



Метгемоглобинемия, связанная с приемом белластезина, у пациентки с альвеококкозом

А. А. АРТАМОНОВА, А. М. ФОМИН

Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского, Москва, РФ

РЕЗЮМЕ

Представленное клиническое наблюдение и анализ данных литературы обращают внимание на возможность развития метгемоглобинемии вследствие применения препарата бензокаин, входящего в состав препарата белластезин для лечения гастроэнтерологических заболеваний. Данный препарат часто принимается пациентами самостоятельно и бесконтрольно, без учета имеющейся сопутствующей патологии. Клиническое наблюдение акцентирует внимание на необходимости оценки у таких пациентов всех показателей оксиметрии, включая уровень метгемоглобина, если у них развиваются цианоз и дыхательная недостаточность.

Ключевые слова: метгемоглобинемия, белластезин, бензокаин

Для цитирования: Артамонова А. А., Фомин А. М. Метгемоглобинемия, связанная с приемом белластезина, у пациентки с альвеококкозом // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2022. – Т. 19, № 4. – С. 103-106. DOI: 10.21292/2078-5658-2022-19-4-103-106

Bellastesin-Associated Methemoglobinemia in a Patient with Liver Alveococcosis

A. A. ARTAMONOVA, A. M. FOMIN

M. F. Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow, Russia

ABSTRACT

The presented clinical observation and analysis of the literature data draws an attention on the possibility of developing a life-threatening condition such as methemoglobinemia due to the use of the benzocaine preparation. The latter is part of the preparation bellastesin for the treatment of gastroenterological diseases. This drug is often taken by patients at their own at discretion and with no proper control and consideration of existing co-morbidities. In addition, one needs to pay attention on the indicators of oximetry, including the level of methemoglobin, when diagnosing diseases accompanied by cyanosis and respiratory insufficiency.

Key words: methemoglobinemia, bellastesin, benzocaine

For citations: Artamonova A. A., Fomin A. M. Bellastesin-associated methemoglobinemia in a patient with liver alveococcosis. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2022, Vol. 19, no. 4, P. 103-106. (In Russ.) DOI: 10.21292/2078-5658-2022-19-4-103-106

Для корреспонденции:

Артамонова Александра Анатольевна
E-mail: aartamonova@yandex.ru

Correspondence:

Aleksandra A. Artamonova
Email: aartamonova@yandex.ru

Метгемоглобинемия – клинико-лабораторный синдром, характеризующийся стойким повышением уровня окисленного железа (Fe^{3+}) в крови с развитием центрального цианоза и гипоксии различной степени тяжести, рефрактерных к оксигенотерапии. В отличие от восстановленной формы железа (Fe^{2+}) метгемоглобин (Fe^{3+}) стойко связывается с кислородом в легких и не способен высвобождать кислород в тканях, что способствует развитию тканевой гипоксии. Являясь одной из физиологических форм гемоглобина у здоровых лиц, уровень метгемоглобина не превышает 1–2% от общего количества гемоглобина [10]. Метгемоглобинемия может быть обусловлена различной врожденной патологией, такой как врожденная метгемоглобинемия, гемоглобинопатия М, дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы и аутосомно-рецессивный дефицит цитохром-*b5*-редуктазы [4].

Большинство случаев развития метгемоглобинемии связано с воздействием лекарственных средств и других токсических агентов. Попадание небольшого количества токсических агентов, являющихся метгемоглобинообразователями, на фоне имеющейся врожденной метгемоглобинемии может привести к превышению функциональных возможностей организма с развитием гипоксии. Степень выраженности симптомов зависит от количества метгемоглобина в

крови, скорости развития и компенсаторных способностей сердечно-сосудистой, дыхательной систем и гемопоэза в процессе адаптации к гипоксии [1].

В отечественных и зарубежных публикациях случаи развития метгемоглобинемии на фоне приема белластезина представлены достаточно редко. В связи с этим мы приводим следующее клиническое наблюдение.

