

МА

Короткого действия (до 1 ч)	Средней продолжительности (до 3-4 ч)	Длительного действия (более 4 ч)
Новокаин	Лидокаин	Бупивакаин
Хлорпрокаин	Прилокаин	Левобупивакаин
Артикаин	Мепивакаин	Ропивакаин

Длительность действия МА

	Хирургическая анестезия	Послеоперационная аналгезия
Лидокаин	2-3	3-5
Мепивакаин	3-4	3-6
Бупивакаин	6-10	8-16
Ропивакаин	5-9	8-14

Концентрация МА

	Аналгетические концентрации, %		Анестетические концентрации, %	
	1	2		
Новокаин	1	2		
Лидокаин	0,5	1	1,5	2
Прилокаин	0,5	1	1,5	2
Мепивакаин	0,5	1	1,5	2
бупивакаин	0,125	0,25	0,375	0,5

Свойства МА

	сила	токсичность	Макс раз доза на 70 кг	Макс раз доза на 70 кг+адреналин
лидокаин	4	1,1	300	500
прилокаин	4	0,75	600	900
мепивакин	4	2	300	500
бупиваканн	16	8	150	200

МА – побічні ефекти

В залежності від МА, методу та місця введення

А. Місцеві:

1. Подовжена анестезія / парестезія
2. Гематома
3. Травма нерву

В. Системні:

1. Пригнічення ЦНС
2. Серцево-судинний колапс
3. Алергічні реакції

С. Невдала анестезія

Алергія до МА

- Типова помилка діагнозу при випадковому введенні внутрішньовенно
- Істинна алергія більш типова для ефірів (принаймні тих, які пов'язані з РАВА), ніж для амідів
- Уникати РАВА в косметиці проти сонця
- Можлива перехресна реакція між РАВА та метилпарабеном (консервант в деяких амідних МА)



Класифікація α -субодиниць електричних натрієвих каналів у ссавців

Тип	Позначка гену	Найменування	Первинна тканина	Наявність в DRG	ТТХ чутливість
Na _v 1.	SCN1a	type I	ЦНС, серце	+	+
Na _v 1.	SCN2a	type II	ЦНС	+ (embryonic)	+
Na _v 1.	SCN3a	type III	Фетальний мозок	+ (embryonic)	+
Na _v 1.	SCN4a	SkM1 (μ 1)	Скелетні м'язи	- (embryonic, rat)	+
Na _v 1.	SCN5a	SkM2 (H1)	Серце	+ (adult, mouse)	-
Na _v 1.	SCN8a	NaCh6	ЦНС, глія	+	+
Na _v 1.	SCN9a	PN1	SCG, DRGs, кишечник	+	+
Na _v 1.	SCN10a	SNS (PN3)	DRG	+ (small & medium cells)	-
Na _v 1.	SCN11a	NaN (SNS2)	DRG	+ (most small cells)	-
Na	SCN7a	NaG	Сідничний нерв, легені	+	+(?)

x

Місцева анестезія (МА)

- МА – будь-яка маніпуляція, що призводить до втрати чутливості в частині тіла до болю без впливу на свідомість.
- Дозволяє пацієнту переносити хірургічні та стоматологічні втручання зі зниженням болю та дистресу
- Може комбінуватися із загальною анестезією (ЗА)
- Застосовується для знеболення при нехірургічних болях
- Дозволяє встановити діагноз, обумовлений деякими хронічними станами.

Частота (без аксіальних блокад)

- Блок плечового сплетіння – 200/100 000
 - Велике дослідження в Японії показало частоту токсичних ефектів 1.17/100,000 – всі периферичні блоки (без аксіальних)
-

Regional Anaesthesia and Pain Medicine, Vol 27, No 6, 2002, pp 556-561

Systemic Toxicity and Cardiotoxicity From Local Anesthetics: Incidence and Preventive Measures

Michael F. Mulroy, M.D.

Central nervous system toxicity from unintentionally high blood levels has been a significant concern and risk with local anesthetics since their discovery. Cardiotoxicity associated with toxic blood levels of long-acting local anesthetics¹ has heightened concern about systemic blood levels in the last 20 years. This review will discuss the apparent incidence of systemic toxicity, the situations in which it occurs, some of the other risks of regional anesthesia, and appropriate safety steps to reduce the frequency of both systemic reactions and cardiotoxicity.

Systemic Toxicity

Systemic toxic reactions to local anesthetics are manifested by a progressive spectrum of neurological symptoms as blood levels rise. Initial symptoms

the blood concentration in the arterial supply to the brain is higher than with any other source of toxicity. Fortunately, this type of seizure is short lived because the quantity injected is relatively small and the blood flow to the brain rapidly removes the drug.

More commonly, blood levels are elevated after unintentional intravenous injection during the performance of epidural or caudal anesthesia. The engorgement of veins in the epidural space, especially in the pregnant state, makes vessel entry easy, whereas the frequently subatmospheric pressure of the epidural space may retard a positive flow of blood to warn the anesthesiologist. Bolus injections of local anesthetic used for these blocks, despite clearance by the pulmonary and hepatic tissues, are sufficient to produce blood levels high enough to

Системна токсичність, епідуральна анестезія – частота

Systemic and Cardiac Toxicity With Local Anesthetics • Michael F. Mulroy 557

Table 1. Frequency of Systemic Toxic Reactions

Author	Epidural	STR	Rate	PNB	STR	Rate
Pre-1982 rate						
Blundell, 1955 ²⁹	790	87	110			
Bonica, 1957 ³	3,637	116	320			
Moore, 1978 ³⁰	6,729	13	20			
Kenepp, 1981 ³¹	4,003	40	100			
Post-1982 rate						
Tanaka, 1993 ⁴	15,159	550	100*			
Brown, 1995 ⁵	17,439	20	11			
Auroy, 1997 ⁶	16,870	2	1.2	7,532	15	20
	30,413	4	1.3	21,278	16	7.5
	64,722	26	4*			
Giafre, 1996 ⁸ (pediatric patients)	2,824	3	10	9,396	0	0
Borgeat, 2001 ⁹				521	1	20

Abbreviations: STR, systemic toxic reactions; PNB, peripheral nerve block.

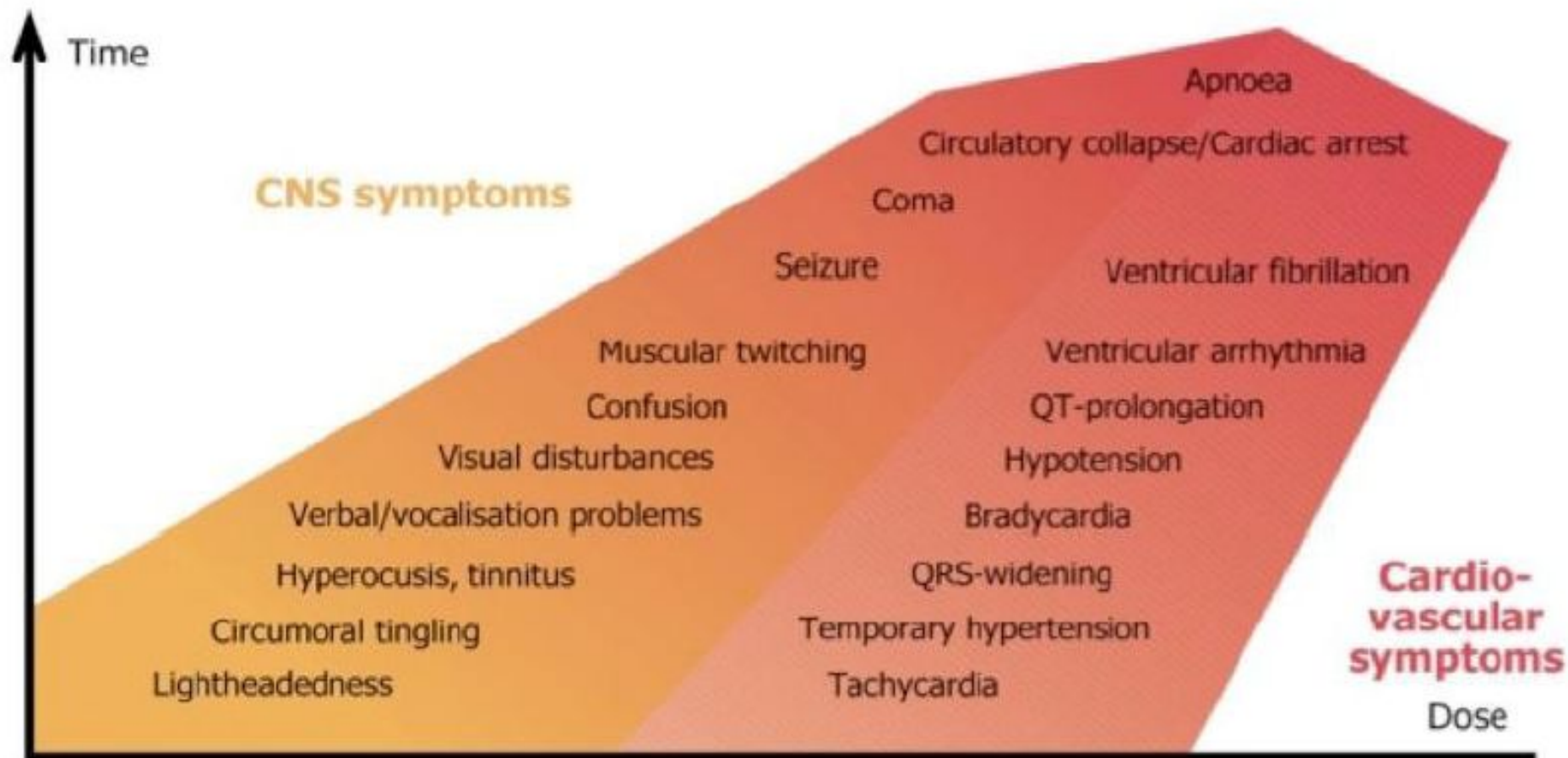
NOTE. Rate = frequency per 10,000.

*Difference significant at $P < .001$, χ^2 analysis.

