншими менш розчинними місцевими анестетиками, такими як ропівакаїн, мепівакаїн і лідокаїн.

LD50 (середня летальна доза) ліпідної емульсії, протестована на моделі щурів, виявилася набагато вищою, ніж дози, які використовуються для лікування у людей. Потенційні побічні ефекти включають можливий панкреатит; алергічні реакції; нудота/блювання; задишка; біль у грудях. Тим не менш, фактично зареєстровані побічні ефекти обмежуються бронхоспазмом та гіперамілаземією.

Гепатоспленомегалія та сепсис зазвичай пов'язані з тривалим використанням ліпідної емульсії та не відіграють ролі при короткочасному введенні для LAST. Хоча використання великих об'ємів ліпідної емульсії (особливо 30%) у недоношених новонароджених і новонароджених з низькою вагою було пов'язане зі смертю від накопичення жиру в легенях.

Використання пропофолу у якості жирової емульсії він не є опцією для лікування LAST. Вміст ліпідів у стандартних седативних або протисудомних дозах пропофолу недостатній для надання допомоги; в той же час пропофол може погіршити стабільність серцево-судинної системи.

## Аналіз та узагальнення результатів

На даному етапі розвитку анестезіології не існує однозначно безпечного методу анестезії без ускладнень та протипоказів. Компоненти загальної анестезії володіють кардіодепресивним ефектом, впливають на системний периферійний спротив, серцевий викид, перфузію міокарда. В той же час, регіонарна блокада спричиняє вазодилатацію та зниження загального периферійного спротиву судин в області, на яку поширюється загальна анестезія, що, в свою чергу, може призводити до зниження артеріального тиску. Також завжди наявний ризик внутрішньосудинного введення місцевого анестетика і, як наслідок, розвиток синдрому системної токсичності місцевого анестетика (LAST) [60]. Можливою є токсична дія за рахунок резорбтивного ефекту при перевищенні максимальної допустимої дози та у пацієнтів з наявною гіпоальбумінемією, анемією, мальнутрицією та нирковою недостатністю.

В результаті, кардіотоксична дія анестезії так чи інакше наявна при будь-якому варіанті анестезіологічного забезпечення. Одним з найбільш транспарантних ознак є порушення ритму на ЕКГ. Тому наявність кардіомоніторингу є невід'ємною частиною контролю пацієнта в операційній на ранньому периопераційному періоді, що затверджено Хельсінською декларацією у 2010 році [61]. Це може бути поява депресії сегменту ST, суправентрикулярна та вентрикулярна екстрасистоля, Бругада-подібний паттерн (що є характерною ознакою LAST) [62]. Подібні зміни можуть виникати не лише інтраопераційно, а й у ранньому післяопераційному періоді, мати безсимптомний клінічний перебіг. Але наявність даних ознак може мати негативний вплив на прогноз пацієнта [63].

Значне поширення та доступність ультразвукової навігації дало поштовх для розвитку регіонарної анестезії [1]. В той же час, системна токсичність місцевих анестетиків та зокрема їх виражений кардіотоксичний вплив при перевищенні максимально допустимих плазмових концентрацій все ще

становить високий рівень загрози в рутинній анестезіологічній практиці. Беззаперечними перевагами даних методик є дешевизна та кращий профіль безпеки порівняно з загальною анестезією [2]. Використання нейроаксіальних технік та периферійних нервових блоків достовірно підвищує задоволеність пацієнтів проведеною процедурою, знижує тривалість перебування у відділенні інтенсивної терапії, зменшує інтенсивність післяопераційного болю [3].

У пацієнтів старше 65 років знижується розвиток серцево-судинних ускладнень, зокрема, Myocardial Injury after Non-cardiac Surgery (MINS) порівняно із використанням загальної анестезії [4].

Зворотною стороною медалі є розвиток ускладнень внаслідок використання регіонарних технік анестезії та місцевих анестетиків. Дані щодо поширеності системної токсичності місцевих анестетиків (LAST) суперечливі і коливаються від 0,04 до 1,8 випадків на 100 тис. анестезій із тенденцією до зростання у пацієнтів старше 65 років [7].

Середній вік пацієнтів, що отримують регіонарну анестезію під час хірургічних втручань, щороку зростає. Для пацієнтів старше 65 років ризики регіонарної анестезії значно зростають у контексті розвитку кардіотоксичності та нейротоксичності. Особливо помітно ризики зростають після 80-річного віку, і випадки ускладнень створюють значне фінансове навантаження на заклади, у яких вони виникають [5].

Поширення супутніх захворювань серед літніх пацієнтів, зокрема, захворювань серця, печінки та нирок серед літніх людей є фактором ризику розвитку системної інтоксикації місцевим анестетиком. Зменшення м'язової маси – ще один важливий фактор ризику, який часто спостерігається у пацієнтів старшого віку [6].

Все зазначене вище обумовлює актуальність дослідження, в якому ставилася мета підвищити рівень безпеки та ефективності регіонарної анестезії варіанту анестезіологічного забезпечення під час хірургічних втручань травматологічного профілю.

Проведене дослідження допоможе значно покращити якість та безпеку виконання регіонарної анестезії та комбінованої загальної та регіонарної анестезії в лікарнях України. Зокрема, результати, отримані в ході дослідницької роботи, імплементовано у якості локального протоколу в рутинну практику відділення анестезіології та інтенсивної терапії.

У процесі роботи було виконано три етапи дослідження. На першому етапі було проведено опитування 287 лікарів-анестезіологів, що працюють в лікарнях України. Опитування проводилося з жовтня 2021 року до лютого 2022 року шляхом анонімного заповнення приватно розповсюдженої форми Google. Дизайн опитування затверджено етичною комісією НМУ імені О.О. Богомольця (протокол №151 від 25 жовтня 2021 року). Під час заповнення анкети всі учасники підписали цифрову форму інформованої згоди. Посилання на опитування надіслано кожному члену Асоціації анестезіологів електронною поштою (<https://aaukr.org/opytuvannya-shhodo-vypadkiv-toksychnosti-mistsevyh-anestetykiv>)

Анкета була розроблена таким чином, щоб забезпечити достатній збір даних від респондентів щодо демографії, обізнаності з рекомендаціями LAST, наявності ультразвукової навігації та приготування жирових емульсій у своїх відділеннях. Особливу увагу було приділено включенню інформації про дотримання протоколу безпеки та використання контрольного списку під час регіонарної анестезії, а також про обговорення та фіксацію інформації про випадки LAST, що трапилися в лікарнях, де працюють учасники опитування. До участі в опитуванні запрошувалися лише практикуючі анестезіологи, завідувачі відділень, практикуючі аспіранти та викладачі.

Другою частиною дослідження був експеримент на біологічній моделі кролів свійських з моделювання синдрому системної токсичності місцевих анестетиків (LAST). Суть експерименту полягала у визначенні більш безпечного гіпнотика у контексті розвитку LAST при комбінації загальної та регіонарної анестезії. Після початку пролонгованої внутрішньовенної інфузії бупівакаїну

кролю свійському, що вже отримує загальну анестезію з використанням у якості гіпнотика севофлурану чи пропофолу визначалася плазмова концентрація бупівакаїну в момент появи перших порушень ритму та в момент асистолії. 2-групове рандомізоване експериментальне дослідження. 10 свійських кролів (*Oryctolagus cuniculus domesticus*) були розділені на 2 групи залежно від виду загальної анестезії (ЗА): група пропофолу та севофлурану. Перед початком процедури проводилася внутрішньом'язова седація. Після інтубації трахеї розпочинали штучну вентиляцію легень (ШВЛ). У 1 групі було розпочато введення пропофолу 1% зі швидкістю 1,8 мг/кг/хв. У 2 групі було розпочато інгаляційне введення 4,0% севофлурану. Через 30 хвилин після інтубації частоту серцевих скорочень і тривалість QRS реєстрували як «вихідну лінію», після чого розпочинали введення внутрішньовенно розчину бупівакаїну 0,25% із швидкістю 1,0 мг/кг/хв. Зразки крові отримували, коли спостерігалися попередньо визначені зміни ЕКГ і коли частота серцевих скорочень сягала 75%, 50%, 25% від базової лінії та 0 уд/хв (15 секунд після останньої систоли). Аналіз бупівакаїну в плазмі крові кролів проводили за допомогою рідинної хроматографії-тандемної масспектрометрії на Shimadzu LCMS-8050 за методикою, розробленою в НМУ імені О.О.Богомольця.

У ході дослідження порівнювали плазмову концентрацію бупівакаїну гідрохлориду в момент появи перших порушень ритму та в момент асистолії. Крім того, реєстрували час до виникнення аритмії та асистолії при однакових дозах бупівакаїну гідрохлориду.

Додатково оцінювали параметри внутрішньосерцевої провідності: частоту серцевих скорочень (ЧСС), QRS, QT-інтервал (Qti), QT-дисперсію (QTc), варібельність ЧСС. Варібельність серцевого ритму оцінювали як середній квадрат послідовних різниць інтервалів RR (rMSSD).

Третьою складовою було 2-групне обсерваційне дослідження. До дослідження було включено 120 пацієнтів травматологічного профілю, що

проходили через хірургічне втручання із використанням загальної (Група ЗА) або регіонарної анестезії (Група РА).

Критеріями включення було: згода пацієнта на дослідження, вік від 18 до 60 років, потреба в хірургічному втручання, ASA I-III. Критеріями виключення було: відмова пацієнта від участі в дослідженні, наявність попередньо діагностованих порушень ритму, клапанних патологій, гострого коронарного синдрому та інфаркту міокарда в анамнезі, ASA IV-V, наявність штучного водія ритму та кардіостимулятора.

За 2 години до початку анестезії пацієнтам обох груп був підключений холтер-моніторинг у 6 відведеннях з допомогою апарата TL 9800. Стандартний інтраопераційний моніторинг включав неінвазивний моніторинг артеріального тиску, пульсоксиметрію, ЕКГ-моніторинг у 3-х відведеннях та капнографію у випадку втрати продуктивного контакту з пацієнтом. Анестезія проводилася залежно від обраного методу за стандартною методикою із дотриманням доз препаратів відповідно до інструкції.