Клиническое наблюдение

Пациентка П. находилась на лечении по поводу основного заболевания – альвеококкоза печени. При эзофагостродуоденоскопии у пациентки выявлены: язва луковицы двенадцатиперстной кишки, эрозивный гастрит, хронический рефлюкс-эзофагит, недостаточность кардии, косвенные эндоскопические признаки хронического панкреатита. Для лечения установленной патологии был назначен белластезин в терапевтической дозе: одна таблетка три раза в сутки. Таблетка белластезина содержит 300 мг бензокаина и 15 мг экстракта красавки.

На 2-е сут после приема белластезина у пациентки появилась одышка, которая прогрессировала с каждым часом. В связи с нарастающей дыхательной недостаточностью осмотрена врачом – анестезиологом-реаниматологом.

При физикальном осмотре обращали на себя внимание цианоз губ, бледность кожного покрова. Пациентка в сознании, беспокойна, жаловалась на чувство нехватки воздуха, общую слабость. Дыхание самостоятельное, одышка с частотой дыхательных движений 23–24 в мин. Аускультативно дыхание везикулярное, проводится во все отделы, хрипы не выслушиваются. Сатурация 79–80%. Гемодинамика была стабильной, артериальное давление 126/84 мм рт. ст. Тоны сердца приглушены, ритмичны, тахикардия с частотой пульса 109 уд/мин. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Диурез адекватный. В связи с дыхательной недостаточностью пациентка была экстренно переведена в отделение реанимации и интенсивной терапии. Был проведен диагностический поиск причин гипоксии. При ЭКГ-исследовании и эхокардиографии данных за острую коронарную патологию не получено. На рентгенограмме органов грудной клетки легочные поля прозрачные, данных за гидро- и пневмоторакс нет. После физикального осмотра, снятия ЭКГ, обзорной рентгенограммы грудной клетки, проведения эхокардиографии были исключены инфаркт миокарда, тромбоэмболия легочной артерии, обструкция дыхательных путей. При проведении дуплексного сканирования вен нижних конечностей тромбозов не выявлено.

Уровень SpO_2 постепенно снижался и составлял 74–76% при инсуффляции увлажненного кислорода до 8–10 л/мин. При взятии крови внимание привлекли ее шоколадный цвет и повышенная вязкость. По данным КОС артериальной крови: pH – 7,46; гемоглобин – 126 г/л; гематокрит 36%, метгемоглобин – 58%, лактат – 2,6 ммоль/л. pCO_2 – 43 мм рт. ст., pO_2 – 73 мм рт. ст., SO_2 – 74%, калий – 4,3 ммоль/л, натрий – 141 ммоль/л, BE – 2,5 ммоль/л, HCO_3^- .

В результате обследования выставлен диагноз «метгемоглобинемия тяжелой степени, обусловленная приемом белластезина. Острая дыхательная недостаточность. Альвеококкоз печени. Язва луковицы двенадцатиперстной кишки. Эрозивный гастрит. Хронический рефлюкс-эзофагит. Недостаточность кардии». Пациентка консультирована токсикологом, назначена терапия: внутривенная инфузия аскорбиновой кислоты в дозе 200 мг/кг в сутки и раствора глюкозы, оксигенотерапия, при стабилизации состояния – гипербарическая оксигенация. На фоне проведения оксигенотерапии через носовые канюли не отмечалось положительной динамики, пациентке была налажена неинвазивная масочная вентиляция с потоком увлажненного O_2 10 л/мин аппаратом Dräger. В течение 3 ч отмечалась явная положительная динамика – исчез цианоз, сатурация постепенно увеличилась до 86–87%, а еще через несколько часов потребность в неинвазивной вентиляции легких исчезла, больная переведена на оксигенотерапию через носовые канюли, далее сатурация достигла 99% при дыхании атмосферным воздухом. В анализах крови также отмечалось значительное улучшение – уровень метгемоглобина

снизился через 3 ч до 36%, через 6 ч до 16,4%, через 12 ч до 3,9%. На следующие сутки пациентка была переведена в общую палату в стабильном состоянии и с удовлетворительными показателями газового состава крови.