Токсичність за частотою

- Ступінь кровозабезпечення місця
 - Міжреберний блок (найвищий рівень абсорбції)
 - Парацервікальна блокада нервів
 - Блокада шийного сплетіння
 - Епідуральна / спинальна блокада (найвищий рівень абсорбції)
- Потенціюється:
 - Нирковою / печінковою недостатністю
 - Ацидозом
 - Попередніми ішемічною хворобою серця та аритміями

Симптоми та ознаки ураження ЦНС та ССС



Клініка токсичності МА – ЦНС

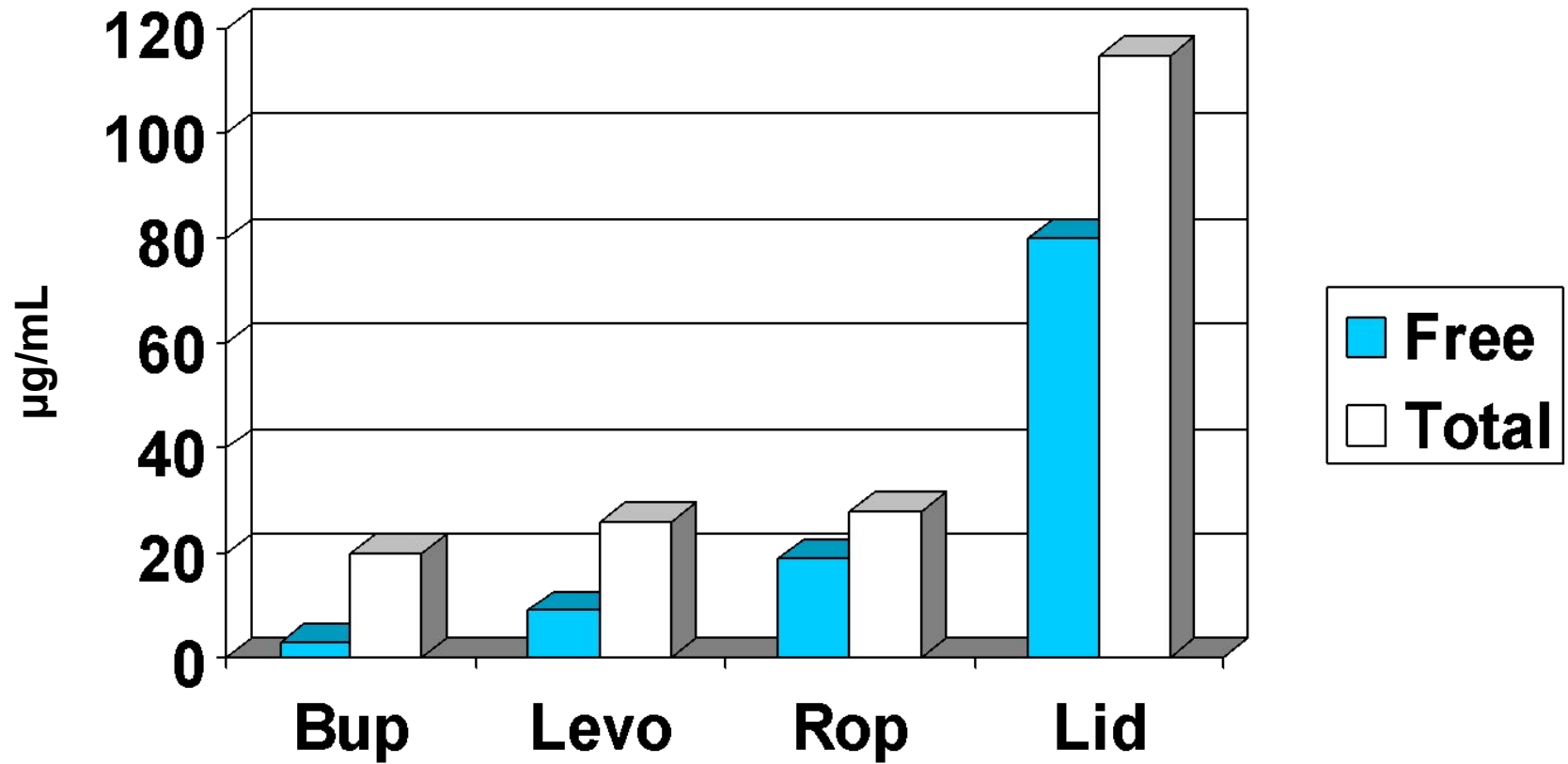
- **Судомова** доза МА А зворотно пропорційна потужності МА
- Ацидоз, гіперкапнія ↓ судомову дозу
- Вагітність знижує дозу, але не концентрацію, що продукує судоми
- ~~ССС токсичність вимагає більших доз та концентрацій МА, ніж ЦНС токсичність~~

Множинні ефекти МА

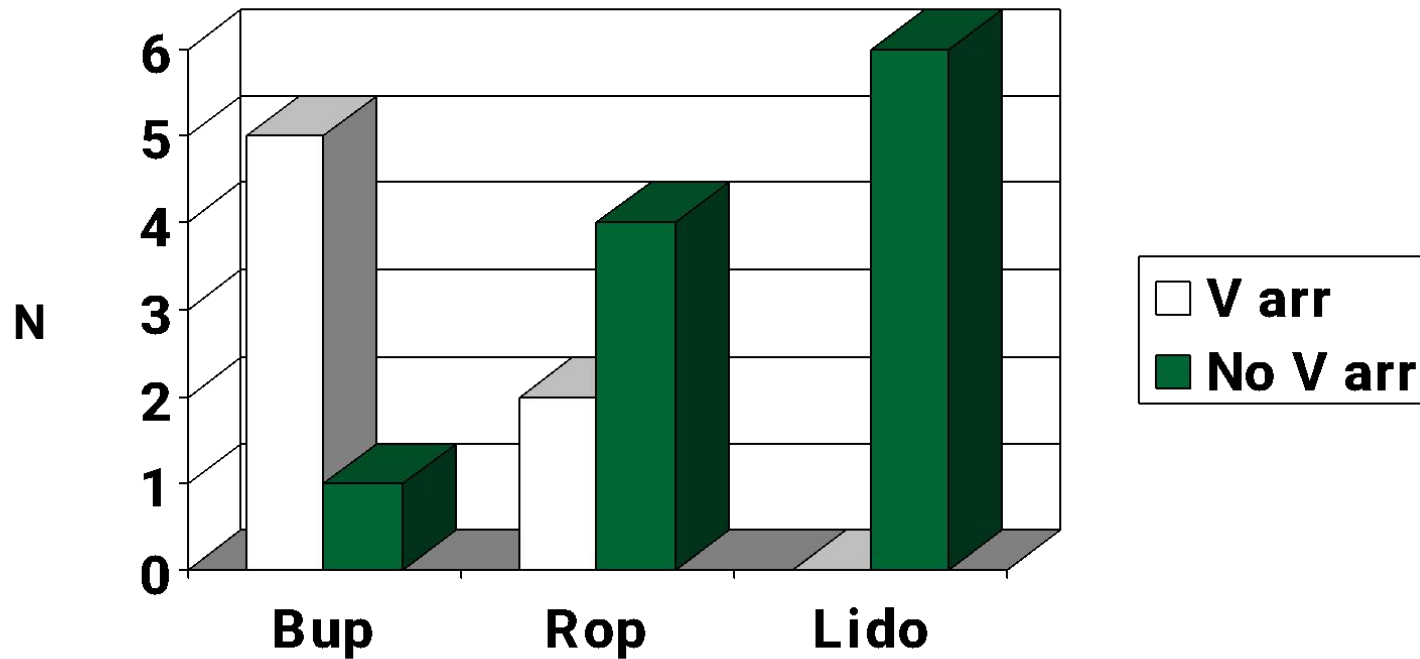
на серцево-судинну систему

- Електрофізіологічні
 - Бупівакаїн vs. лідокаїн: швидше зв'язується, пізніше вивільняється з серцевих Na каналів
 - Антиаритмічний та проаритмічний ефекти
 - Пригнічує провідну систему
- Негативний інотропний
- Судинний
 - Вазоконстрикція (низькі концентрації)
 - Вазодилатація (високі концентрації)
- МА в ЦНС можуть мати СС ефекти
- Заважають при реанімації

Концентрації МА в крові, що викликають зупинку серця у собак: порядок відповідає потужності

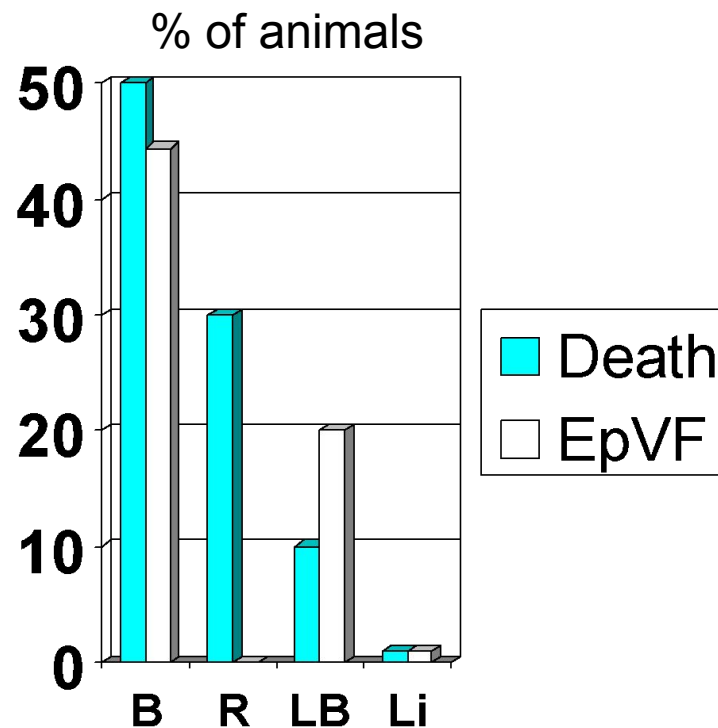


Шлуночкові аритмії після надсудомових (2х) доз МА



Інфузії МА, зупинка серця та реанімація у собак

- Епі-індукована ФШ більш з бупі, ніж з ремі або лідо
- Тривала епі часто вимагала лідо (86%) після зупинки, ніж з бупі



механізм

- Аритмії (бупівакаїн)?
 - Лівошлуночкова депресія (лідокаїн)?
 - Засіб для реанімації при
АДРЕНАЛІНОВІЙ НЕЕФЕКТИВНОСТІ
(бупівакаїн)?
-

Чому МА токсичні для міокарду?

