



Спорные вопросы системной токсичности местных анестетиков

В. В. УНЖАКОВ¹, Е. С. НЕТЕСИН², В. И. ГОРБАЧЕВ²¹ФГБОУ ДПО «Институт повышения квалификации специалистов здравоохранения» МЗ РФ Хабаровского края, г. Хабаровск, РФ²Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» МЗ РФ, г. Иркутск, РФ

РЕЗЮМЕ

Цель обзора: оценить обоснованность использования термина «системная токсичность местных анестетиков» и дать правовую оценку применения понятия «липидная реанимация». Выполнен обзор нормативных документов и специальной литературы, касающихся вопросов токсичности местных анестетиков. Представлена классификация нежелательных лекарственных реакций, предложенная экспертами Всемирной организации здравоохранения. Обсуждены правовые аспекты использования понятия так называемой липидной реанимации. Результаты анализа свидетельствуют о целесообразности замены во всех официальных документах термина «системная токсичность» местных анестетиков определением «побочное действие лекарственного препарата» («побочные эффекты»). Использование в клинической практике понятия «липидная реанимация» не обеспечено нормативными документами.

Ключевые слова: системная токсичность местных анестетиков, лидокаин, липидная реанимация

Для цитирования: Унжаков В. В., Нетесин Е. С., Горбачев В. И. Спорные вопросы системной токсичности местных анестетиков // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2020. – Т. 17, № 1. – С. 46-51. DOI: 10.21292/2078-5658-2020-17-1-46-51

Disputed issues of systemic toxicity of local anesthetics

V. V. UNZHAKOV¹, E. S. NETESIN², V. I. GORBACHEV²¹Postgraduate Institute for Public Health Workers, Khabarovsk, Russia²Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch of Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Irkutsk, Russia

ABSTRACT

Objective: assessment of the “systemic toxicity of local anesthetics,” term validity, and a legal appraisal of the term “lipid resuscitation.” Regulatory documents and specialized literature devoted to the terminology of toxicity of local anesthetics were reviewed and analyzed. The article presents the classification of the adverse events proposed by World Health Organization experts. The legal issues related to the so-called “lipid resuscitation” are discussed. It seems appropriate to replace the term “systemic toxicity” of local anesthetics in all official documents with the term “side effect of the drug” or “side effects.” The use of the “lipid resuscitation” term in clinical practice is not supported by regulatory documents.

Keywords: systemic toxicity of local anesthetics, lidocaine, lipid resuscitation

For citations: Unzhakov V.V., Netesin E.S., Gorbachev V.I. Disputed issues of systemic toxicity of local anesthetics. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2020, Vol. 17, no. 1, P. 46-51. (In Russ.) DOI: 10.21292/2078-5658-2020-17-1-46-51

В клинической практике системная токсичность местных анестетиков (МА) является достаточно распространенным явлением, с которым сталкиваются не только анестезиологи-реаниматологи, но и врачи других специальностей.

Появление кокаина в качестве первого МА в конце XIX в. вскоре стало сопровождаться сообщениями о его системной токсичности. Симптомы токсичности часто описывались как судороги или дыхательная недостаточность, но в некоторых случаях также учитывались побочные эффекты со стороны сердца. Часто смертельная местная анестезирующая системная токсичность (LAST – Local Anesthetic Systemic Toxicity) лечилась кофеином, аммиаком или даже подкожным введением эфира. Разработка прокаина в 1904 г. не решила проблему системной токсичности, и Комитет по изучению токсического действия МА опубликовал отчет о 43 смертельных случаях, связанных с использованием МА. Выявление способствующих факторов, акцент на профилактику и почти полное исключение кокаина из клинической практики помогли снизить заболеваемость LAST [19].

По данным базы PubMed, первое сообщение о системной токсичности МА связано с работой J. Adriani et al. (1959) «Influence of absorption on systemic toxicity of local anesthetic agents» [12].

В этой же базе данных до настоящего времени представлено более 900 статей по проблеме системной токсичности МА. Одна из последних публикаций – М. L. Gitman et al. «Local Anesthetic Systemic Toxicity: A Narrative Literature Review and Clinical Update on Prevention, Diagnosis, and Management» – внесена в сентябре 2019 г. [15].