Обсуждение

Среди приобретенных метгемоглобинемий токсические метгемоглобинемии экзогенного происхождения возникают при воздействии ряда химических веществ, являющихся активными окислителями, таких как амидо- и нитропроизводные бензола, анилин, фенилгидразин, бертолетова соль, оксиды азота, нитраты колодезной воды, хиноны, метилнитрофос, анилиновые красители, нафталин, аминофенолы, хлораты, броматы, гербициды и пестициды. Среди лекарственных препаратов метгемоглобинемии могут вызывать целый ряд достаточно часто применяемых лекарственных средств: фенацетин, ацетилсалициловая кислота, феназопиридин, дапсон, антипирин, триметоприм, хлорохин, сульфонамиды, викасол, циклофосфан, артикаин, бензокаин, лидокаин, резорцин, нитратная соль, нитроглицерин, нитропруссид, амилнитрит, метоклопрамид и другие. Токсические метгемоглобинемии эндогенного происхождения развиваются при воспалительном поражении кишечника и всасывании избыточно образующихся токсических веществ – метгемоглобинообразователей [6, 7, 16, 18].

Клинические проявления метгемоглобинемии обычно связаны с гипоксией, так как насыщение артериальной крови кислородом у пациентов снижено. При содержании метгемоглобина в крови менее 20% от общей доли гемоглобина симптомы обычно отсутствуют, при физикальном осмотре обращает на себя внимание только цианоз кожных покровов. При повышении содержания метгемоглобина в пределах 20–50% возникают жалобы на общую слабость, недомогание, одышку при физической нагрузке, раздражительность, ослабление памяти, головные боли и головокружение. При уровне метгемоглобина 50–70% отмечаются тахикардия, судороги, потеря сознания, кома. При уровне более 70% велика вероятность летального исхода. При дополнительном обследовании пациентов метгемоглобинемия может быть диагностирована по несоответствию между сатурацией, измеренной неинвазивным методом, например с помощью пульсоксиметра (SpO_2), и истинной сатурацией, измеренной путем анализа артериальной крови (So_2). Отличительными особенностями метгемоглобинемии являются резистентность к оксигенотерапии, признаки цианоза, снижение SpO_2 до 85%, приобретение кровью шоколадного или черно-коричневого цвета, ацидоз и тахикардия. Наиболее эффективно в диагностике метгемоглобинемии, кроме лабораторного определения уровня метгемоглобинемии, применение СО-оксиметрии.

Впервые о случае развития метгемоглобинемии вследствие применения бензокаина сообщается в 1955 г. У мальчика трех месяцев с тяжелой экземой метгемоглобинемия развилась в результате местного применения смоляно-бензокаиновой мази [11]. По данным разных авторов, частота встречаемости метгемоглобинемии после местной анестезии бензокаином составляет от 1 на 700 до 1 на 7 000 пациентов [5, 17].

Известно, что бензокаин входит в состав препаратов для перорального применения, например широко применяемого альмагеля А, а также белластезина. Белластезин – комбинированный препарат, содержащий экстракт листьев красавки и бензокаин, оказывает спазмолитическое, местноанестезирующее и анальгезирующее действие, широко применяется в гастроэнтерологии [3, 12–14]. Обычно данный препарат легко переносится больными и при соблюдении дозировок не вызывает тяжелых побочных эффектов.

К факторам риска развития метгемоглобинемии относят старческий и детский возраст, наличие инфекции, тяжелых сопутствующих заболеваний, анемии, гипоальбуминемии, нарушения функции печени, повреждение слизистых оболочек.

В данном исследуемом нами случае пациентка страдала тяжелым поражением печени – распространенным альвеококкозом, сопровождающимся нарушением детоксикационной и других функций печени. По-видимому, это вызвало накопление препарата и проявление метгемоглобинообразующей способности бензокаина, входящего в состав белластезина. Наличие у пациентки клинических и инструментальных данных тяжелой острой дыхательной недостаточности с уровнем метгемоглобина 58% потребовало проведения интенсивной терапии, а именно неинвазивной вентиляции легких, введения аскорбиновой кислоты с раствором глюкозы с последующим проведением гипербарической оксигенации для ранней реабилитации [9]. Кроме этих препаратов, в лечении метгемоглобинемии рекомендуется применение метиленового синего и рибофлавина [8].