В дослідженнях *in vitro* ? 3 механізми

1. Бупівакаїн блокує кардіальні Na канали
 2. Інгібує транзиторний викид K^+ та реполяризацію шлуночкових міоцитів
 3. Вивільнення Ca^{2+} з саркоплазматичного ретикулуму
-

Класифікація α -субодиниць електричних натрієвих каналів у ссавців

Тип	Позначка гену	Найменування	Первинна тканина	Наявність в DRG	ТТХ чутливість
Na _v 1.	SCN1a	type I	ЦНС, серце	+	+
Na _v 1.	SCN2a	type II	ЦНС	+ (embryonic)	+
Na _v 1.	SCN3a	type III	Фетальний мозок	+ (embryonic)	+
Na _v 1.	SCN4a	SkM1 (μ 1)	Скелетні м'язи	- (embryonic, rat)	+
Na _v 1.	SCN5a	SkM2 (H1)	Серце	+ (adult, mouse)	-
Na _v 1.	SCN8a	NaCh6	ЦНС, глія	+	+
Na _v 1.	SCN9a	PN1	SCG, DRGs, кишечник	+	+
Na _v 1.	SCN10a	SNS (PN3)	DRG	+ (small & medium cells)	-
Na _v 1.	SCN11a	NaN (SNS2)	DRG	+ (most small cells)	-
Na	SCN7a	NaG	Сідничний нерв, легені	+	+(?)

x

Позаклітинні

- Tetrodotoxin (ТТХ з риби-собаки)
- Saxitoxin (з паралізуючих молюсків)

Внутрішньоклітинні

- MA
- Антиаритмічні препарати класу I
- Деякі протисудомні
- Batrachotoxin (ВТХ з отрутної жаби)

Проблема: жоден не є селективним

Чому МА токсичні для міокарду?

В дослідженнях *in vitro* ? 3 механізми

1. Бупівакаїн блокує кардіальні Na канали
 2. Інгібує транзиторний викид K^+ та реполяризацію шлуночкових міоцитів
 3. Вивільнення Ca^{2+} з саркоплазматичного ретикулуму
-

Bupivacaine Inhibits the Transient Outward K^+ Current but Not the Inward Rectifier in Rat Ventricular Myocytes¹

NEIL A. CASTLE

Department of Anesthesia Research Laboratories, Brigham and Women's Hospital and Harvard Medical School, Boston, Massachusetts

Accepted for publication August 13, 1990

ABSTRACT

The effects of bupivacaine on K^+ currents in isolated rat ventricular myocytes were examined using the whole-cell patch-clamp technique. Bupivacaine at concentrations greater than $3 \mu\text{M}$ produced both a reduction in the peak current amplitude and a marked increase in the rate of inactivation of the transient outward current (I_{to}). Examination of its time course showed that there was no inhibition before the beginning of a depolarizing pulse. However, upon continuous depolarization (*i.e.*, during channel opening) inhibition of I_{to} developed in an exponential manner, the rate and magnitude of which were dependent on bupivacaine concentration. The IC_{50} for inhibition of I_{to} was $22 \mu\text{M}$. Bupivacaine had no effect on the voltage-dependence of steady-state inactivation or the rate of recovery from inactivation.

The (+)- and (-)-stereoisomers of bupivacaine were equipotent indicating that there is no stereoselectivity to the inhibition of I_{to} . Increasing the hydrophobicity of the tertiary amine on bupivacaine greatly enhanced its potency. Thus, octylacaine (1-octyl-2',6'-pipercoloxylidide) ($C_8\text{-N}$) was 6 times more potent than bupivacaine ($C_4\text{-N}$) and 200 times more potent than mepivacaine ($C_1\text{-N}$). In contrast to their effects on I_{to} , bupivacaine (1 mM) and octylacaine ($100 \mu\text{M}$) failed to produce any block of the inward rectifier K^+ current. However, mepivacaine (3 mM) reduced inward rectifier K^+ current reversibly by ~50%. These results suggest that inhibition of I_{to} may contribute to bupivacaine-induced cardiotoxicity.

Чому МА токсичні для міокарду?

В дослідженнях *in vitro* ? 3 механізми

1. Бупівакаїн блокує кардіальні Na канали
 2. Інгібує транзиторний викид K^+ та реполяризацію шлуночкових міоцитів
 3. Вивільнення Ca^{2+} з саркоплазматичного ретикулуму
-

Depression of Myocardial Contractility In Vitro by Bupivacaine, Etidocaine, and Lidocaine

Carl Lynch III, MD, PhD

LYNCH C III. Depression of myocardial contractility in vitro by bupivacaine, etidocaine, and lidocaine. *Anesth Analg* 1986;65:551-9.

The effects of local anesthetics on myocardial contractility were studied in isolated papillary muscles. Bupivacaine, 10 μM , showed reverse frequency-dependent depression of contractility, that is, less significant depression at higher stimulation frequencies. Lidocaine showed a lesser depression at higher frequencies (<1 Hz). Etidocaine showed a similar trend. In control experiments, the maximum rate of depolarization (V_{max}), a measure of sodium channel conductance, was significantly more depressed at 2-3 Hz by bupivacaine and etidocaine than by lidocaine. Consequently, contractile depression could be

overcome only at higher stimulation frequencies, at which conduction was depressed. To explore the mechanism of the contractile depression, local anesthetic effects were studied

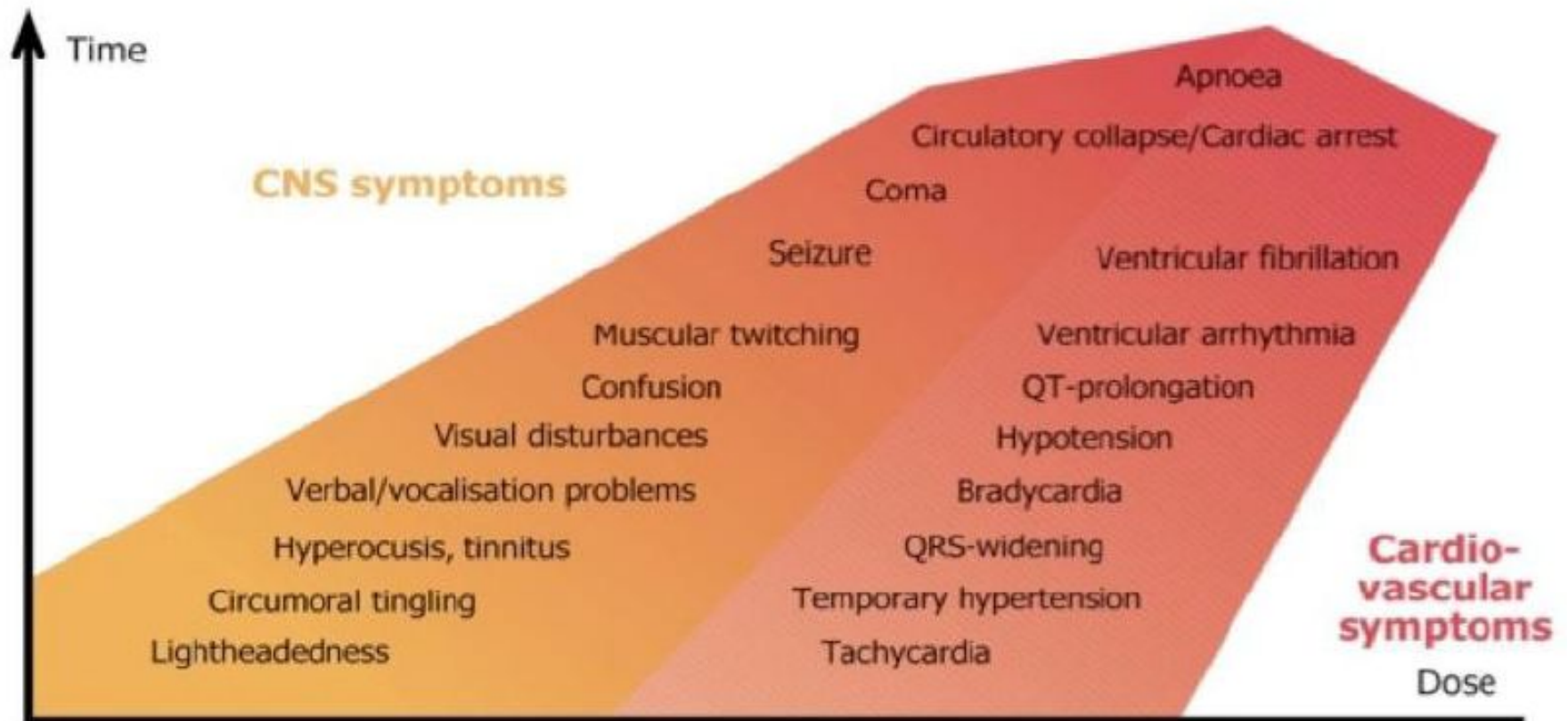
in partially depolarized papillary muscles. Etidocaine and bupivacaine, 4 and 10 μM , and lidocaine, 40 and 100 μM , caused a marked depression of the late-peaking contractile responses, attributed to Ca^{2+} release from the sarcoplasmic reticulum. In contrast, only 10 μM bupivacaine caused any significant depression of the slow action potential rate of

Key Words: ANESTHETICS, LOCAL—bupivacaine, etidocaine, lidocaine. HEART—action potential, contractility.