Післяопераційний холтер-моніторинг тривав 24 години. Подальший аналіз запису включав оцінку наявності підйому або депресії сегмента ST під час або після процедури, пароксизму фібриляції передсердь або суправентрикулярної тахікардії, наявність нової важкої синусової брадикардії (<40 ударів/хв), вперше виниклу появу бігемінії або тригемінії, відсоток екстарсистолій за перші 24 години, порівняння показників QT-дисперсії та QT-інтервалу.

Додатково оцінювався больовий синдром у післяопераційному періоді за числовою нумерологічною шкалою (ЧНС), інцидентність інтраопераційної гіпотензії, задоволеність пацієнта анестезією з допомогою шестибальної шкали Лайкерта.

Для виконання поставлених задач були використані клінічні методи (моніторинг вітальних функцій пацієнтів в периопераційному періоді, оцінка за шкалами), інструментальні методи оцінки серцевої провідності (добовий холтер-моніторинг), епідеміологічний ретроспективний аналіз, визначення плазмової

концентрації місцевого анестетика методом рідинної хроматографії-тандемної маспектрометрії з використанням апарату Shimadzu LCMS-8050, статистичний аналіз та обробка даних клінічних, інструментальних та лабораторних досліджень.

Ретроспективний аналіз випадків системної токсичності в лікарнях України було проведено через опитування 287 лікарів-анестезіологів, що шляхом анонімного заповнення приватно розповсюдженої форми Google. Дизайн опитування затверджено етичною комісією НМУ імені О.О. Богомольця (протокол №151 від 25 жовтня 2021 року). Під час заповнення анкети всі учасники підписали цифрову форму інформованої згоди. Посилання на опитування надіслано кожному члену Асоціації анестезіологів електронною поштою (<https://aaukr.org/opytuvannya-shhodo-vypadkiv-toksychnosti-mistsevyh-anestetykiv>)

Моніторинг вітальних функцій у свійських кролів включав моніторинг ЕКГ, сатурації (монітор Mediana, 2022), розпочатий перед індукцією анестезії, та холтер-моніторинг для оцінки ЕКГ-змін (Neaso TLC5000, 2022, Велика Британія), що виникають під час внутрішньовенної інфузії бупівакаїну.

Після інтубації трахеї розпочали вентиляцію з контрольованим тиском, щоб підтримувати EtCO<sub>2</sub> у межах 35–45 мм рт. ст. (4,6–6 кПа). Для механічної вентиляції легенів використовувався апарат штучної вентиляції легенів Getinge Flow-C Ректальна термометрія проводилася кожні 5 хвилин у період після інтубації трахеї та перед інфузією бупівакаїну з цільовою температурою в діапазоні від 38,0оС до 40,0оС. Моніторинг артеріального тиску не проводився.

Концентрацію бупівакаїну гідрохлориду в сироватці вимірювали за допомогою рідинної хроматографії та тандемної маспектрометрії на Shimadzu LCMS-8050. Метод заснований на екстракції бупівакаїну гідрохлориду із зразків плазми крові кроликів метанолом (одночасно з коагуляцією білків), очищенні екстрактів центрифугуванням і подальшому кількісному визначенні бупівакаїну методом високоефективної рідинної хроматографії з мас-спектрометричним

детектуванням у кратних режим моніторингу реакції. Бупівакаїну гідрохлорид у плазмі крові кроликів визначали в діапазоні від 0,001 мкг/мл до 150 мкг/мл двома методами пробопідготовки, які передбачають визначення в діапазоні 0,001 - 0,600 мкг/мл - метод № 1 та діапазоні 0,5 – 150 мкг/мл – метод № 2. Межа кількісного визначення (МВ) бупівакаїну гідрохлориду в плазмі крові кроля – 0,001 мкг/мл. Межа виявлення (LOD) бупівакаїну гідрохлориду в плазмі крові кролів становила 0,0005 мкг/мл.

Отримані дані холтер-моніторингу ЕКГ обробляли за допомогою офіційного програмного забезпечення виробника (3 Channels ECG Holter System\_TF V5.5.2.5).

З метою інтраопераційного моніторингу під час втручань травматологічного профілю всім пацієнтам забезпечили інтраопераційний моніторинг неінвазивного АТ (НІАТ), середнього артеріального тиску (САТ), частоти серцевих скорочень (ЧСС), частоти дихання (ЧД) за допомогою моніторів (апаратури Mediana, 2020, Китай, «Draeger Medical», Німеччина, 2020 р.). Післяопераційний холтер-моніторинг тривав 24 години. Подальший аналіз запису включав оцінку наявності підйому або депресії сегмента ST під час або після процедури, пароксизму фібриляції передсердь або суправентрикулярної тахікардії, наявність нової важкої синусової брадикардії (<40 ударів/хв), вперше виниклу появу бігемінії або тригемінії, відсоток екстарсистолій за перші 24 години, порівняння показників QT-дисперсії та QT-інтервалу.

Додатково оцінювався больовий синдром у післяопераційному періоді за числовою нумерологічною шкалою (ЧНС), інцидентність інтраопераційної гіпотензії, задоволеність пацієнта анестезією з допомогою шестибальної шкали Лайкерта.

Для аналізу результатів ретроспективного аналізу була використана проста описова статистика. Результати опитування було імпортовано в Microsoft Excel для подальшого аналізу.

Аналіз результатів експериментального та обсерваційного досліджень був виконаний за допомогою програмного забезпечення EZR. Під час аналізу використовувалися методи непараметричної статистики.

У результаті досліджень було встановлено, що інцидентність синдрому системної токсичності місцевих анестетиків становила 0,2 випадки на 1 тис. проведених регіонарних анестезій ( $P > 0,05$ ). З метою верифікації положення голки та візуалізації нерва чи сплетення 64,1% анестезіологів зазвичай використовували ультразвуковий контроль.

З випадками LAST раніше стикалися 37,2% респондентів. Проте лише 37% опитаних повідомили, що у їхній лікарні є чек-лист готовності до LAST. 39% повідомили, що керівництво їхніх закладів докладає активних зусиль для впровадження контрольних списків у повсякденну практику, тоді як 20,7% описали свою адміністрацію як критично налаштовану до протоколів LAST.

Лише у 57,7% респондентів ліпідна емульсія є постійно наявною в межах відділення, де проводять регіонарну анестезію.

Експериментальне дослідження на біологічних моделях кролів свійських (*Oryctolagus cuniculus domesticus*) виконувалося з метою визначення гіпнотика, який має кращий профіль безпеки в умовах комбінованої анестезії. Дві групи тварин істотно не відрізнялися за віком або вагою. Середній час до перших попередньо визначених змін ЕКГ становив  $131 \text{ с} \pm 25,02$ , 95% СІ [100-162] для групи пропофолу та  $223 \text{ с} \pm 34,11$ , 95% СІ [180-265] для групи севофлурану ( $p = 0,001$ ). Час до асистолії був меншим у групі пропофолу ( $110,7 \text{ с} \pm 22,22$ , 95% СІ [49,02 – 172,4] проти  $226,6 \text{ с} \pm 98,61$ , 95% СІ [104,1 – 349],  $p = 0,047$ ).

Середня концентрація бупівакаїну гідрохлориду в плазмі крові була нижчою для групи пропофолу на момент появи перших змін на ЕКГ ( $2,542 \text{ мкг/мл} \pm 1,415$ , 95% СІ [0,785 – 4,299] проти  $6,997 \text{ мкг/мл} \pm 2,197$ , 95% СІ [4,27] – 9,725]) та асистолія ( $110,7 \text{ мкг/мл} \pm 22,22$ , 95% СІ [49,02 – 172,4] проти  $226,6 \text{ мкг/мл} \pm 98,61$ , 95% СІ [104,1 – 349]).

Питома вага епізодів депресії ST (більше 1 мм) протягом 24 периопераційних годин становила 10% у групі ЗА порівняно з 3% у групі РА ( $p=0.143$ ). Інцидентність периопераційної гіпотензії була достовірно вища в групі ЗА порівняно з РА і становила 23,3% проти 8,3% ( $p=0.00024$ ).

Оцінка інцидентності екстрасистої розраховувалася як відсоток екстрасистол за 24 години у загальній кількості серцевих скорочень за зазначений час.

У групі ЗА відсоток екстрасистої був достовірно вищий порівняно з групою РА і становив  $1.5 \pm 2.1\%$  проти  $0.7 \pm 1.3\%$  ( $p=0.013$ ).

У структурі різних типів екстрасистол переважали суправентрикулярні екстрасистоли.

Інцидентність периопераційної гіпотензії була достовірно вища в групі ЗА порівняно з РА і становила 23,3% проти 8,3% ( $p=0.043$ ). Не було статистично значущої різниці в частоті брадикардії під час і в перші 24 години після загальної або регіонарної анестезії (8,3% проти 6,7%,  $p=0,728$ ).

Труднощі з безпекою пацієнтів під час регіонарної анестезії є проблемою як в Україні, так і в країнах ЄС. Впровадження ультразвуку в клінічну практику значно пришвидшило розвиток регіонарної анестезії [65]. Перша стаття в цій галузі була опублікована в 1978 році: доплерівський ультразвуковий детектор кровотоку використовувався для полегшення блокади надключичного плечового сплетення [66]. Перше пряме використання ультразвуку для регіональної блокади було повідомлено в 1994 році, знову для надключичної блокади плечового сплетення [67]. Останні дослідження продемонстрували економічну ефективність регіонарної анестезії під ультразвуковим контролем у повсякденній клінічній практиці [68], але вона досі не є широко доступною в операційних багатьох лікарень України та європейських країн, що було продемонстровано в наведених результатах дослідження безпеки пацієнтів під час анестезії в Україні.