В случаях токсической метгемоглобинемии антидотную терапию рекомендуется начинать с парентерального введения аскорбиновой кислоты из расчета 200–300 мг/кг в сутки [15]. В тяжелых случаях наибольший лечебный эффект оказывает метиленовый синий [13]. Препарат вводят внутривенно в физиологическом растворе, первоначально в дозе 1–2 мг/кг, а повторно с мониторингом уровня метгемоглобина – 1 мг/кг массы тела [2]. По данным литературы, всех пациентов с уровнями метгемоглобина 30% и более следует лечить соответствующей терапией независимо от наличия симптомов. А при уровне метгемоглобина более 20% антидотная терапия проводится при наличии клинических симптомов. Если у пациента выявляются анемия, сопутствующие сердечные или легочные заболевания, рекомендуются более низкие пороговые значения уровней метгемоглобина для применения антидотов. Особенно важно обращать внимание на пациентов пожилого возраста с сопутствующими заболеваниями, которые подвергаются повышенному риску развития метгемоглобинемии в периоперационном периоде. В тяжелых случаях наибольший лечебный эффект оказывает метиленовый синий.

Заключение

Данное клиническое наблюдение и анализ литературы указывают на возможность развития такого жизнеугрожающего состояния, как метгемоглобинемия, при применении препарата бензокаин, входящего в состав препарата белластезин для лечения гастроэнтерологических заболеваний. Данный препарат часто принимается пациентами самостоятельно, бесконтрольно и в дозировках, превышающих терапевтические, без учета имеющихся сопутствующих заболеваний. Важно знать клинические диагностические признаки патологии и при их появлении, цианоза и дыхательной недостаточности оценивать уровень метгемоглобина для исключения метгемоглобинемии и своевременного начала интенсивной терапии.

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

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Воробьев А. И. Руководство по гематологии / под редакцией А. И. Воробьева. – М.: Медицина, 1985. – Т. 3. – 448 с., ил.
2. Емельянова Э. А., Аскритова А. С., Моякунов Д. А. Метгемоглобинемия, индуцированная Альмагелем А // Современные проблемы науки и образования. – 2021. – № 6. – doi: 10.17513/spno.31340.
3. Старков Ю. Г., Казеннов В. В., Выборный М. И. др. Развитие тяжелой метгемоглобинемии на фоне приема «Альмагеля А» // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2014. – № 7. – С. 91–93.
4. Токарев Ю. Н. Диагностика и лечение метгемоглобинемии // Тер. архив. – 1979. – Т. 51, № 9. – С. 79–83.

REFERENCES

1. Vorobiev A.I. *Rukovodstvo po gematologii*. [Hematology. Guidelines]. A.I. Vorobiev, eds., Moscow, Meditsina Publ., 1985, vol. 3, 448 p.
2. Emelyanova E.A., Askritova A.S., Moyakunov D.A. Almagel A – induced methemoglobinemia. *Sovremennye Problemy Nauki i Obrazovaniya*, 2021, no. 6. (In Russ.) doi: 10.17513/spno.31340.
3. Starkov Yu.G., Kazennov V.V., Vyborny M.I. et al. The development of severe methemoglobinemia in patient receiving Almagel A. Clinical observation. *Ekspierimentalnaya i Klinicheskaya Gastroenterologiya*, 2014, no. 7, pp. 91–93. (In Russ.)
4. Tokarev Yu.N. Diagnostics and treatment of methemoglobinemia. *Ter. Arkhiv*, 1979, vol. 51, no. 9, pp. 79–83. (In Russ.)