Согласно данным литературы, частота развития различных системных токсических реакций МА составляет: при эпидуральной анестезии 4:10 000, при блокаде периферических нервов и сплетений 7,5–20:10 000 [4, 13, 20].

Актуальность данной проблемы не ограничивается распространенностью и частотой возникновения системной токсичности МА. Согласно статистике судебных исков к анестезиологам США за 21 год (1980–2000), главной причиной смертей или повреждений головного мозга (7 из 19) была интоксикация МА [17].

Во время проведения в Финляндии форума «Euroanaesthesia-2010» Европейский совет по анестезиологии (European Board of Anaesthesiology) в сотрудничестве с Европейским обществом анестезиологии (European Society of Anaesthesiology) приняли Хельсинкскую декларацию по безопасности пациентов в анестезиологии, которая впоследствии была одобрена Всемирной организацией

здравоохранения (World Health Organization), Всемирной федерацией обществ анестезиологов (World Federation of Societies of Anaesthesiologists) и Федерацией пациентов Европы (European Patients Federation). Хельсинкская декларация предполагает, что «все учреждения должны иметь протоколы и средства, необходимые в ситуации системной токсичности местных анестетиков...» [18]. На основе декларации в каждой стране должны быть разработаны свои протоколы липидной реанимации.

С учетом вышеизложенного первые клинические рекомендации «Интенсивная терапия при системной токсичности местными анестетиками» были утверждены Федерацией анестезиологов-реаниматологов (ФАР) в 2015 г., а обновленное второе издание – 30 марта 2018 г. (доступно по адресу: <http://www.far.org.ru/recomendation>). Также в 2018 г. данный проект утвержден Министерством здравоохранения РФ, но уже в виде Методических рекомендаций и с иным названием – «Системная токсичность местных анестетиков» (<https://democenter.nitrosbase.com/clinrecalg5>).

При внимательном рассмотрении данных клинических рекомендаций возникли некоторые вопросы терминологического и юридического плана.

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

Основная масса имеющихся определений *токсичности* по своей сути схожа с приведенным определением и подчеркивает неблагоприятное воздействие МА на организм в связи с их высокой концентрацией.

Необходимо помнить, что термин «токсичность» имеет и второе значение. *Токсичность* (от греч. *toxikon* – яд), способность вещества вызывать нарушения физиологических функций организма, в результате чего возникают симптомы интоксикаций (заболевания), а при тяжелых поражениях – его гибель. Степень токсичности вещества характеризуется величиной токсической дозы – количеством вещества (отнесенным, как правило, к единице массы тела животного или человека), вызывающим определенный токсический эффект. Следовательно, чем меньше токсическая доза, тем выше токсичность вещества. Различают среднесмертельные дозы (сокращенно LD_{50} , или LD_{50}), абсолютно смертельные (LD_{90-100} , LD_{90-100}), минимально смертельные (LD_{0-10} , LD_{0-10}), среднеэффективные (ED_{50}) – вызывающие определенные токсические эффекты [6].

Какова же токсическая доза МА? Посмотрим на примере лидокаина. В клинических рекомендациях ФАР приводится известная «лестница проявления» системной токсичности МА [5].

Данные изменения напрямую зависят от концентрации анестетика в плазме крови. При увеличении концентрации лидокаина в плазме от 5 до 25 мкг/мл наблюдается последовательная симптоматика от мышечных подергиваний, нарушения зрения, головокружения, онемения языка (5 мкг/мл) до судорог (10 мкг/мл), развития комы (15 мкг/мл), остановки дыхания (20 мкг/мл) и сердечно-сосудистого коллапса (25 мкг/мл) [6].

Сколько же надо ввести 2%-ного раствора лидокаина, чтобы достичь таких концентраций? Выполним перерасчет на объем циркулирующей крови, составляющий примерно 5 л. Простой расчет показывает, что для достижения концентрации лидокаина в крови, вызывающей появление субъективных жалоб пациента (3–6 мкг/мл), необходимо ввести внутривенно 1,5–3,0 мг лидокаина, что соответствует 0,75–1,5 мл 2%-ного раствора. Для появления судорог и утраты сознания (8–12 мкг/мл) достаточно 2,0–3,0 мл 2%-ного раствора лидокаина (40–60 мг), для остановки дыхания (20 мкг/мл) – 5,0 мл 2%-ного раствора лидокаина (100 мг) и остановки сердца (25 мкг/мл) – 6,5 мл 2%-ного раствора лидокаина (130 мг). Таким образом, банальная местная анестезия раствором лидокаина, осуществляемая при проведении медицинских вмешательств, уже способна вызвать развитие нежелательных токсических проявлений в виде измененной системной реакции.