Іншою серйозною проблемою є впровадження контрольних чек-листів LAST у рутинну анестезіологічну практику. Серед працівників прийнято розглядати такі документи як бюрократію. Навіть у випадку чек-листа «Безпечна хірургія» ВООЗ низька прихильність виправдовується ієрархією, затримками початку хірургічного втручання, збільшенням робочого навантаження, меншою застосовністю в екстрених ситуаціях, підвищеною тривожністю у пацієнтів, що в момент озвучування чек-листа знаходяться в свідомості тощо [69].

Автори також аналізували використання підходів безпеки пацієнтів у країнах ЄС. Повідомлялося, що найпоширенішою перешкодою для впровадження чек-листів був активний опір або пасивне ігнорування з боку окремих осіб, найчастіше старших хірургів та/або анестезіологів [70].

Вищезазначена практика створює багато проблем і не має жодних переваг. Наприклад, дослідження, проведене у Великій Британії, чітко показало, що чек-лист «Безпечна хірургія» не має істотного впливу на час початку втручання [71].

В той же час, вплив на безпеку анестезії є суттєво позитивним, враховуючи, що лікарня є достатньо небезпечним місцем для пацієнта. У кожного пацієнта у сто разів більше шансів померти від критичного інциденту чи помилки в лікарні, ніж, наприклад, у результаті транспортної аварії [72,73].

Існує багато способів підвищення безпеки регіональної анестезії. Хорошою практикою є впровадження в установі «block room», де периферійні нервові блокади можуть виконуватися в рамках підготовки до хірургічного втручання під постійним наглядом медичного персоналу та скоротити час зайнятості операційної [74]. Концепція «block room» використовується протягом останнього десятиліття в Північній Америці, але лише нещодавно з'явилися в країнах Європейського регіону. Декілька досліджень показали, що впровадження даної концепції підвищило ефективність операційного блоку та покращило послуги, що надаються пацієнтам. Ймовірно, це може стати найкращою практикою і для українських лікарень.

Суперечливими на перший погляд виглядають результати експериментального дослідження із порівняння профілю безпеки севофлурану та пропофолу в якості гіпнотика при комбінації загальної та регіонарної анестезії. Серія експериментів показала, що при внутрішньовенному введенні бупівакаїну гідрохлориду під час загальної анестезії із застосуванням севофлурану час до появи перших змін ЕКГ і до моменту асистолії значно довший порівняно з анестезією на основі пропофолу. Концентрація бупівакаїну в сироватці крові, необхідна для розвитку аритмії та зупинки серця, також значно вища в групі севофлурану. Можна припустити, що севофлуран має кращий профіль безпеки порівняно з пропофолом під час анестезії в поєднанні з регіонарними блоками.

Значно бракує досліджень, які б порівнювали вплив севофлурану та пропофолу на розвиток LAST. Ohmura та ін. провели подібне дослідження в 1999 році, під час якого вони використовували більш ретельний моніторинг серцево-судинної системи, але не вимірювали концентрацію бупівакаїну в плазмі, залишаючи відкритим питання розподілу препарату у щурів із погіршенням гемодинаміки [75, 76]. Отримані результати щодо часу до порушення ритму та часу до асистолії подібні, хоча дизайн дослідження не дозволяє надати жодних даних щодо середнього артеріального тиску та судомної активності.

Існують припущення, що пропофол має деякі протективні властивості при одночасному застосуванні з бупівакаїном, оскільки він містить ліпідну емульсію. Проте попередні дослідження показали, що він поступається концентрованим ліпідним емульсіям для реанімації в випадках LAST. Крім того, сам пропофол має найбільш виражені серед всіх гіпнотиків кардіодепресивні та вазоплегічні властивості.

Можливо запропонувати кілька механізмів, які пояснюють більшу стійкість кролів в умовах загальної анестезії на основі севофлурану до аритмогенних ефектів бупівакаїну. Найпростіша гіпотеза базується на порівняно менш вираженій гіпотензивній дії, що призводить до кращої перфузії міокарда. Експерименти на ізольованих перфузованих серцях щурів продемонстрували

відсутність потенціювання кардіотоксичної дії бупівакаїну при додаванні до системи севофлурану [77]. Ефект ішемічного прекодиціонування севофлураном також, вірогідно, зменшує тяжкість ішемічної реперфузійної травми [78,79]. Цей ефект недостатньо досліджено в контексті токсичності бупівакаїну під час комбінованої регіонарної та загальної анестезії, що позначає його як можливий напрямок для подальших досліджень. Наразі наявні дані свідчать про те, що бупівакаїн не впливає на кардіопротекторний ефект прекодиціонування севофлураном [80].

Дискусійним є те, чи підвищує безпеку пацієнтів пізніша поява змін на ЕКГ. У цьому дослідженні затримка збігалася з затримкою повної зупинки кровообігу. З іншого боку, раннє виявлення надлишкового введення місцевого анестетика дозволить раніше припинити його та розпочати лікування. Незважаючи на десятиліття досліджень, вибір снодійного засобу для комбінованої анестезії залишається дискусійним питанням.

Важливо зазначити, що ризик LAST ще більше зростає при виконанні тривало повторних регіонарних блокад. Це особливо важливо для поранених бійців, які мають довгий шлях лікування. Звичне, не завжди виправдане, тривале лікування мінно-вибухової травми антибіотиками, анальгетиками та антидепресантами часто розходиться з передовою практикою через хаотичний характер медичної евакуації під час війни [81]. На метаболізм бупівакаїну може впливати кілька механізмів, які зазвичай не розглядаються. Селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (зокрема есциталопрам) пригнічують СYP3A4, що може спричинити накопичення бупівакаїну в плазмі. [82, 83]. У цієї категорії пацієнтів часто діагностують медикаментозний токсичний гепатит, що також слід враховувати.

Порогові значення концентрації в плазмі клінічно вираженої нейротоксичності раніше були визначені у здорових добровольців, яким проводили внутрішньовенну інфузію бупівакаїну [84, 85]. Дослідження відстрочених ефектів критичних доз бупівакаїну, введених не

внутрішньосудинно, людям під загальною анестезією, не можна проводити без загрози їхньому благополуччю поза етично допустимими межами. Тому додатково було проведено обсерваційне дослідження, яке включало холтер-моніторинг ЕКГ у пацієнтів, які отримували ін'єкції місцевих анестетиків, щоб виявити мінімальні зміни ЕКГ в першу післяопераційну добу.

Під час аналізу отриманих результатів при порівнянні впливу загальної та регіонарної анестезії на периопераційні порушення ритму було отримано достатньо високі значення епізодів депресії сегменту ST в обох групах. Можна припустити, що причиною цього можуть бути відстрочені наслідки забою міокарда вибуховою хвилею та період анемії, який супроводжував травму значної частки пацієнтів у ранньому періоді. Варто зазначити, що більша частина пацієнтів, що були залучені до дослідження, мали мінно-вибухову травму або уламкове ураження кінцівок, грудної та черевної порожнини. Епізоди брадикардії та гіпотензії в інтраопераційному періоді при проведенні загальної анестезії могли спричинити гіперперфузію міокарда та також могли спровокувати частину випадків екстрасистолії та депресії ST.

Вища частота екстрасистолії в периопераційному періоді може бути пов'язана кардіодепресивним ефектом севофлурану та пропофолу, в той же час кардіодепресивні ефекти регіонарної анестезії достовірно нижчі.

Періодично тренди спеціальності схиляються то в сторону регіонарних блокад, то в сторону загальної анестезії. В цілому ж, на даному етапі розвитку анестезіології і загальна, і регіонарна анестезія є достатньо безпечною для пацієнтів та з мінімізованими системними впливами. Тому дискусії та клінічні дослідження щодо вибору оптимального методу анестезіологічного забезпечення досі тривають.

Зокрема, у дослідженні загальної та регіонарної анестезії у контексті короткочасних ускладнень після артропластики коліна, проведеного в Південній Кореї у 2023 році [86], продемонстровано, що вибір методики анестезії не вплинув на смертність, рівень гемотрансфузій або тривалість перебування в

стаціонарі. Однак серйозні ускладнення, включаючи інфаркт міокарда та гостре пошкодження нирок, госпіталізація до відділення інтенсивної терапії та загальна вартість втручання були вищими в групі загальної анестезії порівняно з групою регіонарної анестезії. Таким чином, регіонарна анестезія була визнана методом вибору у пацієнтів із супутніми захворюваннями, високими ризиками інфаркту міокарда та гострого пошкодження нирок. Окрім того, є дані, що загальна анестезія може бути пов'язана з ранньою інфекцією післяопераційної рани в ортопедичних пацієнтів [87]. Навіть при порівнянні загальної та спінальної анестезії, яка також має виражені гемодинамічні ефекти, ряд досліджень демонструє, що загальна анестезія може бути пов'язана з дещо збільшеним часом у палаті пробудження, післяопераційним перебуванням у стаціонарі, частотою гемотрансфузій та частотою інфекцій у місці хірургічного втручання при операціях травматологічного профілю [88, 89, 90, 91].