5. Abu-Laban R. B., Zed P. J., Pursell R. A. et al. Severe methemoglobinemia from topical anesthetic spray: case report, discussion and qualitative systematic review // CJEM. – 2001. – Vol. 3, № 1. – С. 51–56. doi: 10.1017/s1481803500005182.
6. Alanazi M. Q., Menyfah D., Alanazi Q. Drugs may be induced methemoglobinemia // J. Hematol. Thrombo. Dis. – 2017. – № 5. – P. 3. doi: 10.4172/2329–8790.1000270.
7. Ash-Bernal R., Wise R., Wright S. M. Acquired methemoglobinemia: a retrospective series of 138 cases at 2 teaching hospitals // Medicine (Baltimore). – 2004. – Vol. 83, № 5. – P. 265–273. doi:10.1097/01.md.0000141096.00377.3f.
8. Cefalu N. J., Joshi T. V., Spalitta M. J. et al. Methemoglobinemia in the operating room and intensive care unit: early recognition, pathophysiology, and management // Adv. Ther. – 2020. – № 37. – P. 1714–1723. doi.org/10.1007/s12325-020-01282-5.
9. Cho Y., Park S. W., Han S. K. et al. A Case of methemoglobinemia successfully treated with hyperbaric oxygenation monotherapy // J. Emerg. Med. – 2017. – Vol. 53, № 5. – P. 685–687. doi: 10.1016/j.jemermed.2017.04.036.
10. Gay H. C., Amaral A. P. Acquired methemoglobinemia associated with topical lidocaine administration: a case report // Drug. Saf. Case Rep. – 2018. – № 5. – P. 1–15. doi: 10.1007/s4080001800814.
11. Goluboff N., MacFadyen D. J. Methemoglobinemia in an infant // The Journal of Pediatrics. – 1955. – Vol. 47, № 2. – P. 222–226. doi:10.1016/s0022-3476(55)80036-4.
12. Grauman Neander N., Loner C. A., Rotoli J. M. The acute treatment of methemoglobinemia in pregnancy // J. Emerg. Med. – 2018. – Vol. 54, № 5. – P. 685–689. doi: 10.1016/j.jemermed.2018.01.038.
13. Kaufman M. R., Aouad R. K. Benzocaine-induced methemoglobinemia // The Journal of Emergency Medicine. – 2017. – Vol. 53, № 6. – P. 912–913. doi:10.1016/j.jemermed.2017.09.004.
14. Khan K. et al. Benzocaine-induced methemoglobinemia in a postoperative bariatric patient following esophagogastroduodenoscopy // Case Rep. Crit. Care. – 2019. – P. 1–3. doi: 10.1155/2019/1571423.
15. Lee K. W., Park S. Y. High-dose vitamin C as treatment of methemoglobinemia // Am J. Emerg. Med. – 2014. – Vol. 32, № 8. – P. 936. doi: 10.1016/j.ajem.2014.05.030.
16. Mir W. A. Y., Shrestha D. B., Reddy V. K. et al. A case report of acute transient encephalopathy following a trans-esophageal echocardiography // Cureus. – 2021. – Vol. 13, № 10. – P. e18580. doi: 10.7759/cureus.18580.
17. Novaro G. M., Aronow H. D., Militello M. A. et al. Benzocaine-induced methemoglobinemia: experience from a high-volume transesophageal echocardiography laboratory // J. Am. Soc. Echocardiogr. – 2003. – № 16. – P. 170–175. doi: 10.1067/mje.2003.5.
18. Zosel A., Rychter K., Leikin J. B. Dapsone-induced methemoglobinemia: case report and literature review // Am. J. Ther. – 2007. – Vol. 14, № 6. – P. 585–587. doi:10.1097/MJT.0b013e3180a6af55.
5. Abu-Laban R.B., Zed P.J., Pursell R.A. et al. Severe methemoglobinemia from topical anesthetic spray: case report, discussion and qualitative systematic review. *CJEM*, 2001, vol. 3, no. 1, pp. 51–56. doi: 10.1017/s1481803500005182.
6. Alanazi M.Q., Menyfah D., Alanazi Q. Drugs may be induced methemoglobinemia. *J. Hematol. Thrombo. Dis.*, 2017, no. 5. pp. 3. doi: 10.4172/2329–8790.1000270.
7. Ash-Bernal R., Wise R., Wright S.M. Acquired methemoglobinemia: a retrospective series of 138 cases at 2 teaching hospitals. *Medicine (Baltimore)*, 2004, vol. 83, no. 5, pp. 265–273. doi:10.1097/01.md.0000141096.00377.3f.