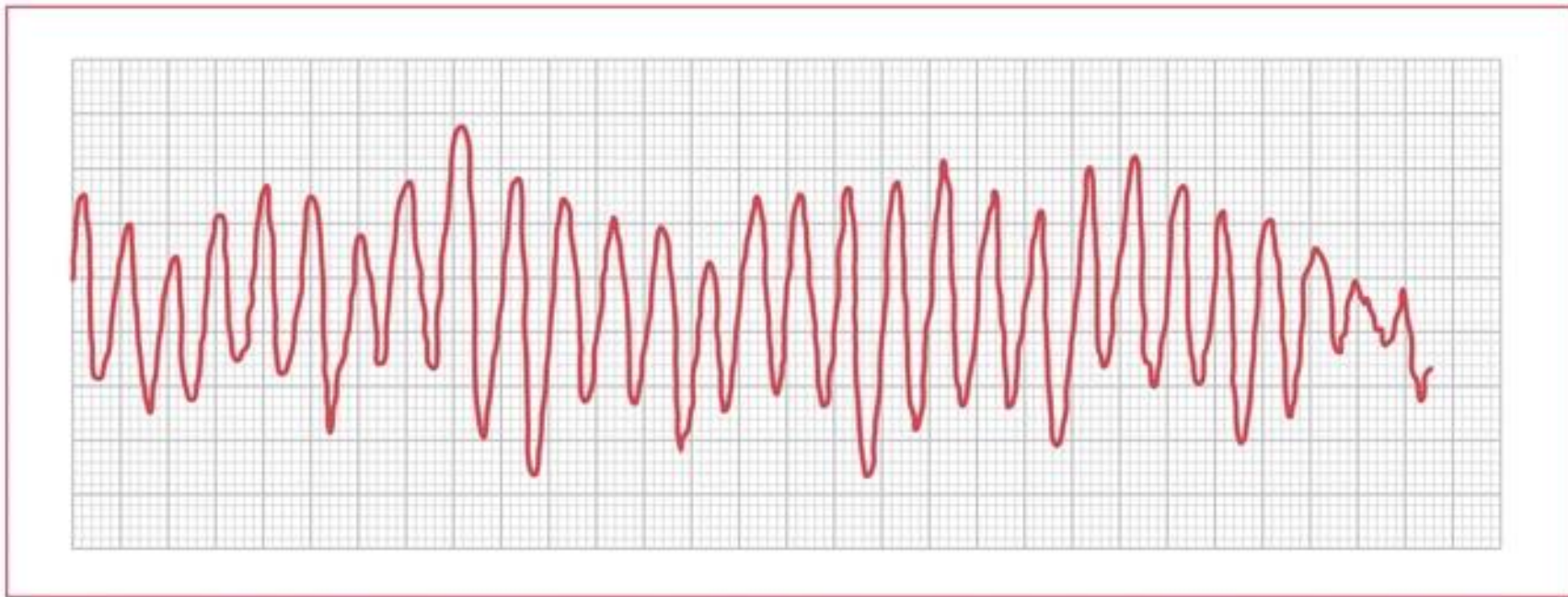
In the clinical setting, cardiovascular collapse has been associated with intravenous bupivacaine and etidocaine (1, 3). In vivo animal studies have suggested

anesthetic SKF-525-A have been shown to inhibit Ca^{2+} release from isolated myocardial sarcoplasmic reticulum (17). The well-characterized effects of local an-

Клінічно



Причина смерті



Звіти про смерті

- 1928 – Mayer et al сповістив про 40 фатальних випадків, пов'язаних з токсичністю МА.
- В 1979 р. George Albright показав збільшення ризику від ліпофільних молекул, які стали широко поширюватися в 1970-х рр.
- *Yvan A. Ruetsch, Thomas Boni, Alain Borgeat* **From Cocaine to Ropivacaine: The History of Local Anesthetic Drugs Current Topics in Medicinal Chemistry** Volume 1 pp.175-182 (8)

Традиційне лікування

- Звичайно суттєві передозування – у хворих пацієнтів (ASA 3-4) - повідомлення в пресі (тільки клінічні випадки)
- Стандартний алгоритм Подальшої підтримки життя, адреналін має проаритмічний ефект в сенсі токсичності бупівакаїну.
- Тривала зупинка
- Летальність 100%

Successful Resuscitation of Bupivacaine-Induced Cardiac Arrest Using Cardiopulmonary Bypass

William B. Long, MD, FACS, Stuart Rosenblum, MD, PhD, and Ian P. Grady, MD

Key Words: ANESTHESIA, LOCAL—bupivacaine.

Cardiotoxic responses to local anesthetic agents have been reported as a cause of death in patients undergoing operative procedures, despite close patient monitoring, the presence of personnel fully trained in advanced cardiac life support, and the ready availability of resuscitative drugs and equipment. In this report we present a case of bupivacaine-induced cardiac arrest that after failure of resuscitation by medical means, was successfully treated by the rapid initiation of cardiopulmonary bypass.

Case Report

mogram was normal except for a white cell count of $15.7 \times 10^3/\text{mm}^3$ ($10^{12}/\text{L}$). Preoperative chest radiographs and electrocardiographs were not obtained.

The operation began 5 hr after injury. Electrocardiographic, pulse oximeter, and automatic blood pressure monitors were used. The patient was given 2 g cefazolin plus 0.625 mg droperidol and 5 mg midazolam for intravenous sedation. Using a transaxillary technique, the anesthesiologist gave a test dose of 75 mg 1.5% lidocaine with epinephrine (5 mL) followed by 450 mg of 1.5% lidocaine with epinephrine (30 mL). A satisfactory axillary block was obtained for 90 min, at which time a repeat block was performed, this time using 75 mg of 0.25% bupivacaine with epinephrine (30 mL). Just before bupiv-

CPB LA OD CVS Resus

- 27, здорова жінка
- Ортопедична операція з приводу травми кінцівки
- Аксилярний доступ для аксилярного блоку з Лігнакаїном та адреналіном (тестова доза).ю потім бупівакаїн
 - 3 хв – судома
 - Швидко розвинулася фібриляція шлуночків
 - Підтверджена зупинка серця, почата СЛР – ALS за протоколом (1989)
 - Невдала дефібриляція
 - 1 год 40 хв ALS

CPB LA OD CVS Resus

- ❑ Частковий CPB – R стегнова артерія та вена – поганий потік–
 - ❑ Торакотомія – повний CPB
 - ❑ Потік зріс з 2,5 л/хв до 4.5 л/хв
 - ❑ Досягнуто SAT 40-50
 - ❑ Повний штучний кровообіг 1 год 30 хв
 - ❑ Після операції через 1 год – нормальний SR
 - ❑ 1 рік після – нормальна ЦНС + реабілітація ушкодженої кінцівки.
-

Лабораторні експерименти

Норадреналін показав найкращі якості на моделях тварин

REGIONAL ANESTHESIA AND PAIN MANAGEMENT
SECTION EDITOR
DENISE J. WEDEL

Resuscitation from Bupivacaine-Induced Asystole in Rats: Comparison of Different Cardioactive Drugs

James E. Heavner, DVM, PhD*, Mikko T. Pitkänen, MD, PhD*†, Bing Shi, MD, PhD*, and Per H. Rosenberg, MD, PhD*†

*Department of Anesthesiology, Texas Tech University Health Sciences Center, Lubbock, Texas, and †Töölö Hospital, Helsinki, Finland

The objective of this study was to compare the success of resuscitation attempts with different cardioactive drugs after bupivacaine-induced asystole. Saline, amrinone (1 mg/kg), dopamine (5 µg/kg), norepinephrine (2 µg/kg), epinephrine (10 µg/kg), or isoproterenol (1 µg/kg) were tested. Sixty rats assigned to six treatment groups ($n = 10/\text{group}$) were lightly anesthetized (0.5% halothane, 70% N₂O), paralyzed (doxacurium), and given bupivacaine intravenously at 4 mg · kg⁻¹ · min⁻¹ until asystole. Five seconds later up to three treatment drug doses were given at 30-s intervals. Then external cardiac massage was instituted as needed. Spontaneous heartbeat was restored in all animals given norepinephrine or epinephrine. It was not restored in one saline-

highest (best) arbitrary scores for overall resuscitation success were achieved with norepinephrine and the lowest with amrinone ($P < 0.05$). The incidence of ventricular arrhythmias after resuscitation was significantly higher ($P < 0.05$) in epinephrine- and isoproterenol-treated animals versus other animals. Cardiac rhythm disturbance disappeared within 20 min after successful resuscitation with norepinephrine. Amrinone was no more effective than saline in treating bupivacaine-induced asystole. A drug such as norepinephrine, which has both cardiostimulator (β_1 -receptor agonist) and peripheral vasoconstrictor (α_1 -receptor agonist) activity, may be the drug of choice for treating asystole induced by bupivacaine.

Insulin Reverses Bupivacaine-Induced Cardiac Depression in Dogs

Hyun S. Cho, MD*, Jeong J. Lee, MD*, Ik S. Chung, MD*, Byung S. Shin, MD*, Ji A. Kim, MD*, and Kook H. Lee, MD†

Department of Anesthesiology, *Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine; and †College of Medicine, Seoul National University, Seoul, Korea

We tested the hypothesis that an insulin infusion would effectively treat bupivacaine-induced cardiac depression in dogs. In 24 mongrel dogs anesthetized with pentobarbital ($5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$, IV), 0.5% bupivacaine was administered at a rate of $0.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ until the mixed venous oxygen saturation decreased to 60% or less. The bupivacaine infusion induced a decrease in mean arterial pressure, cardiac output, and heart rate. The dogs were randomly assigned to one of four groups after the end of bupivacaine infusion. The Control (C, $n = 6$) and Glucose (G, $n = 6$) groups received an IV infusion of normal saline (2 mL/kg) and glucose (2 mL/kg of 50% dextrose in water) for 15 min, respectively. The

Insulin-Glucose (IG, $n = 6$) group received an IV bolus of regular insulin (1 U/kg), plus a glucose infusion (2 mL/kg of 50% dextrose in water) for 15 min. The Insulin-Glucose-Potassium (IGK, $n = 6$) group received the same dose of insulin and glucose as the IG group, plus potassium ($1\text{--}3 \text{ mEq} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$). Mean arterial pressure, cardiac output, heart rate, and mixed venous oxygen saturation recovered toward baseline level more rapidly in the IG and IGK groups than in the C group (within 5 min versus more than 20 min). These results suggest that the infusion of insulin and glucose might reverse bupivacaine-induced cardiac depression in dogs.

(Anesth Analg 2000;91:1096-1102)

Перша доповідь (тварини)

1998



Pretreatment or Resuscitation with a Lipid Infusion Shifts the Dose-Response to Bupivacaine-induced Asystole in Rats

Author(s): Weinberg, Guy L. MD; VadeBoncouer, Timothy MD; Ramaraju, Gopal A. MD;
Garcia-Amaro, Marcelo F. MD; Cwik, Michael J. PhD

Issue: Volume 88(4), April 1998, pp 1071-1075

Publication Type: [Laboratory Investigations]

Publisher: © 1998 American Society of Anesthesiologists, Inc.

(Weinberg, VadeBoncouer) Assistant Professor of Anesthesiology, Department
of Anesthesiology.