Основопологающим документом, в соответствии с которым осуществляется использование медицинских препаратов, является официальная инструкция, с которой можно ознакомиться на сайте Государственного реестра лекарственных средств по адресу: <https://grls.rosminzdrav.ru/>. Согласно представленным там данным, в РФ зарегистрирован 31 производитель (отечественные и зарубежные) лекарственного препарата МНН «Лидокаин», которые используют два различных варианта утвержденных «Инструкций по применению лекарственного препарата для медицинского применения Лидокаин». Данные инструкции, безусловно, имеют много общего, но принципиально отличаются максимальной разовой дозировкой. Так, в инструкции ЛС-00155-110212 указывается: «Для инфильтрационной анестезии: внутривенно, подкожно. Применяют раствор лидокаина 5 мг/мл (максимальная доза 300 мг).

Проводниковая анестезия: в стоматологии – перинеурально, от 1 до 5 мл раствора лидокаина 20 мг/мл, общая доза до 100 мг; при блокаде нервных сплетений – перинеурально, от 5 до 10 мл раствора лидокаина 20 мг/мл (общая доза до 200 мг).

Спинальная анестезия: субарахноидально, от 3 до 4 мл раствора лидокаина 20 мг/мл (общая доза 60–80 мг).

Эпидуральная анестезия: эпидурально от 10 до 15 мл раствора лидокаина 20 мг/мл (максимальная общая доза до 300 мг) или от 1 до 2 мл раствора анестетика на каждый сегмент спинного мозга, который необходимо блокировать.

Максимальная доза для взрослых 4,5 мг/кг, но не более 400 мг.

Рекомендуемые дозы для детей при нервно-мышечной блокаде – до 5 мг/кг 0,25–1% (2,5–10 мг/мл) раствора. Максимальная доза для детей – 5 мг/кг».

В то же время действует и другая инструкция ЛС-001555-290519, согласно которой «Максимальная доза для взрослых – не более 4,5 мг/кг, **рекомендуется не превышать дозу 300 мг**; для внутривенной регионарной анестезии – не более 4 мг/кг. Повторное введение в течение 24 ч не рекомендуется. Не рекомендуется применять непрерывное введение анестетика с помощью катетера; введение максимальной дозы не должно повторяться чаще чем через 90 мин».

Таким образом, вопрос о максимальной допустимой разовой дозе лидокаина остается дискуссионным.

Определенный практический интерес представляет экспериментальное исследование Б. А. Бгуашевой (2009), по которому токсичность (LD_{50}) 2%-ного раствора лидокаина при п/к введении составляет 256 мг/кг (!), что существенно превышает рекомендуемые клинические дозировки [1].

Таким образом, приведенные дозы анестетика в клинических рекомендациях по своей сути не являются токсичными, так как соответствуют рекомендуемым инструкцией дозам, но, тем не менее, они могут вызвать «измененную системную реакцию». Возникает вопрос, как обозначить эту реакцию? В связи с этим необходимо обратиться к классификации нежелательных лекарственных реакций, предложенной экспертами Всемирной организации здравоохранения [14].

Нежелательные эффекты лекарственных средств – любые вредные эффекты, возникающие при применении лекарственных препаратов.

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

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

Побочное действие лекарств, побочный эффект – любое непреднамеренное действие лекарственного средства (выходящее за рамки рассчитанного терапевтического), обусловленное его фармакологическими свойствами, наблюдаемое при использовании лекарства в рекомендуемых дозах.

Основные элементы этого определения – фармакологическая природа эффекта, его непреднамеренность и не результат передозировки.

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

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

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

Передозировка: токсичность.

Токсические эффекты лекарственного средства напрямую связаны с его общей или местной концентрацией. Обычно такие эффекты предсказуемы, исходят из результатов исследований на животных и при превышении пороговой концентрации могут развиваться у любого пациента. Каждому лекарственному средству присущи свои токсические эффекты [2].