8. Cefalu N.J., Joshi T.V., Spalitta M.J. et al. Methemoglobinemia in the operating room and intensive care unit: early recognition, pathophysiology, and management. *Adv. Ther.*, 2020, no. 37, pp. 1714–1723. doi.org/10.1007/s12325-020-01282-5.
9. Cho Y., Park S.W., Han S.K. et al. A Case of methemoglobinemia successfully treated with hyperbaric oxygenation monotherapy. *J. Emerg. Med.*, 2017, vol. 53, no. 5, pp. 685–687. doi: 10.1016/j.jemermed.2017.04.036.
10. Gay H.C., Amaral A.P. Acquired methemoglobinemia associated with topical lidocaine administration: a case report. *Drug. Saf. Case Rep.*, 2018, no. 5, pp. 1–15. doi: 10.1007/s4080001800814.
11. Goluboff N., MacFadyen D.J. Methemoglobinemia in an infant. *The Journal of Pediatrics*, 1955, vol. 47, no. 2, pp. 222–226. doi:10.1016/s0022-3476(55)80036-4.
12. Grauman Neander N., Loner C.A., Rotoli J.M. The acute treatment of methemoglobinemia in pregnancy. *J. Emerg. Med.*, 2018, vol. 54, no. 5, pp. 685–689. doi: 10.1016/j.jemermed.2018.01.038.
13. Kaufman M.R., Aouad R.K. Benzocaine-induced methemoglobinemia. *The Journal of Experimental Medicine*, 2017, vol. 53, no. 6, pp. 912–913. doi:10.1016/j.jemermed.2017.09.004.
14. Khan K. et al. Benzocaine-induced methemoglobinemia in a postoperative bariatric patient following esophagogastroduodenoscopy. *Case Rep. Crit. Care*, 2019, pp. 1–3. doi: 10.1155/2019/1571423.
15. Lee K.W., Park S.Y. High-dose vitamin C as treatment of methemoglobinemia. *Am J. Emerg. Med.*, 2014, vol. 32, no. 8, pp. 936. doi: 10.1016/j.ajem.2014.05.030.
16. Mir W.A.Y., Shrestha D.B., Reddy V.K. et al. A case report of acute transient encephalopathy following a trans-esophageal echocardiography. *Cureus*, 2021, vol. 13, no. 10, pp. e18580. doi: 10.7759/cureus.18580.
17. Novaro G.M., Aronow H.D., Militello M.A. et al. Benzocaine-induced methemoglobinemia: experience from a high-volume transesophageal echocardiography laboratory. *J. Am. Soc. Echocardiogr.*, 2003, no. 16, pp. 170–175. doi: 10.1067/mje.2003.5.
18. Zosel A., Rychter K., Leikin J.B. Dapsone-induced methemoglobinemia: case report and literature review. *Am. J. Ther.*, 2007, vol. 14, no. 6, pp. 585–587. doi:10.1097/MJT.0b013e3180a6af55.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Московский областной научно-исследовательский
клинический институт им. М. Ф. Владимирского,
129110, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2.
Тел.: 8 (495) 681–55–85.

Артамонова Александра Анатольевна

кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник
хирургического отделения трансплантации почки.
E-mail: aartamonova@yandex.ru
<http://orcid.org/0000-0002-6010-8975>

Фомин Александр Михайлович

доктор медицинских наук, профессор,
ведущий научный сотрудник отделения хирургической
гемокоррекции и детоксикации.
E-mail: amf05@mail.ru
<http://orcid.org/0000-0001-6010-9583>

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute,
61/2, Schepkina St.,
Moscow, 129110.
Phone: +7 (495) 681–55–85.

Aleksandra A. Artamonova

Candidate of Medical Sciences, Senior Researcher
of Kidney Transplantation Surgery Department.
Email: aartamonova@yandex.ru
<http://orcid.org/0000-0002-6010-8975>

Aleksandr M. Fomin

Doctor of Medical Sciences, Professor,
Leading Researcher of Surgical Hemocorrection and
Detoxification Department.
Email: amf05@mail.ru
<http://orcid.org/0000-0001-6010-9583>