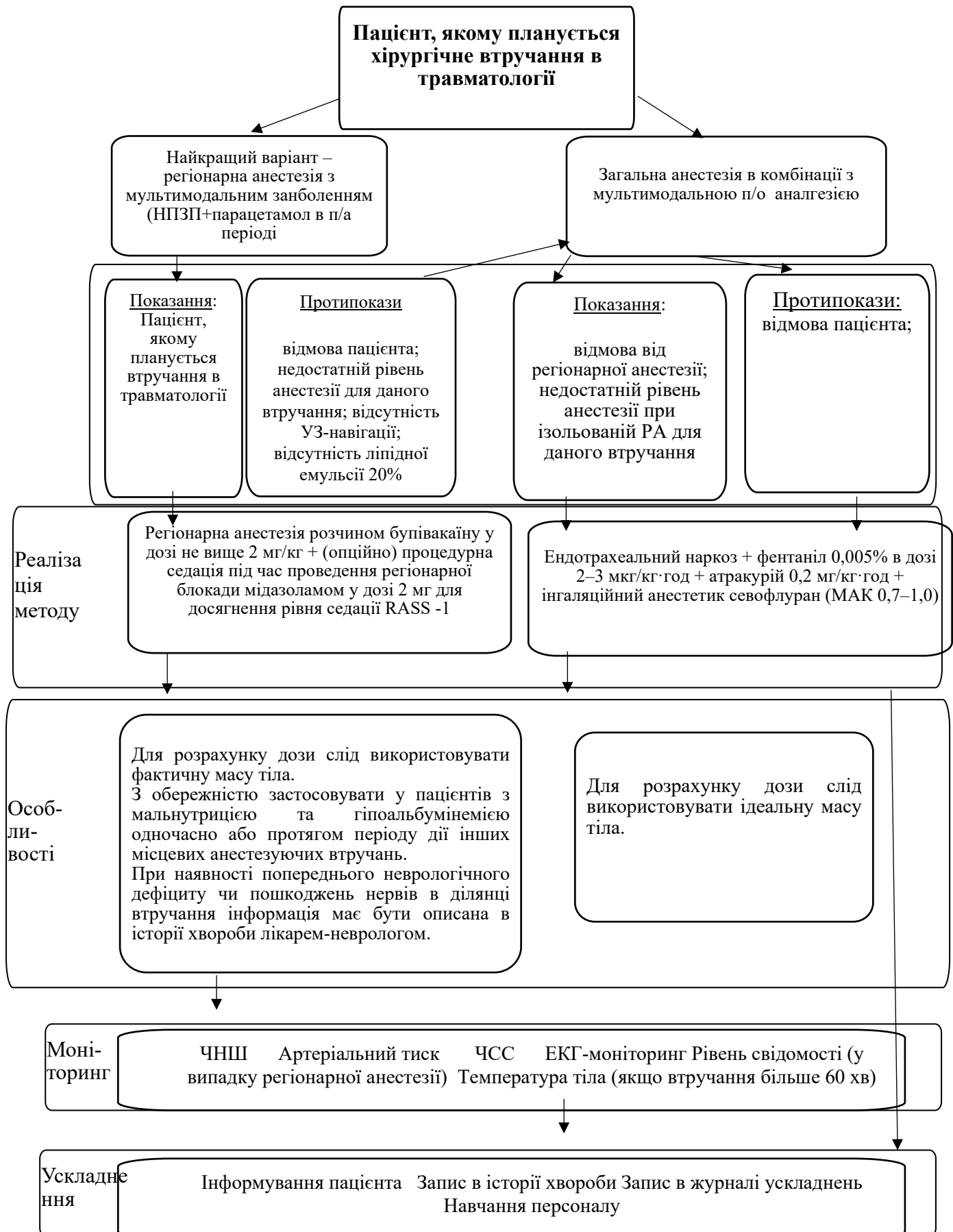
Тому в цілому, якщо брати до уваги публікації за останні 10 років, можна зробити висновок, що при виконанні анестезії для пацієнтів травматологічного та хірургічного профілю бенефітів регіонарної анестезії все ще значно більше.

В той же час, якщо брати до уваги задоволення пацієнтів анестезією та рівень периопераційного стресу, то значна кількість опублікованих досліджень демонструють кращі показники у групі, де була наявна комбінація седації з регіонарною анестезією або ж навіть загальна анестезія з мультимодальним післяопераційним знеболенням. Все-таки для пацієнта, навіть детальна психопрофілактика не зменшує той факт, що анксіолізис та відсутність свідомості в операційній краще впливають на отриманий суб'єктивний периопераційний досвід [92-98].

Таким чином, у пацієнтів з коморбідністю вибір анестезії, перш за все, визначається медичними показами, в той же час пацієнти молодого віку не матимуть суттєвих негативних ефектів, якщо нададуть перевагу загальній анестезії чи, принаймні седації в комбінації із регіонарною анестезією.

В результаті проведених досліджень удосконалено алгоритм анестезіологічного забезпечення при проведенні хірургічних втручань травматологічного профілю таким чином, щоб мінімізувати негайний та віддалений негативний вплив на серцево-судинну систему (Рис.12). Зниження інцидентності серцево-судинних ускладнень після хірургічних втручань допоможе знизити фінансове навантаження на лікарню та на систему охорони здоров'я в цілому. Результати дослідження використовуються в навчальному процесі на кафедрі хірургії, анестезіології та інтенсивної терапії Інституту післядипломної освіти Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця. На підставі проведених досліджень створено нові клінічні протоколи анестезіологічного забезпечення ортопедичних та травматологічних операцій у відділенні анестезіології та інтенсивної терапії Університетської клініки Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця.

**Рис. 12 Алгоритм вибору оптимального варіанту анестезіологічного забезпечення при хірургічних втручаннях в травматології**



## ВИСНОВКИ

Профілактика системної токсичності при роботі з місцевими анестетиками досі є величезною проблемою при роботі в лікарській, хірургічній практиці, проведенні анестезіологічного забезпечення зокрема.

Основними проблемними моментами даного дослідження були: загальна ситуація з безпекою регіонарної анестезії в Україні, встановлення закономірностей розвитку синдрому системної токсичності місцевих анестетиків на біологічних моделях кролів свійських; встановлення більш безпечного гіпнотика у контексті ризику розвитку системної токсичності при комбінації загальної та регіонарної анестезії; вибір кращого варіанту анестезіологічного забезпечення у контексті периопераційного розвитку порушень ритму; формування алгоритму профілактики системної токсичності місцевих анестетиків з урахуванням факторів ризику її розвитку. Із результатів проведеного дослідження було зроблено наступні висновки:

1. Ситуація з безпекою регіонарної анестезії в Україні є гетерогенною, але в цілому гірша порівняно з країнами Європейського регіону. З випадками LAST раніше стикалися 37,2% респондентів. Проте лише 37% опитаних повідомили, що у їхній лікарні є чек-лист готовності до LAST. Лише у 57,7% респондентів ліпідна емульсія є постійно наявною в межах відділення, де проводять регіонарну анестезію. Оптимальним рішенням проблеми є впровадження у вимоги регуляторів сфери охорони здоров'я наявність ультразвукової навігації, чек-листів безпеки, мінімального моніторингу, ліпідної емульсії як обов'язковий мінімум, без якого лікувальний заклад не має права проводити регіонарну анестезію та працювати з місцевими анестетиками.
2. При подібних швидкостях інфузії середня концентрація бупівакаїну гідрохлориду в плазмі крові кролів свійських при внутрішньовенному

введенні в умовах загальної анестезії севофлюраном або пропофолом була нижчою для групи пропофолу на момент появи перших змін на ЕКГ (2,542 мкг/мл  $\pm$  1,415, 95% СІ [0,785 – 4,299] проти 6,997 мкг/мл  $\pm$  2,197, 95% СІ [4,27] – 9,725]) та асистолії (110,7 мкг/мл  $\pm$  22,22, 95% СІ [49,02 – 172,4] проти 226,6 мкг/мл  $\pm$  98,61, 95% СІ [104,1 – 349]). . Повна зупинка кровообігу відбувається при вищих плазмових концентраціях під час проведення анестезії севофлураном, що свідчить про те, що він може бути гіпнотиком вибору при комбінації загальної та регіонарної анестезії, коли підозрюється або очікується вплив високих концентрацій бупівакаїну.

3. При подібних швидкостях інфузії кардіотоксична дія бупівакаїну виявляється на ЕКГ раніше при проведенні загальної анестезії пропофолом порівняно з севофлураном, Повна зупинка кровообігу відбувається пізніше під час проведення анестезії севофлураном. Середній час до перших попередньо визначених змін ЕКГ становив 131 с  $\pm$  25,02, 95% СІ [100-162] для групи пропофолу та 223 с  $\pm$  34,11, 95% СІ [180-265] для групи севофлурану ( $p = 0,001$ ). Час до асистолії був меншим у групі пропофолу (110,7 с  $\pm$  22,22 с, 95% СІ [49,02 – 172,4] проти 226,6 с  $\pm$  98,61 с, 95% СІ [104,1 – 349],  $p = 0,047$ ).
4. При порівнянні регіонарної та загальної анестезії при хірургічних втручаннях травматологічного профілю питома вага епізодів депресії ST (більше 1 мм) протягом 24 періопераційних годин становила 10% у групі ЗА порівняно з 3% у групі РА ( $p=0.143$ ). У групі ЗА відсоток екстрасистолії був достовірно вищий порівняно з групою РА і становив  $1.5\pm 2.1\%$  проти  $0.7\pm 1.3\%$  ( $p=0.013$ ). Інцидентність періопераційної гіпотензії була достовірно вища в групі ЗА порівняно з РА і становила 23,3% проти 8,3% ( $p=0.00024$ ). Не було статистично значущої різниці в частоті брадикардії під час і в перші 24 години після загальної або регіонарної анестезії (8,3% проти 6,7%,  $p=0,728$ ). Епізоди брадикардії були пов'язані з гіперперфузією міокарда та могли спричинити аритмію та депресію ST. Таким чином, при

виконанні регіонарної анестезії порушення ритму та епізоди гіпотензії виникають достовірно рідше порівняно з використанням загальної анестезії у ранньому периопераційному періоді.

5. За результатами дослідження обґрунтовано та введено в клінічну практику алгоритм профілактики системної токсичності місцевих анестетиків, що ґрунтується на врахуванні показів і протипоказів до проведення регіонарної анестезії, моніторингу гемодинамічних показників та ранньому виявленні побічних ефектів. Це дозволяє зменшити інцидентність порушень ритму в периопераційному періоді та забезпечити стабільність гемодинамічних показників.

## ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Проведення регіонарної анестезії інтраопераційно або з метою менеджменту больового синдрому у пацієнтів з травмами кінцівок має бути ратифіковано і схвалено локально в закладі охорони здоров'я. Використання регіонарної анестезії повинно супроводжуватися стандартною процедурою, яка повинна включати: рекомендації щодо вибору препарату, дозування, постійний моніторинг, розпізнавання несприятливих наслідків, лікування побічних ефектів, зокрема токсичності.
2. Перед виконанням регіонарної анестезії необхідно отримати інформовану письмову згоду. Дана згода повинна бути деталізованою, пацієнти повинні бути проінформовані про алгоритм виконання анестезії, чого очікувати та про які тривожні симптоми, зокрема, токсичності місцевих анестетиків. повідомляти лікаря.
3. Лікарі повинні ретельно аналізувати відносні протипокази до застосування регіонарної та загальної анестезії. Регіонарна анестезія має менший гемодинамічні ефекти і є опцією вибору в пацієнтів з коморбідністю з боку серцево-судинної системи. Водночас, у субмаксимальних дозах місцевий анестетик може спричинити подовження інтервалу QT та дисперсію QT, що може збільшити ризик серцево-судинних катастроф та ранньої серцевої смерті. Тому у пацієнтів старшого віку та з наявними факторами ризику необхідно враховувати аритмогенну дію місцевих анестетиків і коригувати дозу.
4. При використанні регіонарної анестезії як компонента мультимодального знеболення у складі загальної анестезії доцільним є надання переваги інгаляційній анестезії перед тотальною внутрішньовенною анестезією, оскільки севофлюран володіє кращим профілем безпеки при розвитку системної токсичності місцевого анестетика.
5. Не рекомендовано перевищення максимальної дози місцевого анестетика, що для бупівакаїну становить 150 мг, або 2 мг/кг при виконанні single-shot

блокади. Максимальна добова доза при пролонгованій інфузії бупівакаїну становить 400 мг.

6. Базовим необхідним переліком обладнання та препаратів, що мають бути готові перед проведенням регіонарної блокади є ультразвуковий апарат, спеціалізована голка, надійний венозний доступ, мінімальний стандарт моніторингу згідно Хельсінської декларації безпеки пацієнта, що обов'язково включає кардіомоніторинг.

7. Всі розчини для регіонарної анестезії мають бути промарковані з використанням позначок для підвищення уваги з метою уникнення випадкового внутрішньовенного введення препарату.

8. Обов'язковим компонентом безпечної практики є наявність у негайному доступі всього необхідного на випадок ускладнень. Чек-лист ВООЗ має бути заповненим для кожного пацієнта, який отримує анестезію для хірургічного втручання. Доступ до препаратів для невідкладної допомоги та реанімаційних заходів має бути негайним. Одним із найважливіших пунктів, що стосуються безпеки пацієнтів, є наявність у негайному доступі ліпідної емульсії та чек-листа готовності до LAST.

9. У випадку розвитку синдрому системної токсичності місцевих анестетиків специфічним антидотом та єдиним ефективним засобом для ресусцитації є 20% ліпідна (жирова) емульсія. Дозування включає 1,5 мл/кг як початковий болус; болус можна повторити 1-2 рази при стійкій асистолії. Після цього необхідно розпочати інфузію зі швидкістю 0,25 мл/кг/хв протягом 30-60 хвилин; збільшити швидкість інфузії до 0,50 мл/кг/хв при рефрактерній гіпотензії.

10. Моніторинг ЕКГ слід обов'язково проводити при виконанні регіонарної анестезії. В той же час серцево-судинні ознаки та зміни ЕКГ є пізніми проявами токсичності лідокаїну. Неврологічні симптоми та ознаки є найбільш ранніми та включають навколоротове поколювання, металевий присмак у роті, шум у вухах, запаморочення та ажитацію. Особлива пильність потрібна пацієнтам із супутніми захворюваннями.

12. Процедура регіонарної анестезії повинна проводитися в умовах модереної седації не глибше RASS -2 або в ясній свідомості, якщо пацієнт толерує процедуру. Це дозволяє виявити ранні ознаки системної токсичності та попередити пошкодження нерва голкою за рахунок уникнення парестезій.

13. Якщо ускладнення відбулося, про нього має бути проінформований пацієнт, інформація внесена в журнал ускладнень відділення та зафіксована в історії хвороби пацієнта.

14. Тренінги для лікарів, середнього та молодшого медичного персоналу з метою раннього реагування на LAST мають проводитися декілька разів на рік.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Phenix, C. P., Togtema, M., Pichardo, S., Zehbe, I., & Curiel, L. (2014). High intensity focused ultrasound technology, its scope and applications in therapy and drug delivery. *Journal of pharmacy & pharmaceutical sciences : a publication of the Canadian Society for Pharmaceutical Sciences, Societe canadienne des sciences pharmaceutiques*, 17(1), 136–153. <https://doi.org/10.18433/j3zp5f>
2. Hajjar, W. M., Al-Nassar, S. A., Al-Sugair, G. S., Al-Oqail, A., Al-Mansour, S., Al-Haweel, R., & Hajjar, A. W. (2018). Evaluation of safety and efficacy of regional anesthesia compared with general anesthesia in thoracoscopic lung biopsy procedure on patient with idiopathic pulmonary fibrosis. *Saudi journal of anaesthesia*, 12(1), 46–51. [https://doi.org/10.4103/sja.SJA\\_265\\_17](https://doi.org/10.4103/sja.SJA_265_17)
3. Tangpaitoon, T., Nisoog, C., & Lojanapiwat, B. (2012). Efficacy and safety of percutaneous nephrolithotomy (PCNL): a prospective and randomized study comparing regional epidural anesthesia with general anesthesia. *International braz j urol : official journal of the Brazilian Society of Urology*, 38(4), 504–511. <https://doi.org/10.1590/s1677-55382012000400010>
4. Writing Committee for the VISION Study Investigators. Association of Postoperative High-Sensitivity Troponin Levels With Myocardial Injury and 30-Day Mortality Among Patients Undergoing Noncardiac Surgery.– *JAMA*. – 2017. - №317(16). – C.1642–1651.
5. Gajdos C, Kile D, Hawn MT, Finlayson E, Henderson WG, Robinson TN. Advancing age and 30-day adverse outcomes after non-emergent general surgeries. *J Am Geriatr Soc*. 2013;61(9):1608–14. <https://doi.org/10.1111/jgs.12401>.
6. Vasques F, Behr AU, Weinberg G, Ori C, Di Gregorio G. A review of local anesthetic systemic toxicity cases since publication of the American Society of

Regional Anesthesia recommendations: to whom it may concern. *Reg Anesth Pain Med.* 2015;40(6):698–705. <https://doi.org/10.1097/AAP.0000000000000032>.

7. Liu SS, Ortolan S, Sandoval MV, Curren J, Fields KG, Memtsoudis SG, et al. Cardiac arrest and seizures caused by local anesthetic systemic toxicity after peripheral nerve blocks: should we still fear the reaper? *Reg Anesth Pain Med.* 2016;41(1):5–21. <https://doi.org/10.1097/AAP.0000000000000032>
8. Toleska M, Dimitrovski A, Dimitrovska NT. Comparison Among Opioid-Based, Low Opioid and Opioid Free Anesthesia in Colorectal Oncologic Surgery. *Pril (Makedon Akad Nauk Umet Odd Med Nauki).* 2023 Mar 29;44(1):117-126. doi: 10.2478/prilozi-2023-0013. PMID: 36987755.
9. Greimel F, Maderbacher G, Baier C, Keshmiri A, Schwarz T, Zeman F, Meissner W, Grifka J, Benditz A. Multicenter cohort-study of 15326 cases analyzing patient satisfaction and perioperative pain management: general, regional and combination anesthesia in knee arthroplasty. *Sci Rep.* 2018 Feb 27;8(1):3723. doi: 10.1038/s41598-018-22146-7. PMID: 29487361; PMCID: PMC5829078.
10. Huang W, Yu TY, Long WF, Xiao JB. [Application of Transcutaneous Electrical Acupoint Stimulation Combined with Transversus Abdominis Plane Block to Enhanced Recovery After Surgery in Patients Undergoing Laparoscopic Colorectal Cancer Resection: A Randomized Controlled Clinical Trial]. *Zhen Ci Yan Jiu.* 2018 Oct 25;43(10):611-5. Chinese. doi: 10.13702/j.1000-0607.180005. PMID: 30365254.
11. Writing Committee for the VISION Study Investigators; Devereaux PJ, Briccard BM, Sigamani A, Xavier D, Chan MTV, Srinathan SK, Walsh M, Abraham V, Pearse R, Wang CY, Sessler DI, Kurz A, Szczeklik W, Berwanger O, Villar JC, Malaga G, Garg AX, Chow CK, Ackland G, Patel A, Borges FK, Belley-Cote EP, Duceppe E, Spence J, Tandon V, Williams C, Sapsford RJ, Polanczyk CA, Tiboni M, Alonso-Coello P, Faruqui A, Heels-Ansdell D, Lamy A, Whitlock R,

- LeManach Y, Roshanov PS, McGillion M, Kavsak P, McQueen MJ, Thabane L, Rodseth RN, Buse GAL, Bhandari M, Garutti I, Jacka MJ, Schünemann HJ, Cortes OL, Coriat P, Dvirnik N, Botto F, Pettit S, Jaffe AS, Guyatt GH. Association of Postoperative High-Sensitivity Troponin Levels With Myocardial Injury and 30-Day Mortality Among Patients Undergoing Noncardiac Surgery. *JAMA*. 2017 Apr 25;317(16):1642-1651. doi: 10.1001/jama.2017.4360. PMID: 28444280.
12. Wolfe JW, Butterworth JF. Local anesthetic systemic toxicity: update on mechanisms and treatment. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2011 Oct;24(5):561-6. doi: 10.1097/ACO.0b013e32834a9394. PMID: 21841477.
13. Heinonen, J. A., Litonius, E., Pitkänen, M., & Rosenberg, P. H. (2015). Incidence of severe local anesthetic toxicity and adoption of lipid rescue in Finnish anaesthesia departments in 2011-2013. *Acta anaesthesiologica Scandinavica*, 59(8), 1032–1037. <https://doi.org/10.1111/aas.12545>
14. ДУБРОВ, С., & ДМИТРИЄВ, Д. (2022). МІСЦЕ СУЧАСНИХ РЕГІОНАРНИХ ТЕХНІК ЗНЕБОЛЕННЯ В ПЕРІОПЕРАЦІЙНОМУ ПЕРІОДІ. ПЕРЕВАГИ ПРОЛОНГОВОЇ ЕПІДУРАЛЬНОЇ АНАЛГЕЗІЇ РОПІВАКАЇНОМ . *PAIN, ANAESTHESIA & INTENSIVE CARE*, (2(99)), 7–11. [https://doi.org/10.25284/2519-2078.2\(99\).2022.265831](https://doi.org/10.25284/2519-2078.2(99).2022.265831)
15. Becker, D. E., & Reed, K. L. (2012). Local anesthetics: review of pharmacological considerations. *Anesthesia progress*, 59(2), 90–103. <https://doi.org/10.2344/0003-3006-59.2.90>
16. Veering, B. T., Burm, A. G., Feyen, H. M., Olieman, W., M Souverijn, J. H., & Van Kleef, J. W. (2002). Pharmacokinetics of bupivacaine during postoperative epidural infusion: enantioselectivity and role of protein binding. *Anesthesiology*, 96(5), 1062–1069. <https://doi.org/10.1097/00000542-200205000-00006>
17. Burjorjee, J., Phelan, R., Hopman, W. M., Ho, A. M., Nanji, S., Jalink, D., & Mizubuti, G. B. (2022). Plasma bupivacaine levels (total and free/unbound) during epidural infusion in liver resection patients: a prospective, observational