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

Следующим существенным юридическим аспектом, связанным с развитием нежелательных лекарственных реакций на МА, является использование липидной реанимации.

В проекте клинических рекомендаций ФАР «Интенсивная терапия при системной токсичности местными анестетиками» (2018) и в методических рекомендациях «Системная токсичность местных анестетиков» (2018) указано, что развитие системной токсичности МА может быстро приводить к тяжелой брадикардии и гипотензии, вплоть до оста-

новки кровообращения, и поэтому рекомендации по интенсивной терапии при токсичности МА входят в перечень обязательных протоколов Хельсинкской декларации по безопасности пациентов в анестезиологии для всех учреждений, где проводят анестезии. Подобные протоколы и рекомендации уже разработаны в Европе и Америке (Neal J. N. et al., 2010, 2012) (Guidelines for the Management of Severe Local Anaesthetic Toxicity, 2010) [7, 8].

В последних рекомендациях Европейского совета по реанимации (2015) ни слова не упоминается о токсичности МА и, естественно, о применении липидной эмульсии при развитии системной токсичности МА [9]. В самих же клинических рекомендациях ФАР делаются ссылки на ряд протоколов интенсивной терапии системной токсичности МА, таких как протокол Ассоциации анестезиологов Великобритании и Ирландии [16], в которых предлагается схема интенсивной терапии при системной токсичности МА 20%-ной жировой эмульсией. Согласно данным рекомендациям при остановке сердечной деятельности внутривенно вводится болюс 20%-ной липидной эмульсии в дозе 1,5 мл/кг в течение 1 мин (≈ 100 мл), далее продолжается непрерывная инфузия липидной эмульсии в дозе 0,25 мл/кг в 1 мин (≈ 20 мл/мин). При восстановлении сердечной деятельности необходимо продолжить непрерывную внутривенную инфузию липидной эмульсии до полной стабилизации гемодинамики и в течение 10 мин после достижения стабильности кровообращения. При отсутствии сердечной деятельности – повторить начальный болюс по 100 мл внутривенно дважды с интервалом в 5 мин и удвоить скорость инфузии до 0,5 мл/кг в 1 мин, если артериальное давление остается низким или не определяется, до максимальной дозировки 10 мл/кг.

Следует оценить и правомочность назначения липидной эмульсии (липидной реанимации) соответственно нормативно-правовым актам РФ.

Согласно Федеральному закону от 25 декабря 2018 г. № 489-ФЗ «О внесении изменений в статью 40 Федерального закона «Об обязательном медицинском страховании в Российской Федерации» и Федеральному закону «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» все имеющиеся на сегодняшний день клинические рекомендации с 01.01.2019 г. становятся обязательными к применению [11].

В статье 37 «Организация оказания медицинской помощи» п. 14 указано, что «стандарт медицинской помощи разрабатывается на **основе клинических рекомендаций**, одобренных и утвержденных в соответствии с настоящей статьей, в порядке, установленном уполномоченным федеральным органом исполнительной власти, и включает усредненные показатели частоты предоставления и кратности применения... 2) зарегистрированных на территории Российской Федерации лекарственных препаратов (с указанием средних доз) в **соответствии с инструкцией** по применению лекарственного

препарата и фармакотерапевтической группой по анатомо-терапевтическо-химической классификации, рекомендованной Всемирной организацией здравоохранения». Таким образом, согласно требованиям данного Федерального закона, назначение лекарственных средств должно осуществляться в соответствии с утвержденной Инструкцией по применению лекарственных препаратов.

Согласно инструкции по применению лекарственного препарата для медицинского применения Липофундин МСТ/ЛСТ 20% (П № 012674/01–230412) показаний для его применения всего два:

«- источник энергии, включающий легко утилизируемый липидный компонент (среднецепочечные триглицериды);

- обеспечение организма незаменимыми жирными кислотами в составе парентерального питания».

Кроме того, в инструкции предусмотрена и максимальная скорость инфузии, которая должна составлять «до 0,15 г липидов/кг массы тела/ч, что составляет до 0,75 мл/кг массы тела/ч».