ISSN:

0003-

3022

Accession:

00000542-

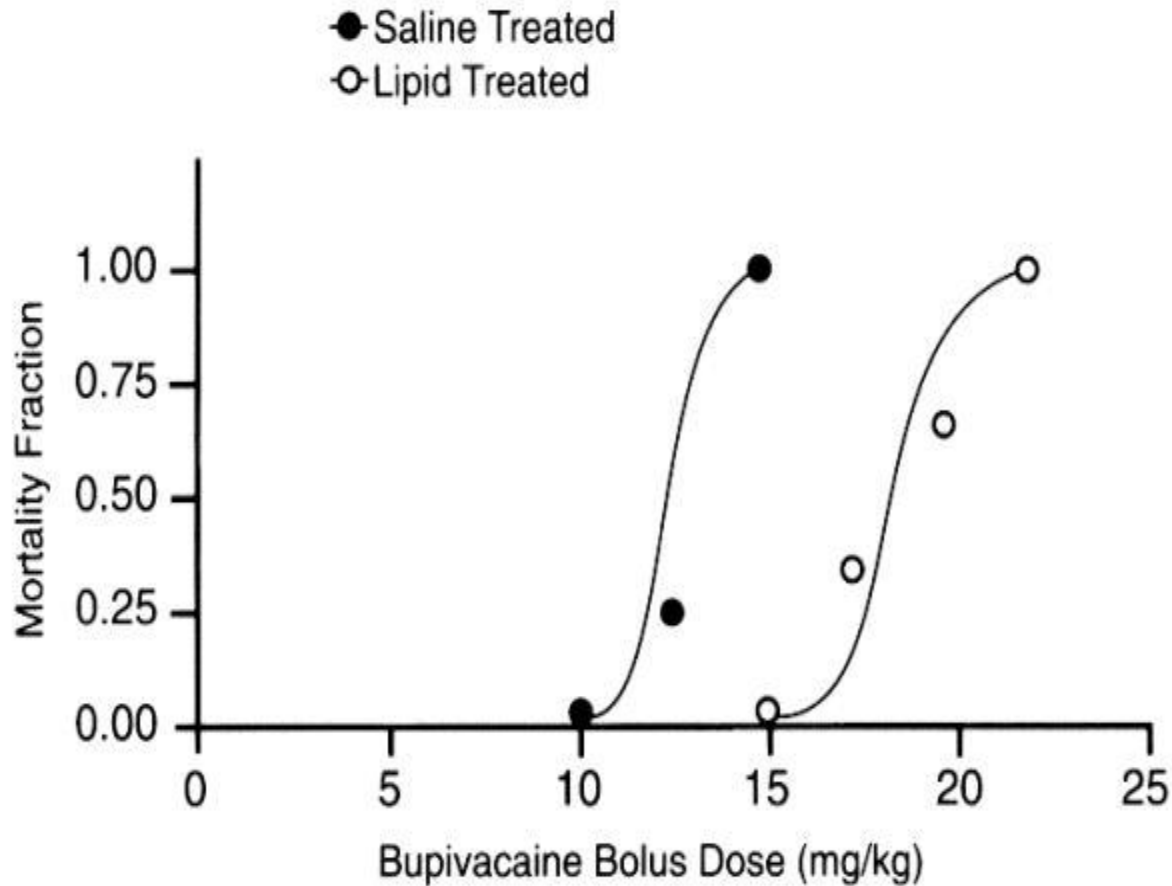
199804000-

00028

-
- Аналіз шансів – внутрішньовенне введення інтраліпиду збільшує дозу **бупівакаїну**, яка потрібна для розвитку асистолії у щурів.
-

Підтверджено в чистому експерименті

- Протокол 1 (Попереднє лікування інфузією інтраліпиду)
 - Фізіологічний розчин (n=6)
 - 10% інтраліпід (n=6)
 - 20% інтраліпід (n=6)
 - 30% інтраліпід (n=6)
- Протокол 2 (порівняння летальності з розмахом болюсних доз бупівакаїну після реанімації)
 - Фізіологічний розчин (n=6)
 - 30% інтраліпід (n=6)



Летальність після в/в болюсної дози бупівакаїну в залежності від реанімації із застосуванням або фізрозчину або ліпідної емульсії. Кожна крапка представляє фракцію летальності в групі з 6 тварин після відповідної болюсної дози бупівакаїну (більш ніж в 10 разів). **Величина LD50 склала 12.5 мг/кг для сольової реанімації та 18.5 мг/кг для ліпідної.**

Підсумок

- Профілактичне введення інтраліпиду перед реанімацією зсуває криву “доза – відповідь” до бупівакаїн-індукованої асистолії у щурів.
- Теорія – частково тлумачити ефект можна деструкцією бупівакаїну в новоствореній ліпідній фазі.
- Дані результати свідчать про можливість призначення ліпідної інфузії в лікуванні кардіальної токсичності від бупівакаїну.

ІНТРАЛІПІД[©]

- Застосовується з 1960-х рр.
 - Нутриційна підтримка
 - Є в аптеках більшості шпиталів
-

ІНТРАЛІПІД[©]

- Водна емульсія на олії сої
- Переважають тригліцериди з гліцерином, ізотонічність
- Фосфоліпіди яєчного білка (біля [1%]) є емульгатором.
- В крові краплі жиру формують жирові асоціації, окремі від водної частини плазми, в якій ліпофільні субстанції (бупівакаїн) може розчинятися.
- Пропофол... схожий за складом.

Механізм дії – ранні теорії

- 1. В крові краплі жиру формують жирові асоціації, окремі від водної частини плазми, в якій ліпофільні субстанції (бупівакаїн) можуть розчинятися.** Коефіцієнт жирового:водного бупівакаїну = 11.9 суттєво підтримує цю модель
- 2. Ці ліпідні асоціації можуть проявляти додаткові, комплексні фармакодинамічні властивості. Ліпіди транспортують молекули в органи – жирові депо.** Після введення Інтраліпіду знижується концентрація вільного бупівакаїну в плазмі
- 3. Інфузія ліпідів корисна для рівня метаболізму (бупівакаїн порушує синтез АТФ)** Eledjam та співавт в 1989 показали, що преінкубація з АТФ попереджає депресію скоротливості, виклакану бупівакаїном

2003

▼ Original Articles

Lipid Emulsion Infusion Rescues Dogs From Bupivacaine-Induced Cardiac Toxicity

Guy Weinberg, M.D., Richard Ripper, B.A., Douglas L. Feinstein, Ph.D., and William Hoffman, Ph.D.

Background and Objectives: We previously demonstrated in rats that intravenous infusion of a lipid emulsion increases survival in resuscitation from severe bupivacaine cardiac toxicity. The present studies were undertaken to determine if this method is similarly effective in a non-rodent model using a larger animal.

Methods: Bupivacaine, 10 mg/kg, was administered intravenously over 10 seconds to fasted dogs under isoflurane general anesthesia. Resuscitation included 10 minutes of internal cardiac massage followed with either saline or 20% lipid infusion, administered as a 4-mL/kg bolus followed by continuous infusion at 0.5 mL/kg/min for 10 minutes. Electrocardiogram (EKG), arterial blood pressure (BP), and myocardial pH (pH_m) and pO₂ (pmO₂) were continuously measured.

Results: Survival after 10 minutes of unsuccessful cardiac massage was successful for all lipid-treated dogs (n = 6), but with no survivors in the saline controls (n = 6) ($P < .01$). Hemodynamics, PmO₂, and pH_m were improved during resuscitation with lipid compared with saline treatment in which dogs did not recover.

Conclusions: We found that infusing a lipid emulsion during resuscitation from bupivacaine-induced cardiac toxicity substantially improved hemodynamics, pmO₂, and pH_m and increased survival in dogs. *Reg Anesth Pain*

Table 1. MAP, HR, PaO₂, PaCO₂, and pH_a Under Baseline Conditions in Saline- and Lipid-Treated Dogs

Group	No.	Treatment	MAP (mm Hg)	HR (min ⁻¹)	PaO ₂ (mm Hg)	PaCO ₂ (mm Hg)	pH _a
Saline	6	Baseline	91 ± 12	122 ± 17	236 ± 69	36 ± 2	7.38 ± 0.04
		Recovery	10 ± 3*	0*			
Lipid	6	Baseline	96 ± 14	128 ± 21	228 ± 63	35 ± 2	7.39 ± 0.02
		Recovery	93 ± 12	126 ± 18	212 ± 56	36 ± 2	7.35 ± 0.04

NOTE. Data are mean ± SD.

**P* < .05 compared with baseline.

Експеримент та результат

- 12 собак
 - Фатальна доза маркаїну (10 мг/кг)
 - 6 собакам введено Інтраліпід – усі вижили
 - 6 собакам введено фізрозчин – усі померли.
-

Типовий експеримент з Інтраліпідом

Інвазивний АТ

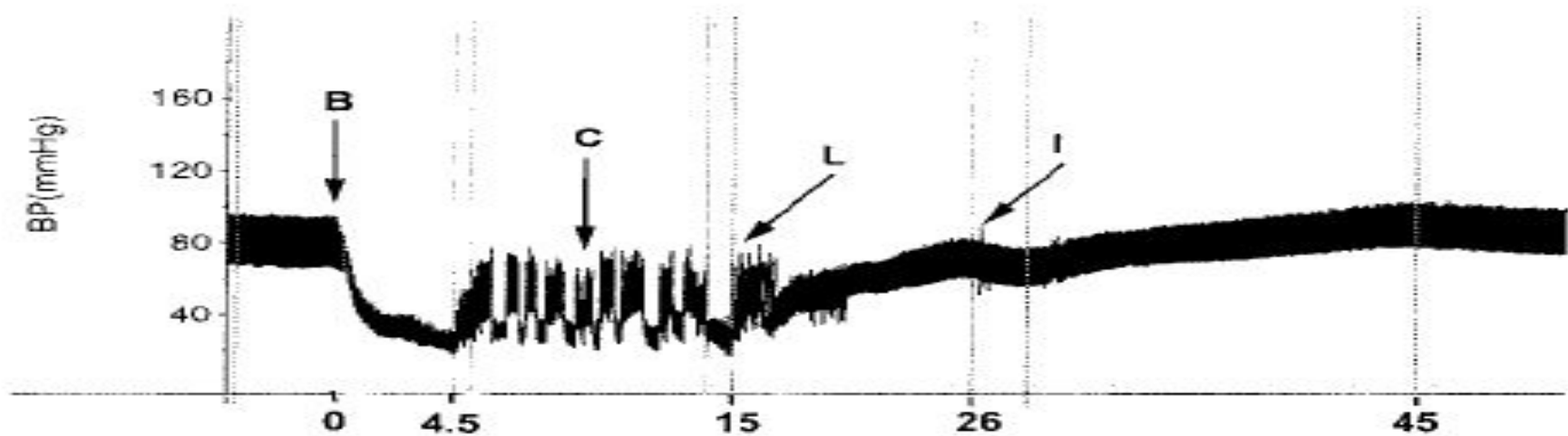


Fig 1. BP during a typical experiment. B indicates the start of a bupivacaine 10 mg/kg bolus infusion. This is taken as zero time. Criteria for circulatory collapse were reached at 4.5 minutes, and internal cardiac massage, indicated by C, was begun, causing the subsequent pressure spikes that continued until shortly after the lipid infusion, indicated by L, was begun at 15 minutes. Circulation was sufficiently established by 26 minutes (after roughly 10 minutes of lipid therapy) that isoflurane general anesthesia was restarted, indicated by I.