- study. *Regional anesthesia and pain medicine*, rapm-2022-103683. Advance online publication. <https://doi.org/10.1136/rapm-2022-103683>
18. Schweitzer-Chaput, A., Callot, D., Bouazza, N., Lesage, F., Oualha, M., Paret, N., Boyer-Gervoise, M., Treluyer, J. M., & Chouchana, L. (2023). Local anesthetics systemic toxicity in children: analysis of the French pharmacovigilance database. *BMC pediatrics*, 23(1), 321. <https://doi.org/10.1186/s12887-023-04126-7>
  19. Gitman M, Fettiplace MR, Weinberg GL, Neal JM, Barrington MJ. Local Anesthetic Systemic Toxicity: A Narrative Literature Review and Clinical Update on Prevention, Diagnosis, and Management. *Plast Reconstr Surg*. 2019 Sep;144(3):783-795. doi: 10.1097/PRS.0000000000005989. PMID: 31461049.
  20. Heinonen, J. A., Litonius, E., Pitkänen, M., & Rosenberg, P. H. (2015). Incidence of severe local anesthetic toxicity and adoption of lipid rescue in Finnish anaesthesia departments in 2011-2013. *Acta anaesthesiologica Scandinavica*, 59(8), 1032–1037. <https://doi.org/10.1111/aas.12545>
  21. Barrington MJ, Weinberg GL, Neal JM. A call to all readers: Educating all surgeons on preventing and treatment of local anaesthetic systemic toxicity. *ANZ J Surg*. 2016;86:636–637.
  22. J. Soar, et al., European Resuscitation Council Guidelines 2021: Adult advanced life support, *Resuscitation* (2021), <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2021.02.010>
  23. Beaussier M, Delbos A, Maurice-Szamburski A, Ecoffey C, Mercadal L. Perioperative Use of Intravenous Lidocaine. *Drugs*. 2018 Aug;78(12):1229-1246. doi: 10.1007/s40265-018-0955-x. PMID: 30117019.
  24. Bubenik L, Hosgood G, Barker S, Hicks M, Serra V, Stout R. Estimated plasma bupivacaine concentration after single dose and eight-hour continuous intra-articular infusion of bupivacaine in normal dogs. *Vet Surg*. 2007;36(8):783-791. doi:10.1111/j.1532-950X.2007.00337.x

25. Fesenko V.S. Intoksikatsiia mestnymi anestetikami: staraia opasnost, sovremennye mify, novye preparaty i «serebrianaia pulia» [Local anesthetic intoxication: old danger, modern myths, new drugs and the "silver bullet"] *Medityna neotlozhnykh sostoianyi*. 2008; 4:131-138 (In Russian).
26. Butterworth JF 4th, Strichartz GR. Molecular mechanisms of local anesthesia: a review. *Anesthesiology*. 1990 Apr;72(4):711-34. doi: 10.1097/00000542-199004000-00022. PMID: 2157353.
27. Sztark F, Malgat M, Dabadie P, Mazat JP. Comparison of the effects of bupivacaine and ropivacaine on heart cell mitochondrial bioenergetics. *Anesthesiology*. 1998 May;88(5):1340-9. doi: 10.1097/00000542-199805000-00026. PMID: 9605695.
28. Singh A, Gebhart M, Fritsch R, et al. Modulation of voltage- and  $Ca^{2+}$ -dependent gating of CaV1.3 L-type calcium channels by alternative splicing of a C-terminal regulatory domain. *J Biol Chem* 2008; 283: 20733-20744. DOI: 10.1074/jbc.M802254200.
29. Fourbon Y, Gueguinou M, Felix R, et al. Ca<sup>2+</sup> protein alpha 1D of CaV1.3 regulates intracellular calcium concentration and migration of colon cancer cells through a non-canonical activity. *Sci Rep* 2017; 7: 14199. DOI: 10.1038/s41598-017-14230-1
30. Gold LI, Eggleton P, Sweetwyne MT, et al. Calreticulin: non-endoplasmic reticulum functions in physiology and disease. *FASEB J* 2010; 24: 665–683. DOI: 10.1096/fj.09-145482.
31. Karnabi E, Qu Y, Yue Y, et al. Calreticulin negatively regulates the surface expression of Cav1.3 L-type calcium channel. *Biochem Biophys Res Commun* 2013; 437: 497–501. DOI: 10.1016/j.bbrc.2013.06.023.
32. Gao Y, Chen B, Zhang X, Yang R, Hua Q, Li B. The anesthetic bupivacaine induces cardiotoxicity by targeting L-type voltage-dependent calcium channels. *J Int Med Res*. 2020 Aug;48(8):300060520942619. doi: 10.1177/0300060520942619. PMID: 32812463; PMCID: PMC7441289.

33. Plakhotnik J, Zhang L, Estrada M, Coles JG, Lonnqvist PA, Maynes JT. Local anesthetic cardiac toxicity is mediated by cardiomyocyte calcium dynamics. *Anesthesiology*. 2022 Sep 28. doi: 10.1097/ALN.0000000000004389. Epub ahead of print. PMID: 36170651.
34. Aro AL, Chugh SS. Clinical diagnosis of electrical versus anatomic left ventricular hypertrophy: Prognostic and therapeutic implications. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2016; 9:e003629
35. Wachtell K, Okin PM, Olsen MH, Dahlöf B, Devereux RB, Ibsen H, Kjeldsen SE, Lindholm LH, Nieminen MS, Thygesen K. Regression of electrocardiographic left ventricular hypertrophy during antihypertensive therapy and reduction in sudden cardiac death: The LIFE Study. *Circulation*. 2007; 116:700–5
36. Hino H, Matsuura T, Kuno M, Hori K, Tsujikawa S, Mori T, Nishikawa K. Left Ventricular Hypertrophy Increases Susceptibility to Bupivacaine-induced Cardiotoxicity through Overexpression of Transient Receptor Potential Canonical Channels in Rats. *Anesthesiology*. 2020 Nov 1;133(5):1077-1092. doi: 10.1097/ALN.0000000000003554. PMID: 32915958.
37. Solth A, Siebrands CC, Friederich P. Inhibition of Kv4.3/KChIP2.2 channels by bupivacaine and its modulation by the pore mutation Kv4.3V401I. *Anesthesiology*. 2005 Oct;103(4):796-804. doi: 10.1097/00000542-200510000-00018. PMID: 16192772.
38. Cao, Jiao et al. “Characterization of interactions between local anesthetics and histamine H1 receptor by cell membrane chromatography model.” *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis* vol. 196 (2021): 113911. doi:10.1016/j.jpba.2021.113911
39. Soto, G et al. “Intravenous lidocaine infusion.” “Perfusión de lidocaína intravenosa.” *Revista española de anestesiología y reanimación* vol. 65,5 (2018): 269-274. doi:10.1016/j.redar.2018.01.004

40. Bierer B. E. (2024). Declaration of Helsinki-Revisions for the 21st Century. *JAMA*, 10.1001/jama.2024.22281. Advance online publication. <https://doi.org/10.1001/jama.2024.22281>
41. Jacob, B., Zippelius, T., Kloss, N., Benad, K., Schwerdt, C., Hoff, P., Matziolis, G., & Röhner, E. (2019). Local Anesthetics' Toxicity toward Human Cultured Chondrocytes: A Comparative Study between Lidocaine, Bupivacaine, and Ropivacaine. *Cartilage*, 10(3), 364–369. <https://doi.org/10.1177/1947603518758436>
42. Tokita, H. K., Assel, M., Simon, B. A., Lin, E., Sarraf, L., Masson, G., Pilewskie, M., Vingan, P., Vickers, A., & Nelson, J. A. (2024). Regional Blocks Benefit Patients Undergoing Bilateral Mastectomy with Immediate Implant-Based Reconstruction, Even After Discharge. *Annals of surgical oncology*, 31(1), 316–324. <https://doi.org/10.1245/s10434-023-14348-9>
43. Hollmann, M W, and M E Durieux. “Local anesthetics and the inflammatory response: a new therapeutic indication?.” *Anesthesiology* vol. 93,3 (2000): 858-75. doi:10.1097/00000542-200009000-00038
44. Xu, Siqi et al. “Effects of intravenous lidocaine, dexmedetomidine, and their combination on IL-1, IL-6 and TNF- $\alpha$  in patients undergoing laparoscopic hysterectomy: a prospective, randomized controlled trial.” *BMC anesthesiology* vol. 21,1 3. 6 Jan. 2021, doi:10.1186/s12871-020-01219-z
45. Corrêa, Janaina Maria Xavier et al. “Antinociceptive and analgesic effect of continuous intravenous infusion of maropitant, lidocaine and ketamine alone or in combination in cats undergoing ovariohysterectomy.” *Acta veterinaria Scandinavica* vol. 63,1 49. 27 Nov. 2021, doi:10.1186/s13028-021-00615-w
46. Körner, Jannis et al. “Sodium Channels and Local Anesthetics-Old Friends With New Perspectives.” *Frontiers in pharmacology* vol. 13 837088. 28 Mar. 2022, doi:10.3389/fphar.2022.837088
47. Aguilar, J S et al. “Inhibition by local anesthetics, phentolamine and propranolol of [3H]quinuclidinyl benzylate binding to central muscarinic receptors.”