Таким образом, в инструкции по использованию липидной эмульсии отсутствуют такие показания, как системная токсичность или побочные эффекты МА, а предлагаемая в клинических рекомендациях ФАР скорость введения явно превышает указанную в инструкции.

Как уже упоминалось выше, проект клинических рекомендаций ФАР «Интенсивная терапия при системной токсичности местными анестетиками» размещен на сайте Министерства здравоохранения РФ (2018) в виде Методических рекомендаций «Системная токсичность местных анестетиков». Естественно, возникает вопрос, а является ли этот документ нормативно-правовым актом и обязательен ли он к исполнению на территории РФ [3, 10]?

Согласно Постановлению Правительства РФ от 13 августа 1997 г. № 1009 «Об утверждении Правил подготовки нормативных правовых актов федеральных органов исполнительной власти и их государственной регистрации» нормативно-правовыми актами признаются документы, зарегистрированные в Министерстве юстиции РФ [7]. Методические рекомендации «Системная токсичность местных анестетиков» такой регистрации в Министерстве юстиции РФ не прошли, следовательно, не относятся к нормативно-правовым актам.

Заключение

Представляется целесообразным термин «системная токсичность» МА во всех официальных документах заменить определением «побочное действие лекарственного препарата» («побочные эффекты») как более достоверно отражающим суть имеющейся проблемы. Имеет место парадоксальная ситуация, когда, с одной стороны, применение липидных эмульсий при измененной системной реакции МА клинически обосновано и широко используется во всем мире, а с другой – применение

липидных эмульсий для этих целей является необоснованным и противозаконным в РФ. С большим сожалением следует признать, что в настоящее время отсутствуют нормативно-правовые акты

интенсивной терапии при измененной системной реакции МА и любые благие начинания в виде липидной реанимации могут быть чреваты юридическими последствиями.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.

Conflict of Interests. The authors state that they have no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА

REFERENCES

1. Бгуашева Б. А. Острая токсичность и активность производных индола SBT-151 и SBT-818 при анестезии седалищного нерва // Успехи современного естествознания. – Пенза. – 2009. – № 7 – С. 40–43.
2. Зиганшина Л. Е. Решетникова И. Д. Фассахов Р. С. и др. Нежелательные лекарственные реакции: Методические рекомендации для врачей. – Казань, 2005. – 37с.
3. Интенсивная терапия при системной токсичности местными анестетиками // Клинические рекомендации. Утверждены Президиумом Общероссийской общественной организации «Федерация анестезиологов и реаниматологов» 30 марта 2018 г. [Электронный ресурс] // URL: <http://www.far.org.ru/recomendation> (дата обращения 11.11.2019 г.).
4. Коломаченко В. И., Фесенко В. С. Двадцать лет «серебряной пули» против интоксикации местными анестетиками // Медицина неотложных состояний – 2019. – Т. 99, № 4. – С. 19–29.
5. Малрой М. Местная анестезия. Практическое руководство. М.: Бином. Лаборатория знаний. – 2005. – 301с.
6. Медицинская токсикология: Национальное руководство / Под ред. Лужникова Е. А. – М.: ГОЭТАР-Медиа, 2012. – 923 с.
7. Постановление Правительства РФ от 13 августа 1997 г. № 1009 «Об утверждении правил подготовки нормативных правовых актов федеральных органов исполнительной власти и их государственной регистрации».
8. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 14 января 2019 г. № 4н «Об утверждении порядка назначения лекарственных препаратов, форм рецептурных бланков на лекарственные препараты, порядка оформления указанных бланков, их учета и хранения».
9. Рекомендации Европейского совета по сердечно-легочной реанимации, 2015. [Электронный ресурс] // URL: <https://3561f811-3ffd-43b6a2ad995b2f78d2e6.filesusr.com/ugd/359dbdb12e6d05f1d426291da53bf967e4ab0.pdf> (дата обращения 11.12.2019 г.).
10. Системная токсичность местных анестетиков. Методические рекомендации. Утверждены МЗ РФ 2018. [Электронный ресурс] // URL: <http://cr.rosminzdrav.ru/#/manuals/adults> (дата обращения 11.11.2019 г.).
11. Федеральный закон от 25 декабря 2018 г. № 489-ФЗ «О внесении изменений в статью 40 Федерального закона «Об обязательном медицинском страховании в Российской Федерации» и Федеральный закон «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации».
12. Adriani J., Campbell D., Yarberry H. Influence of absorption on systemic toxicity of local anesthetic agents // *Anesthesia & Analgesia* – 1959. – Vol. 38, № 5. – P. 370–377.
13. Dillane D., Finucane B. T. Local Anesthetic systemic toxicity // *Canad. J. Anesth.* – 2010. – Vol. 57, № 4. – P. 368–380.
14. Edwards I. R., Aronson J. K. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management // *Lancet* – 2000. – Vol. 356, № 9237. – P. 1255–1259.
15. Gitman M. L., Fettiplace M. R., Weinberg G. L. et al. Local anesthetic systemic toxicity: A narrative literature review and clinical update on prevention, diagnosis, and management // *Plast. Reconstr. Surg.* – 2019 – Vol. 144, № 3. – P. 783–795.
16. Guidelines for the management of severe local anaesthetic toxicity. The association of anaesthetists of Great Britain & Ireland. Available at: [Электронный ресурс] // URL: http://aagbi.org/sites/default/files/la_toxicity_2010_0.pdf. (дата обращения 11.12.2019 г.).
17. Lee L. A., Posner K. L., Cheney F. W. et al. Complications associated with eye blocks and peripheral nerve blocks: an American society of anesthesiologists closed claims analysis // *Region. Anesth. Pain Med.* – 2008. – Vol. 33, № 5. – P. 416–422.
1. Bguasheva B.A. Acute toxicity and activity of indole derivatives SBT-151 and SBT-818 during sciatic nerve anesthesia. *Uspekhi Sovremennogo Estestvoznaniya, Penza*, 2009, no. 7, pp. 40-43. (In Russ.)
2. Ziganshina L.E., Reshetnikova I.D., Fassakhov R.S. et al. *Nezhelatelnye reaksii: metod. rekomendatsii dlya vrachey*. [Adverse events: doctors' guidelines]. Kazan, 2005, 37 p.
3. *Intensivnaya terapiya pri sistemnoy toksichnosti mestnymi anestetikami. Klinicheskie rekomendatsii*. [Intensive care for systemic toxicity with local anesthetics. Guidelines]. Approved by Presidium of Association of Anesthesiologists and Reanimatologists as of March 30, 2018 (Epub.). Available: <http://www.far.org.ru/recomendation> (Accessed 11.11.2019).
4. Kolomachenko V.I., Fesenko V.S. The twentieth anniversary of the silver bullet against the intoxication with local anesthetics. *Meditcina Neotlozhnykh Sostoyaniy*, 2019, vol. 99, no. 4, pp. 19-29. (In Russ.)
5. M. Mulroy. *Mestnaya anesteziya. Prakticheskoe rukovodstvo*. (Russ. Ed.: Michael F. Mulroy. A practical approach to regional anesthesia). Moscow, Binom. Laboratoriya Znaniy Publ., 2005, 301 p.
6. *Meditinskaya toksikologiya: Natsionalnoe rukovodstvo*. [Medical toxicology: national guidelines]. Luzhnikov E.A., Moscow, GEOTAR-Media Publ., 2012, 923 p.
7. Edict no. 1009 by the RF Government as of August 13, 1997 On Approval of Rules for Preparation of Regulatory Legal Documents of Federal Executive Bodies and Their State Registration. (In Russ.)
8. Edict no. 4n by the Russian Ministry of Health as of January 14, 2019 On Approval of the Prescription Procedure for Drugs, Prescription Forms, Procedure for Prescription Forms Filling, Their Registration and Filing. (In Russ.)
9. *Rekomendatsii po provedeniyu reanimatsionnykh meropriyatiy Evropeyskogo soveta po reanimatsii*. (Russ. Ed.: The European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2015). (Epub.), Available: <https://3561f811-3ffd-43b6a2ad995b2f78d2e6.filesusr.com/ugd/359dbdb12e6d05f1d426291da53bf967e4ab0.pdf> (Accessed 11.12.2019).
10. *Sistemnaya toksichnost mestnykh anestetikov. Metodicheskie rekomendatsii*. [Systemic toxicity of local anesthetics. Guidelines]. Approved by the RF MoH, 2018, (Epub.), Available: <http://cr.rosminzdrav.ru/#/manuals/adults> (Accessed 11.11.2019).
11. Federal Law no. 489-FZ as of December 25, 2018 On Amendment of Chapter 40 of Federal Law on Mandatory Medical Insurance in the Russian Federation and On Basics of Health Care for Citizens of the Russian Federation. (In Russ.)
12. Adriani J., Campbell D., Yarberry H. Influence of absorption on systemic toxicity of local anesthetic agents. *Anesthesia & Analgesia*, 1959, vol. 38, no. 5, pp. 370-377.
13. Dillane D., Finucane B.T. Local Anesthetic systemic toxicity. *Canad. J. Anesth.*, 2010, vol. 57, no. 4, pp. 368-380.
14. Edwards I.R., Aronson J.K. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. *Lancet*, 2000, vol. 356, no. 9237, pp. 1255-1259.
15. Gitman M.L., Fettiplace M.R., Weinberg G.L. et al. Local anesthetic systemic toxicity: A narrative literature review and clinical update on prevention, diagnosis, and management. *Plast. Reconstr. Surg.*, 2019, vol. 144, no. 3, pp. 783-795.
16. Guidelines for the management of severe local anaesthetic toxicity. The association of anaesthetists of Great Britain & Ireland. Available at: (Epub.), Available: http://aagbi.org/sites/default/files/la_toxicity_2010_0.pdf. (Accessed 11.12.2019).
17. Lee L.A., Posner K.L., Cheney F.W. et al. Complications associated with eye blocks and peripheral nerve blocks: an American society of anesthesiologists closed claims analysis. *Region. Anesth. Pain Med.*, 2008, vol. 33, no. 5, pp. 416-422.