Перше повідомлення (ЛЮДИ)

Липень 2006 – Anaesthesiology

■ CASE REPORTS

Anesthesiology 2006; 105:217–8

© 2006 American Society of Anesthesiologists, Inc. Lippincott Williams & Wilkins, Inc.

Successful Use of a 20% Lipid Emulsion to Resuscitate a Patient after a Presumed Bupivacaine-related Cardiac Arrest

Meg A. Rosenblatt, M.D.,* Mark Abel, M.D.,† Gregory W. Fischer, M.D.,† Chad J. Itzkovich, M.D.,‡ James B. Eisenkraft, M.D.§

THE infusion of a lipid emulsion has been shown to increase the survival rates of both rats and dogs that have been resuscitated after an overdose of bupivacaine.^{1–3} We report the first successful use of a 20% lipid infusion to resuscitate a patient from a prolonged cardiac arrest that immediately followed the placement of an interscalene block with bupivacaine and mepivacaine.

Case Report

The patient was a 58-yr-old, 82-kg, 170-cm male who presented for arthroscopic repair of a torn rotator cuff in the right shoulder. His medical history was significant for coronary artery bypass graft surgery at age 43 yr. He gave a history of angina upon exertion and occasionally at rest. He declined further preoperative cardiac workup but was considered by his cardiologist to be stable on medical therapy. This included nitroglycerine as needed, lisinopril, atenolol isosorbide mononitrate, and clopidogrel and enteric-coated aspirin, both of which had been discontinued 1 week previously. His preoperative electrocardiogram revealed a right bundle-branch block, a left anterior hemiblock, and evidence of an old anterior wall myocardial infarction.

The patient arrived at the operating room holding area, where standard monitors were applied. Blood pressure was 120/80 mmHg, room air oxygen saturation measured by pulse oximetry was 98%, and

gen was delivered by a facemask attached to a self-inflating resuscitation bag while 50 mg propofol was injected intravenously. The seizure stopped, and spontaneous respirations resumed. Approximately 90 s later, the patient began to seize again; this time, 100 mg intravenous propofol was administered. The electrocardiogram showed asystole, and no pulse, by carotid or femoral palpation, or blood pressure was detectable. Advanced cardiac life support was immediately started. The trachea was intubated, and end-tidal carbon dioxide was detected with an EasyCap[®] II (Nelcor Inc., Hayward, CA). Tube position was confirmed by auscultation, after which chest compressions were immediately resumed. During the first 20 min of advanced cardiac life support, a total of 3 mg epinephrine, given in divided doses, 2 mg atropine, 300 mg amiodarone, and 40 U arginine vasopressin were administered. In addition, monophasic defibrillation was used at escalating energy levels—200, 300, 360, and 360 J, according to the advanced cardiac life support protocol. Cardiac rhythms included ventricular tachycardia with a pulse, pulseless ventricular tachycardia that momentarily became ventricular fibrillation, and eventually asystole. The arrhythmias observed during most of the resuscitation period were pulseless ventricular tachycardia and asystole.

After 20 min, at which time plans were being made to institute cardiopulmonary bypass, the administration of a lipid emulsion was suggested, and 100 ml of 20% Intralipid (for Baxter Pharmaceuticals by Fresenius Kabi, Uppsala, Sweden) was given through the peripheral intravenous catheter. Cardiac compressions continued, and a defibrillation shock at 360 J was given. Within seconds, a single sinus beat

Випадоk

Чоловік 58 років, 82 кг

*Артроскопічне відновлення
зв'язки правого плеча.*

Анамнез життя

- операція аортокоронарного шунтування
- Стенокардія напруги, кардіолог підтримував стабільність медикаментозно.

Лікування

- Нітрогліцерин (за потребою), лізиноприл, атенолол, ізосорбїду дїнітрат,
- Клопїдогрель та ентеральний аспїрин, кожен з яких було відмінено за 1 тиждень

Rosenblatt, M. A., M. Abel, et al. (2006). "Successful use of a 20% lipid emulsion to resuscitate a patient after a presumed bupivacaine-related cardiac arrest." Anesthesiology **105(1): 217-8.**

Анестезія

Плексусна плечова блокада

40 мл розчину МА:

20 мл бупівакаїну, 0.5%

та

20 мл мепівакаїну, 1.5%

- Стандартне моніторування, 50 мм ЕКГ, встановлено голку 22-G Stimuplex® та підключено до нейростимулятора Stimuplex®-DIG
- Міждрабнчатий простір ідентифіковано на рівні С6. Плечове сплетіння визначене стимуляцією біцепса (0.1 мс, 2 Гц) 0.34 мА
- 40 мл МА повільно введено (приблизно протягом 2,5 хв) по 5 мл порціях з аспіраціями між болюсами.
- Пацієнт був активним та контактним під час виконання блокади. Жодного разу не було аспірації крові, скраг на біль та парестезії.

Зупинка серця

Асистолія

Стандартний протокол ALS

- Через 30 сек втрата контакту, клоніко-тонічна судома. Внутрішньовенно введено 50 мг пропофолу.
- Через 90 сек судоми почали повторюватися; 100 мг пропофолу в/в.
- ЕКГ показала **асистолію**, пульс відсутній. Подальша підтримка життя протягом 20 хвилин.
- Додано 200 мг амодарону, 40 Од агрініну вазопресину в/в.

- Почато серцево-легеневий комплекс заходів
- Через периферійний в/в катетер введено 100 мл 20% Інтраліпиду[©] (Baxter Pharmaceuticals , Fresenius Kabi, Uppsala, Швеція)
- Протягом секунд на ЕКГ зареєстровано одиночний синусовий комплекс; введено 1 мг атропіну та 1 мг адреналіну.
- Протягом 15 сек продовжувався закритий масаж серця, ритм серця повернувся до синусового з частотою 90 за хв.
- Почалася інфузія ліпідної емульсії та тривала зі швидкістю 0,5 мл/кг/хв. протягом 2 год, після чого її припинено.

Відновлення

- Приблизно через 2,5 години пацієнта пробуджено, знято з ШВЛ та екстубовано.
- Активний, адекватний, права верхня кінцівка залишалася під дією блокади.
- Неврологічних ушкоджень не було.
- Доказів про вторинні ускладнення після введення Інтраліпиду (наприклад, панкреатит) немає.

Rosenblatt, M. A., M. Abel, et al. (2006). "Successful use of a 20% lipid emulsion to resuscitate a patient after a presumed bupivacaine-related cardiac arrest." Anesthesiology **105(1): 217-8.**

Anaesthesia, декілька місяців поспіль

Anaesthesia, 2006, **61**, pages 800–801

doi:10.1111/j.1365-2044.2006.04740.x

CASE REPORT

Successful resuscitation of a patient with ropivacaine-induced asystole after axillary plexus block using lipid infusion*

R. J. Litz, M. Popp, S. N. Stehr and T. Koch

Department of Anaesthesiology and Intensive Care Medicine, Fetscher Str. 74, University Hospital Dresden, 01307 Dresden, Germany

Summary

Ropivacaine 1% 40 ml was mistakenly injected as part of an axillary plexus block in an 84-year-old woman. After 15 min the patient complained of dizziness and drowsiness and developed a generalised tonic-clonic seizure followed by an asystolic cardiac arrest. After 10 min of unsuccessful cardiopulmonary resuscitation, a bolus of 100 ml of Intralipid 20% (2 ml.kg^{-1}) was administered followed by a continuous infusion of 10 ml.min^{-1} . After a total dose of 200 ml of Intralipid 20% had been given spontaneous electrical activity and cardiac output was restored. The patient recovered completely. We believe the cardiovascular collapse was secondary to ropivacaine absorption following the accidental overdose. This case shows that lipid infusion may have a beneficial role in cases of local anaesthetic toxicity when conventional resuscitation has been unsuccessful.

Correspondence to: Rainer J. Litz

E-mail: rainer.litz@uniklinikum-dresden.de

*Editor's Note

Readers are directed to the associated correspondence by Weinberg in this issue.

Accepted: 2 June 2006

Випадок

Жінка 84 років,
50 кг, ASA III

Операція

- Контрактура Дюпюїтрена під плечовою плексусною анестезією

Анамнез життя

- Легка форма синдрому Морган'ї – Адамса – Стокса
- Left bundle branch block
- Регургітація мітрального та трикуспідального клапанів II ступеня.

Анестезія

40 мл 1%
(замість 0.5%)
ропівакаїну

- Блокада плечового сплетіння
- МА введено після повторних аспіраційних проб

Зупинка серця + Інтраліпід

100 мл 20%
Інтраліпиду
болюсно, потім
інфузія. Загальна
доза 200 мл

- Біля 2 хвилин поспіль у пацієнтки виникла **шлуночкова екстрасистолія**, яка перейшла в **брадікардію** та **асистолію**.
- СЛР – Протокол ALS
- Через 10 хвилин СЛР болюсно введено 100 мл 20% Інтраліпиду (Baxter Deutschland GmbH, Unterschleissheim, Germany)
- Потім – постійна інфузія 10 мл/хв.
- Після загальної дози 200 мл (4 мл/кг)
- Зареєстровано електричну активність у вигляді тахіаритмії з уширеним комплексом

- Пацієнтка переведена у ВІТ та через 3 год екстубована. Подальші дослідження серця показали відсутність інфаркту міокарду / ТЕЛА
 - Через 4 дні пацієнтка повністю відновилася та виписана додому.
-

2008

Case Report

Successful Resuscitation After Ropivacaine and Lidocaine-Induced Ventricular Arrhythmia Following Posterior Lumbar Plexus Block in a Child

Hugues Ludot, MD*

Jean-Yves Tharin, MD*

Mohamed Belouadah, MD†

Jean-Xavier Mazoit, MD, PhD‡§

Jean-Marc Malinovsky, MD, PhD||

We report the case of a 13-yr-old girl scheduled for knee surgery under general anesthesia and posterior lumbar plexus block. A ventricular arrhythmia developed 15 min after local anesthetic injection. A 20% lipid emulsion was successful in converting the ventricular arrhythmia to a sinus rhythm. This is consistent with previous reports suggesting that lipid emulsion is an effective emergency treatment of local anesthetic toxicity. We recommend the immediate availability of lipid emulsion along with other emergency therapeutics in operating rooms where local anesthetics are used.