- European journal of pharmacology vol. 68,3 (1980): 317-26. doi:10.1016/0014-2999(80)90529-4
48. Bittencourt, A L, and R N Takahashi. "Mazindol and lidocaine are antinociceptives in the mouse formalin model: involvement of dopamine receptor." *European journal of pharmacology* vol. 330,2-3 (1997): 109-13. doi:10.1016/s0014-2999(97)00182-9
49. Xiang, Jing et al. "Lidocaine relieves murine allergic rhinitis by regulating the NF- $\kappa$ B and p38 MAPK pathways." *Experimental and therapeutic medicine* vol. 23,3 (2022): 193. doi:10.3892/etm.2022.11116
50. Turan A, Bajracharya GR, Leung S, Yazici Kara M, Mao G, Botsford T, Ruetzler K, Maheshwari K, Ali Sakr Esa W, Elsharkawy H, Sessler DI. Association of Neuraxial Anesthesia With Postoperative Venous Thromboembolism After Noncardiac Surgery: A Propensity-Matched Analysis of ACS-NSQIP Database. *Anesth Analg.* 2019 Mar;128(3):494-501. doi: 10.1213/ANE.0000000000003394. PMID: 29697506.
51. Poikolainen, E., & Hendolin, H. (1983). Effects of lumbar epidural analgesia and general anaesthesia on flow velocity in the femoral vein and postoperative deep vein thrombosis. *Acta Chirurgica Scandinavica*, 149(4), 361-364.
52. Neuman, M. D., Rosenbaum, P. R., Ludwig, J. M., Zubizarreta, J. R., & Silber, J. H. (2014). Anesthesia technique, mortality, and length of stay after hip fracture surgery. *Jama*, 311(24), 2508-2517.
53. Feenstra, M. L., Jansen, S., Eshuis, W. J., van Berge Henegouwen, M. I., Hollmann, M. W., & Hermanides, J. (2023). Opioid-free anesthesia: A systematic review and meta-analysis. *Journal of clinical anesthesia*, 90, 111215. <https://doi.org/10.1016/j.jclinane.2023.111215>
54. Karhunen, U., & Jönn, G. (1982). A comparison of memory function following local and general anaesthesia for extraction of senile cataract. *Acta anaesthesiologica Scandinavica*, 26(4), 291-296. <https://doi.org/10.1111/j.1399-6576.1982.tb01769.x>

55. Singh, S., Choudhary, N. K., Lalin, D., & Verma, V. K. (2020). Bilateral Ultrasound-guided Erector Spinae Plane Block for Postoperative Analgesia in Lumbar Spine Surgery: A Randomized Control Trial. *Journal of neurosurgical anesthesiology*, 32(4), 330–334. <https://doi.org/10.1097/ANA.0000000000000603>
56. Barsa, M. (2023). Analysis of the impact of the type of anaesthesia and its side effects on postoperative rehabilitation during spine surgery. *EMERGENCY MEDICINE*, 19(1), 42–46. <https://doi.org/10.22141/2224-0586.19.1.2023.1554>
57. De Diego C, Zaballos M, Quintela O, Sevilla R, Callejo D, González-Panizo J, Anadón MJ, Almendral J. Bupivacaine Toxicity Increases Transmural Dispersion of Repolarization, Developing of a Brugada-like Pattern and Ventricular Arrhythmias, Which is Reversed by Lipid Emulsion Administration. Study in an Experimental Porcine Model. *Cardiovasc Toxicol*. 2019 Oct;19(5):432-440. doi: 10.1007/s12012-019-09515-y. PMID: 30945064.
58. Bond CT, Maylie J, Adelman JP (April 1999). "Small-conductance calcium-activated potassium channels". *Annals of the New York Academy of Sciences*. 868 (1): 370–8. *Bibcode:1999NYASA.868..370B*. *doi:10.1111/j.1749-6632.1999.tb11298.x*. *PMID 10414306*. *S2CID 22930702*
59. Topor B, Oldman M, Nicholls B. Best practices for safety and quality in peripheral regional anaesthesia. *BJA Educ*. 2020 Oct;20(10):341-347. doi: 10.1016/j.bjae.2020.04.007. Epub 2020 Jul 18. PMID: 33456915; PMCID: PMC7807996.
60. Azi LMTA, Fonseca NM, Linard LG. SBA 2020: Atualização das recomendações para segurança em anestesia regional [SBA 2020: Regional anesthesia safety recommendations update]. *Braz J Anesthesiol*. 2020 Jul-Aug;70(4):398-418. doi: 10.1016/j.bjan.2020.02.005. Epub 2020 May 12. PMID: 32636024; PMCID: PMC9373527.

61. McColl E, Jacoby A, Thomas L, et al. Design and use of questionnaires: a review of best practice applicable to surveys of health service staff and patients. *Health Technol Assess.* 2001;5:1–256.
62. Kelley K, Clark B, Brown V, et al. Good practice in the conduct and reporting of survey research. *Int J Qual Healthcare.* 2003;15:261–6.
63. Hashizume Y, Yamaguchi S, Mishio M, Takiguchi T, Okuda Y, Kitajima T. Pediatric caudal block with mepivacaine, bupivacaine or a mixture of both drugs: requirement for postoperative analgesia and plasma concentration of local anesthetics. *J Clin Anesth.* 2001 Feb;13(1):30-4. doi: 10.1016/s0952-8180(00)00242-7. PMID: 11259892.
64. De Diego C, Zaballos M, Quintela O, Sevilla R, Callejo D, González-Panizo J, Anadón MJ, Almendral J. Bupivacaine Toxicity Increases Transmural Dispersion of Repolarization, Developing of a Brugada-like Pattern and Ventricular Arrhythmias, Which is Reversed by Lipid Emulsion Administration. Study in an Experimental Porcine Model. *Cardiovasc Toxicol.* 2019 Oct;19(5):432-440. doi: 10.1007/s12012-019-09515-y. PMID: 30945064.
65. Hashizume Y, Yamaguchi S, Mishio M, Takiguchi T, Okuda Y, Kitajima T. Pediatric caudal block with mepivacaine, bupivacaine or a mixture of both drugs: requirement for postoperative analgesia and plasma concentration of local anesthetics. *J Clin Anesth.* 2001 Feb;13(1):30-4. doi: 10.1016/s0952-8180(00)00242-7. PMID: 11259892.
66. Horton JB, Reece EM, Broughton G 2nd, Janis JE, Thornton JF, Rohrich RJ. Patient safety in the office-based setting. *Plast Reconstr Surg.* 2006;117(4):61e–80e. <https://doi.org/10.1097/01.prs.0000204796.65812.68> (PMID: 16582768).
67. Jaffe, E., Patzkowski, M. S., Hodgson, J. A., Foerschler, D. L., Gonzalez, S. C., Giordano, N. A., Scott-Richardson, M. P., & Highland, K. B. (2020). Practice Variation in Regional Anesthesia Utilization by Current and Former U.S. Military Anesthesiology Residents. *Military medicine*, usaa269. Advance online publication. <https://doi.org/10.1093/milmed/usaa269>

68. Wolfe JW, Butterworth JF. Local anesthetic systemic toxicity: update on mechanisms and treatment. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2011 Oct;24(5):561-6. doi: 10.1097/ACO.0b013e32834a9394. PMID: 21841477.
69. Issue Information-Declaration of Helsinki. *J Bone Miner Res*. 2019 Feb;34(2):BM i-BM ii. doi: 10.1002/jbmr.3489. PMID: 30762930.
70. Bozkurt P, Süzer O, Ekici E, Demirci O, Kaya G, Hacibekiroğlu M. Effects of bupivacaine used with sevoflurane on the rhythm and contractility in the isolated rat heart. *Eur J Anaesthesiol*. 2003 Mar;20(3):199-204. doi: 10.1017/s0265021503000346. PMID: 12650490.
71. Thomas S, Borges F, Bhandari M, De Beer J, Urrútia Cuchí G, Adili A, Winemaker M, Avram V, Chan MTV, Lamas C, Cruz P, Aguilera X, Garutti I, Alonso-Coello P, Villar JC, Jacka M, Wang CY, Berwanger O, Chow C, Srinathan S, Pettit S, Heels-Ansdell D, Rubery P, Devereaux PJ; VISION Investigators. Association Between Myocardial Injury and Cardiovascular Outcomes of Orthopaedic Surgery: A Vascular Events in Noncardiac Surgery Patients Cohort Evaluation (VISION) Substudy. *J Bone Joint Surg Am*. 2020 May 20;102(10):880-888. doi: 10.2106/JBJS.18.01305. PMID: 32118652.
72. P. Marhofer, W. Harrop-Griffiths, S. C. Kettner, L. Kirchmair, Fifteen years of ultrasound guidance in regional anaesthesia: Part 1, *BJA: British Journal of Anaesthesia*, Volume 104, Issue 5, May 2010, Pages 538–546, <https://doi.org/10.1093/bja/aeq069>
- 73.8. La Grange, P. D. P., Foster, P. A., & Pretorius, L. K. (1978). Application of the Doppler ultrasound bloodflow detector in supraclavicular brachial plexus block. *British journal of anaesthesia*, 50(9), 965-967.
- 74.9. Kapral, S., Krafft, P., Eibenberger, K., Fitzgerald, R., Gosch, M., & Weinstabl, C. (1994). Ultrasound-guided supraclavicular approach for regional anesthesia of the brachial plexus. *Anesthesia and analgesia*, 78(3), 507-513.
- 75.10. Gonano, C., Kettner, S. C., Ernstbrunner, M., Schebesta, K., Chiari, A., & Marhofer, P. (2009). Comparison of economical aspects of interscalene brachial