18. Mellin-Olsen J., Staender S., Whitaker D. K. et al. The Helsinki declaration on patient safety in anaesthesiology // Eur. J. Anaesthesiol. – 2010. – Vol. 27, № 7. – P. 592–597.
19. Wadlund D. L. Local anesthetic systemic toxicity // AORN journal. – 2017. – Vol. 106, № 5. – P. 367–377.
20. Wolfe R. C., Spillars A. Local anesthetic systemic toxicity: reviewing updates from the American society of regional anesthesia and pain medicine practice advisory // J. Perianesth. Nurs. – 2018. – Vol. 33, № 6. – P. 1000–1005.
18. Mellin-Olsen J., Staender S., Whitaker D.K. et al. The Helsinki declaration on patient safety in anaesthesiology. *Eur. J. Anaesthesiol.*, 2010, vol. 27, no. 7, pp. 592-597.
19. Wadlund D.L. Local anesthetic systemic toxicity. *AORN Journal*, 2017, vol. 106, no. 5, pp. 367-377.
20. Wolfe R.C., Spillars A. Local anesthetic systemic toxicity: reviewing updates from the American society of regional anesthesia and pain medicine practice advisory. *J. Perianesth. Nurs.*, 2018, vol. 33, no. 6, pp. 1000-1005.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Унжаков Виталий Владимирович

КГБОУ ДПО «Институт повышения квалификации специалистов здравоохранения» МЗ Хабаровского края, доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии. 680009, г. Хабаровск, ул. Краснодарская, д. 9.

E-mail: unzhakov7456@gmail.com (для корреспонденции)

ИГМАПО – филиал ФГБОУ ДПО «РМАНПО» МЗ РФ, 664049, г. Иркутск, мкр. Юбилейный, д. 100.

Нетесин Евгений Станиславович

кандидат медицинских наук, доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии.

E-mail: jeinnet@mail.ru

Горбачев Владимир Ильич

доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии.

E-mail: gobachev_vi@iokb.ru

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Vitaly V. Unzhakov

Postgraduate Institute for Public Health Workers, Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Head of Anesthesiology and Intensive Care Department. 9, Krasnodarskaya St., Khabarovsk, 680009

Email: unzhakov7456@gmail.com (for correspondence)

Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education - Branch of Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, 100, Yubileyny R.D., Irkutsk, 664049

Evgeniy S. Netesin

Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of Anesthesiology and Intensive Care Department.

Email: jeinnet@mail.ru

Vladimir I. Gorbachev

Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of Anesthesiology and Intensive Care Department. Email: gobachev_vi@iokb.ru