(*Anesth Analg* 2008;106:1572-4)

Lipid emulsion increases the lethal threshold and decreases mortality after systemic overdose of local anesthetics in animals.^{1,2} Recent reports in humans suggest that Intralipid® may be an effective therapy for cardiac toxicity from high systemic concentrations of ropivacaine and bupivacaine, even in patients for whom conventional resuscitation is ineffective.^{3,4} We report the successful use of 20% lipid infusion to treat a ventricular arrhythmia after ropivacaine and lidocaine injection in a psoas compartment block in a child.

CASE REPORT

A 13-yr-old girl, weighing 55 kg, 162 cm tall, and ASA I

was 88/45 mm Hg, pulse oximetry showed 99% saturation, and end-tidal carbon dioxide was 41 mm Hg. After anesthetic induction the child was placed in the right lateral decubitus position and a lumbar plexus block was performed as described by Dadure et al.⁵ The posterior lumbar plexus block was achieved with an 18-gauge insulated needle (Plexuolong®, Pajunk, Melsungen, Germany) using a neurostimulator (HNS 11®, Braun, Germany), with a starting output of 2 mA, 1 ms, and 1 Hz. We observed patellar movements elicited by impulses of 0.50 mA. After a negative aspiration test, a 2 mL mixture containing equal volumes of 1% lidocaine with added epinephrine 1/200,000 and 0.75% ropivacaine was injected through the needle. Although using the same intensity of impulse, muscular contractions disappeared, and reappeared by using 2 mA impulses. Vital signs remained unchanged throughout administration. A total volume of 20 mL of the same lidocaine/ropivacaine solution

Successful Resuscitation After Ropivacaine and Lidocaine-Induced Ventricular Arrhythmia Following Posterior Lumbar Plexus Block in a Child

Hugues Ludot, MD*

Jean-Yves Tharin, MD*

We report the case of a 13-yr-old girl scheduled for knee surgery under general anesthesia and posterior lumbar plexus block. A ventricular arrhythmia developed 15 min after local anesthetic injection. A 20% lipid emulsion was successful in

A ventricular tachycardia at 150 bpm wide with QRS complexes (Fig. 1A) spontaneously developed 15 min after the end of local anesthetic administration. Her arterial blood pressure was 120/92 mm Hg, and her arterial oxygen

decreases markedly with systemic ropivacaine and lidocaine anesthetics in animals.^{1,2} Recent reports in humans suggest that Intralipid® may be an effective therapy for cardiac toxicity from high systemic concentrations of ropivacaine and bupivacaine, even in patients for whom conventional resuscitation is ineffective.^{3,4} We report the successful use of 20% lipid infusion to treat a ventricular arrhythmia after ropivacaine and lidocaine injection in a psoas compartment block in a child.

CASE REPORT

A 13-yr-old girl, weighing 55 kg, 162 cm tall, and ASA I

saturation, after anesthetic induction the child was placed in the right lateral decubitus position and a lumbar plexus block was performed as described by Dadure et al.⁵ The posterior lumbar plexus block was achieved with an 18-gauge insulated needle (Plexuolong®, Pajunk, Melsungen, Germany) using a neurostimulator (HNS 11®, Braun, Germany), with a starting output of 2 mA, 1 ms, and 1 Hz. We observed patellar movements elicited by impulses of 0.50 mA. After a negative aspiration test, a 2 mL mixture containing equal volumes of 1% lidocaine with added epinephrine 1/200,000 and 0.75% ropivacaine was injected through the needle. Although using the same intensity of impulse, muscular contractions disappeared, and reappeared by using 2 mA impulses. Vital signs remained unchanged throughout administration. A total volume of 20 mL of the same lidocaine/ropivacaine solution

2008

Case Report

Successful Resuscitation After Ropivacaine and Lidocaine-Induced Ventricular Arrhythmia Following Posterior Lumbar Plexus Block in a Child

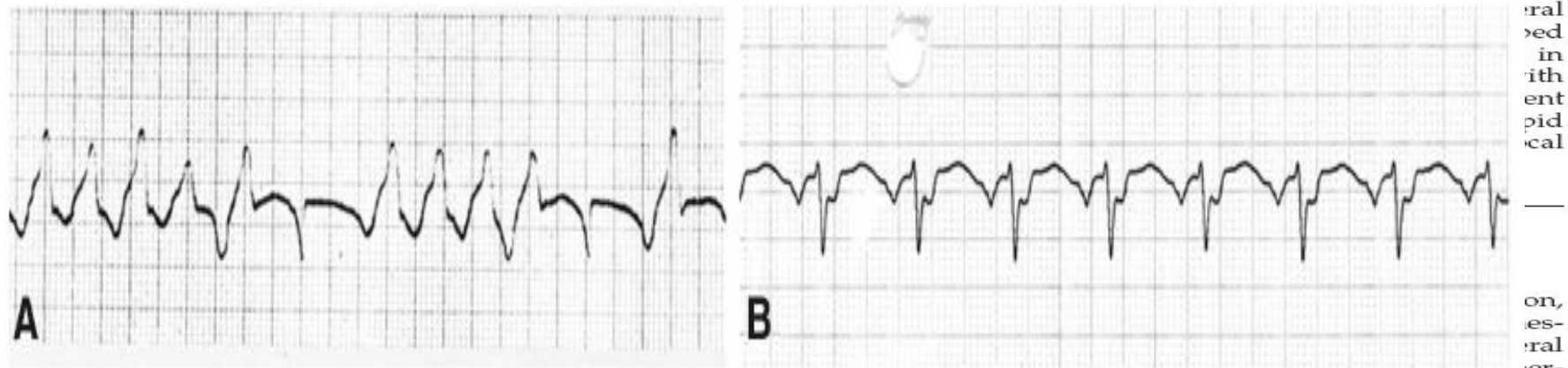


Figure 1. Electrocardiogram tracing after administration of a mixture of ropivacaine and lidocaine for lumbar plexus block. Trace A represents the ventricular arrhythmia occurring within 15 min after injection of local anesthetics. Trace B shows the effects of lipid emulsion on the arrhythmia approximately 2 min after IV injection of 3 mL/kg of Medialipid®.

CASE REPORT

A 13-yr-old girl, weighing 55 kg, 162 cm tall, and ASA I

ropivacaine was injected through the needle. Although using the same intensity of impulse, muscular contractions disappeared, and reappeared by using 2 mA impulses. Vital signs remained unchanged throughout administration. A total volume of 20 mL of the same lidocaine/ropivacaine solution



Successful Resuscitation After Ropivacaine and Lidocaine-Induced Ventricular Arrhythmia Following Posterior Lumbar Plexus Block in a Child

Hugues Ludot, MD* We report the case of a 13-yr-old girl scheduled for knee surgery under general

to measure local anesthetic concentrations. The plasma developed
concentrations of ropivacaine and lidocaine were 872 and 648 ng/mL, respectively, at the time of the cardiac arrhythmia, and 494 and 360 ng/mL 2 h later. successful in
treatment
of lipid
ere local

IV lipid emulsion increases the lethal threshold and decreases mortality after systemic overdose of local anesthetics in animals.^{1,2} Recent reports in humans suggest that Intralipid® may be an effective therapy for cardiac toxicity from high systemic concentrations of ropivacaine and bupivacaine, even in patients for whom conventional resuscitation is ineffective.^{3,4} We report the successful use of 20% lipid infusion to treat a ventricular arrhythmia after ropivacaine and lidocaine injection in a psoas compartment block in a child.

CASE REPORT

A 13-yr-old girl, weighing 55 kg, 162 cm tall, and ASA I

was 88/45 mm Hg, pulse oximetry showed 99% saturation, and end-tidal carbon dioxide was 41 mm Hg. After anesthetic induction the child was placed in the right lateral decubitus position and a lumbar plexus block was performed as described by Dadure et al.⁵ The posterior lumbar plexus block was achieved with an 18-gauge insulated needle (Plexuolong®, Pajunk, Melsungen, Germany) using a neurostimulator (HNS 11®, Braun, Germany), with a starting output of 2 mA, 1 ms, and 1 Hz. We observed patellar movements elicited by impulses of 0.50 mA. After a negative aspiration test, a 2 mL mixture containing equal volumes of 1% lidocaine with added epinephrine 1/200,000 and 0.75% ropivacaine was injected through the needle. Although using the same intensity of impulse, muscular contractions disappeared, and reappeared by using 2 mA impulses. Vital signs remained unchanged throughout administration. A total volume of 20 mL of the same lidocaine/ropivacaine solution

Intravenous Lipid Infusion in the Successful Resuscitation of Local Anesthetic-Induced Cardiovascular Collapse After Supraclavicular Brachial Plexus Block

Julio A. Warren, MD

R. Brian Thoma, MD

Alexandru Georgescu, MD

Saurin J. Shah, MD

We describe a case of successful resuscitation with an IV lipid infusion of local anesthetic-induced cardiovascular toxicity after supraclavicular brachial plexus block with mepivacaine and bupivacaine. Lipid therapy was initiated after 10 min of unsuccessful resuscitation and resulted in restoration of cardiovascular activity and hemodynamic stability. This case illustrates the utility of IV lipid therapy in the treatment of local anesthetic toxicity.

(*Anesth Analg* 2008;106:1578-80)

Rescue from bupivacaine-induced cardiovascular collapse with IV lipid therapy has been investigated in animal models.¹⁻³ As a result, lipid therapy was proposed for treatment of such local anesthetic toxicity⁴⁻⁶ and was described in resuscitations of patients with bupivacaine and ropivacaine-induced asystole.^{7,8} We report the successful resuscitation of a patient with IV lipid infusion following cardiovascular collapse after supraclavicular brachial plexus block with mepivacaine and bupivacaine.