- plexus blockade and general anaesthesia for arthroscopic shoulder surgery. *British Journal of Anaesthesia*, 103(3), 428-433.
- 76.11. Jain, D., Sharma, R., & Reddy, S. (2018). WHO safe surgery checklist: Barriers to universal acceptance. *Journal of anaesthesiology, clinical pharmacology*, 34(1), 7–10. [https://doi.org/10.4103/joacp.JOACP\\_307\\_16](https://doi.org/10.4103/joacp.JOACP_307_16)
77. Bergs J, Hellings J, Cleemput I, Zurel O, De Troyer V, Van Hiel M, Demeere JL, Claeys D, Vandijck D. Systematic review and meta-analysis of the effect of the World Health Organization surgical safety checklist on postoperative complications. *Br J Surg*. 2014;101(3):150–8.
78. Vats A, Marbaniang M, Gupta P. Does the safe surgery check list delay the start of the theatres? *Eur J Anaesthesiol*. 2011;28:11.
79. <http://www.medicine.ox.ac.uk/bandolier/booth/Risk/accidents.html>
80. Fetherston T. (2015). The importance of critical incident reporting - and how to do it. *Community eye health*, 28(90), 26–27.
81. Chazapis M, Kaur N, Kamming D. Improving the Peri-operative care of Patients by instituting a 'Block Room' for Regional Anaesthesia. *BMJ Qual Improv Rep*. 2014;3(1):u204061.w1769. Published 2014 May 2. doi:10.1136/bmjquality.u204061.w1769
82. Ohmura S, Ohta T, Yamamoto K, Kobayashi T. A comparison of the effects of propofol and sevoflurane on the systemic toxicity of intravenous bupivacaine in rats. *Anesth Analg* 1999 Jan;88(1):155-9. doi: 10.1097/00000539-199901000-00029
83. Gaudette F, Benito J, Steagall P, Beaudry F. Assessment of tandem mass spectrometry and high-resolution mass spectrometry for the analysis of bupivacaine in plasma. *Biomed Chromatogr* 2015 Nov;29(11):1724-30. doi: 10.1002/bmc.3485
84. Weinberg GL, VadeBoncouer T, Ramaraju GA, Garcia-Amaro MF, Cwik MJ. Pretreatment or resuscitation with a lipid infusion shifts the dose-response to

- bupivacaine-induced asystole in rats. *Anesthesiology* 1998 Apr;88(4):1071-5. doi: 10.1097/00000542-199804000-00028
85. Güngör İ, Akbaş B, Kaya K, Çelebi H, Tamer U. Sudden developing convulsion during interscalene block: Does propofol anesthesia diminish plasma bupivacaine level? *Agri*. 2015;27(1):54-7. doi: 10.5505/agri.2015.82160. PMID: 25867875. [MOU1]
86. Dai AL, Fan LH, Zhang FJ et al. Effects of sevoflurane preconditioning and postconditioning on rat myocardial stunning in ischemic reperfusion injury. *J Zhejiang Univ Sci B* 2010 Apr;11(4):267-74. doi: 10.1631/jzus.B0900390
87. Lisnyy II, Zakalska KA, Burlaka AA, Lysykh SA, Efimenko OV. PREVENTION OF PATHOLOGICAL EFFECT OF ISCHEMIA-REPERFUSION IN LIVER RESECTION BY SEVOFLURANE PRECONDITIONING. *Exp Oncol*. 2023 Oct 11;45(2):252-262. doi: 10.15407/exp-oncology.2023.02.252. PMID: 37824766. [MOU2]
88. Bouwman RA, Vreden MJ, Hamdani N et al. Effect of bupivacaine on sevoflurane-induced preconditioning in isolated rat hearts. *Eur J Pharmacol* 2010 Nov 25;647(1-3):132-8. doi: 10.1016/j.ejphar.2010.08.014
89. Gantenbein M, Attolini L, Bruguerolle B, Villard PH, Puyou F, Durand A, Lacarelle B, Hardwigsen J, Le-Treut YP. Oxidative metabolism of bupivacaine into pipercolylxylylidine in humans is mainly catalyzed by CYP3A. *Drug Metab Dispos*. 2000 Apr;28(4):383-5.
90. Hemeryck A, Belpaire FM. Selective serotonin reuptake inhibitors and cytochrome P-450 mediated drug-drug interactions: an update. *Curr Drug Metab*. 2002 Feb;3(1):13-37. doi: 10.2174/1389200023338017
91. Knudsen K, Beckman Suurküla M, Blomberg S, Sjövall J, Edvardsson N. Central nervous and cardiovascular effects of i.v. infusions of ropivacaine, bupivacaine and placebo in volunteers. *Br J Anaesth*. 1997 May;78(5):507-14. doi: 10.1093/bja/78.5.507

92. Lee S, Kim MK, Ahn E, Jung Y. Comparison of general and regional anesthesia on short-term complications in patients undergoing total knee arthroplasty: A retrospective study using national health insurance service-national sample cohort. *Medicine (Baltimore)*. 2023 Feb 22;102(8):e33032. doi: 10.1097/MD.00000000000033032. PMID: 36827051.
93. Scholten R, Leijtens B, Hannink G, Kamphuis ET, Somford MP, van Susante JLC. General anesthesia might be associated with early periprosthetic joint infection: an observational study of 3,909 arthroplasties. *Acta Orthop*. 2019 Dec;90(6):554-558. doi: 10.1080/17453674.2019.1644069. Epub 2019 Jul 24. PMID: 31339401; PMCID: PMC6844397.
94. Park YB, Chae WS, Park SH, Yu JS, Lee SG, Yim SJ. Comparison of Short-Term Complications of General and Spinal Anesthesia for Primary Unilateral Total Knee Arthroplasty. *Knee Surg Relat Res*. 2017 Jun 1;29(2):96-103. doi: 10.5792/ksrr.16.009. PMID: 28545173; PMCID: PMC5450584.
95. Pugely AJ, Martin CT, Gao Y, Mendoza-Lattes S, Callaghan JJ. Differences in short-term complications between spinal and general anesthesia for primary total knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am*. 2013 Feb 6;95(3):193-9. doi: 10.2106/JBJS.K.01682. PMID: 23269359.
96. Paziuk TM, Luzzi AJ, Fleischman AN, Goswami K, Schwenk ES, Levicoff EA, Parvizi J. General vs Spinal Anesthesia for Total Joint Arthroplasty: A Single-Institution Observational Review. *J Arthroplasty*. 2020 Apr;35(4):955-959. doi: 10.1016/j.arth.2019.11.019. Epub 2019 Nov 27. PMID: 31983564.
97. Berstock JR, Beswick AD, López-López JA, Whitehouse MR, Blom AW. Mortality After Total Knee Arthroplasty: A Systematic Review of Incidence, Temporal Trends, and Risk Factors. *J Bone Joint Surg Am*. 2018 Jun 20;100(12):1064-1070. doi: 10.2106/JBJS.17.00249. PMID: 29916935.
98. Greimel F, Maderbacher G, Baier C, Keshmiri A, Schwarz T, Zeman F, Meissner W, Grifka J, Benditz A. Multicenter cohort-study of 15326 cases analyzing patient satisfaction and perioperative pain management: general,

regional and combination anesthesia in knee arthroplasty. *Sci Rep.* 2018 Feb 27;8(1):3723. doi: 10.1038/s41598-018-22146-7. PMID: 29487361; PMCID: PMC58

## СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Semenko, N., Frank, M., Kuchyn, I., Bielka, K., Spitsyn, V., Parii, V., & Lykhodii, V. (2023). SAFETY OF REGIONAL ANESTHESIA IN UKRAINE SURVEY: ARE HOSPITALS READY FOR THE LOCAL ANESTHETIC SYSTEMIC TOXICITY (LAST)? *Medical Science of Ukraine (MSU)*, 19(2), 3-9.  
<https://doi.org/10.32345/2664-4738.2.2023.01>
2. Bielka, K., Kuchyn, I., Frank, M., Sirenko, I., Kashchii, U., Yurovich, A., Fomina, H., Lisnyy, I., & Semenko, N. (2023). WHO Surgical Safety Checklist and Anesthesia Equipment Checklist efficacy in war-affected low-resource settings: a prospective two-arm multicenter study. *Anaesthesiology intensive therapy*, 55(4), 291–296.  
<https://doi.org/10.5114/ait.2023.132531> Q2
3. Semenko N, Kuchyn I, Frank M, Bielka K, Milokhov D, Korshun O. Sevoflurane reduces the cardiac toxicity of bupivacaine compared with propofol in rabbits: an experimental study using early electrocardiographic detection and measurement of toxic plasma concentration. *Anaesthesiology Intensive Therapy*. 2024;56(4):224-230.  
[doi:10.5114/ait.2024.145167](https://doi.org/10.5114/ait.2024.145167) Q2
4. Bielka, K. Y., Kuchyn, Y. L., & Semenko, N. M. (2023). Safety standards in anaesthesiology and during regional anesthesia: implementation in Ukraine. *Zaporozhye Medical Journal*, 25(6), 557–562.  
<https://doi.org/10.14739/2310-1210.2023.6.275354>
5. Semenko, N., Kuchyn, I., Bielka, K., & Frank, M. (2024). Comparison of the regional and general anesthesia as a risk factor of perioperative arrhythmia: a two-group observational study. *EMERGENCY MEDICINE*, 20(7), 632–637.  
<https://doi.org/10.22141/2224-0586.20.7.2024.1783> Q4

**Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дослідження:**

1. «The safety of the regional anesthesia in hospitals of Ukraine». E-Poster presentation session Euroanaesthesia 2022, Jun 06 2022, Milan, Italy
2. «Comparison of the regional and general anesthesia as a risk factor of perioperative arrhythmia». Session 1. Presentation, March 22 2024, Lublin, Poland.
3. «Comparison of the plasma concentration of bupivacaine during LAST under the general anesthesia based on sevoflurane or propofol: experimental study». E-Poster presentation session Euroanaesthesia 2024, May 25 2022, Munich, Germany.