CASE REPORT

A 60-yr-old man, weighing 83 kg, presented for revision of left upper extremity basilic vein fistula. Pertinent history

monitored in the preoperative holding area; he followed commands appropriately, and his vital signs were stable.

Five minutes later, he began to exhibit labored respirations with bilateral breath sounds, followed by apnea and unresponsiveness. Pulselessness developed, and cardiopulmonary resuscitation (CPR) was initiated. His cardiac rhythm degenerated. He was given atropine 1 mg IV, epinephrine 1 mg IV increments (total 3 mg), vasopressin 40 U, 100 mL 8.4% sodium bicarbonate, and magnesium sulfate 6 g over 10 min, including 11 successive defibrillations (up to 360 J) with minimal brief periods of perfusing heart rhythms but no restoration of sustained cardiovascular activity. Liposyn III 20% IV fat emulsion (Hospira, Inc., Lake Forest, IL) was administered centrally via infusion without bolus (250 mL over 30 min) beginning 10 min after CPR was initiated. Repeated defibrillations during lipid infusion produced successively longer intervals of sustained cardiac rhythm until wide complex tachycardia developed. After

Timeline of critical events with cardiac rhythm strips

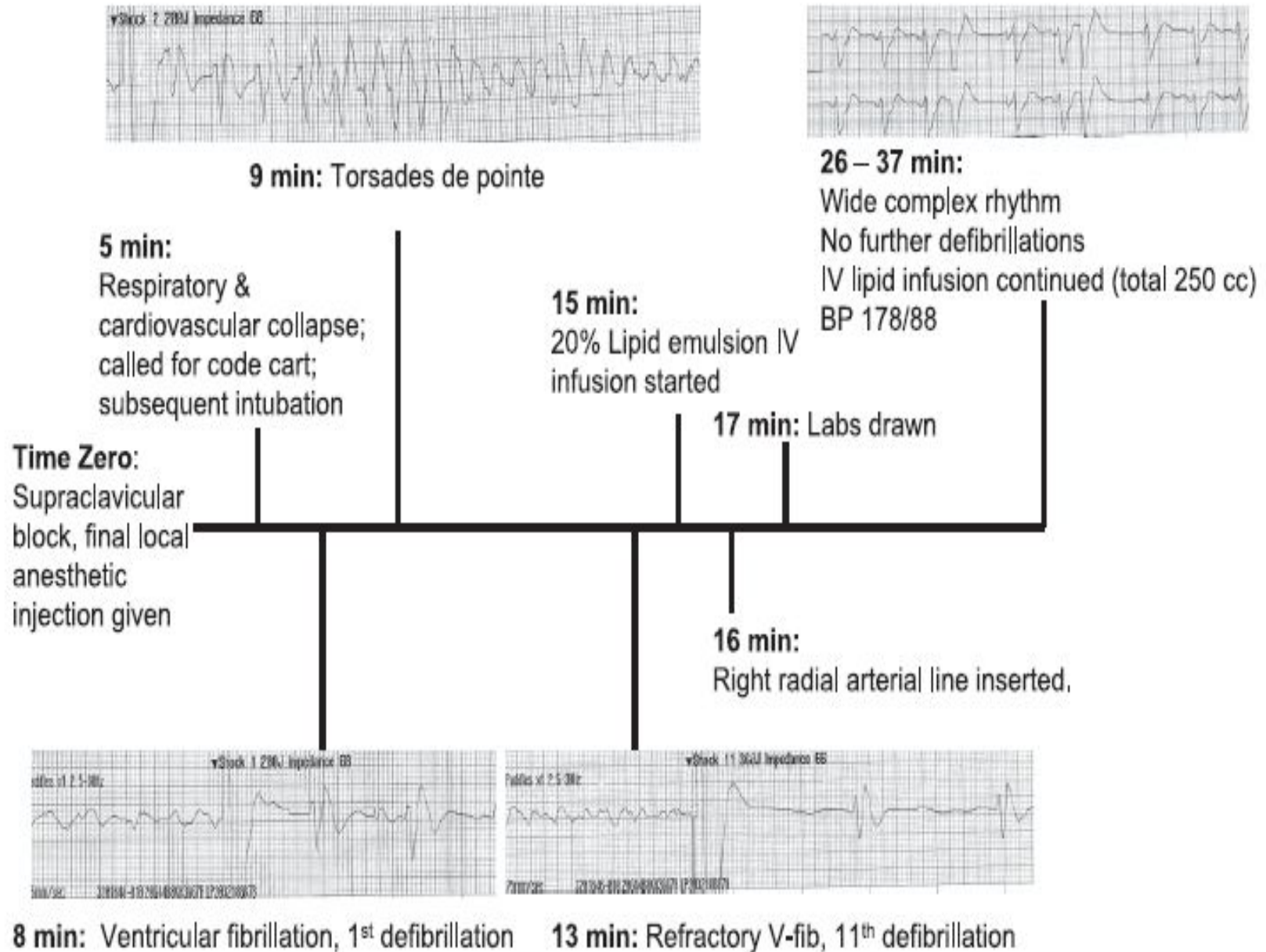


Figure 2. Timeline of critical events with cardiac rhythm strips. BP = arterial blood pressure; V-fib = ventricular fibrillation.

Огляд подальших публікацій

Огляд та аналіз даних, січень 2008

Editorial

СМЕ Lipid Infusion Therapy: Translation to Clinical Practice

Guy L. Weinberg, MD

These are heady days for the regional anesthesia community. Ultrasound technology and continuous-infusion catheters hold the promise for increasing the popularity and utility of perioperative regional anesthesia. This issue of *Anesthesia & Analgesia* includes a series of articles on an apparently effective treatment for the most devastating complication of regional anesthesia: cardiovascular collapse from local anesthetic overdose.¹⁻⁴

The systemic toxicity from local anesthetic overdose was first described by Mayer in a 1928 report of 40 fatalities related to local anesthesia.⁵ The risk from modern lipophilic local anesthetics was highlighted by George Albright in a seminal editorial in 1979.⁶ Since then, the molecular mechanisms, clinical spectrum, and treatment of local anesthetic cardiac toxicity have been carefully described. Until recently, cardiopulmonary bypass was the only method shown effective in treating refractory cardiac arrest from local anesthetic overdose.⁷

Three laboratory reports over the past decade have shown that infusion of lipid emulsion mitigates otherwise overwhelming bupivacaine toxicity in animals^{8,9} and in an isolated rat heart.¹⁰ Rosenblatt et al. subsequently reported rapid resuscitation after lipid infusion in a patient who failed standard advanced cardiac life support measures for cardiac arrest after brachial plexus anesthesia.¹¹ Similar reports by Litz et al.,¹² Foxall et al.,¹³ and Zimmer et al.¹⁴ give added support to the use of lipid emulsion for

Редакційна 2008

- 3 повідомлення (на той час)
- Ішемічна хвороба серця та аритмії сприяють токсичності МА
- Litz et al. – представили фармакокінетичні дані про рівні мепівакаїну у сироватці до та після призначення Інтраліпиду
 - Рівні Мепівакаїну знижались більш швидко після інфузії ліпідів та визначалися $t_{1/2}$
 - Це підтверджує теорію “ліпідного змиву”

3 теорії - оновлення

1. Теорія “ліпідного змиву” - ліпофільні молекули МА розділяються в жировому середовищі, що інактивує їх для тканин. – концептуально просто, але можливо насправді складніше, ніж здається.
2. Метаболічне пригнічення – бупівакаїн пригнічує продукцію жирних кислот на внутрішній мітохондріальній мембрані. Ліпіди гальмують ці процеси та сприяють оксидації головного джерела енергії для серця.
3. Stehr et al показали, що інфузія має позитивний інотропний ефект в ізольованому серці

Ⓞ Lipid Emulsion for the Treatment of Local Anesthetic Toxicity: Patient Safety Implications

Sorin J. Brull, MD

There is little question that the absolute, scientific “proof” of lipid emulsion’s efficacy in reversing local anesthetic-induced cardiac arrest is yet lacking. Such a proof would require prospective, double-blind, placebo-controlled studies in humans, and such studies will thankfully never be performed, for obvious ethical reasons. However, when deciding on the patient safety implications of a novel, potentially life-saving, therapy, one must consider the tenuous and often unknown balance between the purported benefits and potential risks.

BENEFITS

On the one hand, it is obvious from the published case reports (including the three manuscripts in this issue of the journal),^{1–3} and the anecdotal “evidence” posted on the web at www.lipidrescue.org, that lipid emulsion (LE) has been used successfully to reverse local anesthetic toxicity. First, it should be noted that it is indeed reversal of “local anesthetic” cardiac toxicity, not just “bupivacaine”-induced cardiac toxicity that responds to LE treatment.^{4,5} In fact, there is also published evidence that overdoses with other lipid-soluble drugs (such as bupropion, lamotrigine, verapamil, and clomipramine) may respond equally well to LE therapy.^{6–8} Second, recent reports attest to the efficacy of LE therapy in reversing the central nervous system (CNS) toxicity.^{3,9} This finding may be

Алгоритм

2007, UK, Асоціація анестезіологів



THE ASSOCIATION OF ANAESTHETISTS *of Great Britain & Ireland*

Guidelines for the Management of Severe Local Anaesthetic Toxicity

Signs of severe toxicity:

- Sudden loss of consciousness, with or without tonic-clonic convulsions
- Cardiovascular collapse: sinus bradycardia, conduction blocks, asystole and ventricular tachyarrhythmias may all occur
- Local anaesthetic (LA) toxicity may occur some time after the initial injection

Immediate management:

- Stop injecting the LA
- **Call for help**
- Maintain the airway and, if necessary, secure it with a tracheal tube
- Give 100% oxygen and ensure adequate lung ventilation (hyperventilation may help by increasing pH in the presence of metabolic acidosis)
- Confirm or establish intravenous access
- Control seizures: give a benzodiazepine, thiopental or propofol in small incremental doses
- Assess cardiovascular status throughout

2007, UK, Асоціація анестезіологів

Signs of severe toxicity:

- Sudden loss of consciousness, with or without tonic-clonic convulsions
- Cardiovascular collapse: sinus bradycardia, conduction blocks, asystole and ventricular tachyarrhythmias may all occur
- Local anaesthetic (LA) toxicity may occur some time after the initial injection

2007, UK, Асоціація анестезіологів

Immediate management:

- Stop injecting the LA
- **Call for help**
- Maintain the airway and, if necessary, secure it with a tracheal tube
- Give 100% oxygen and ensure adequate lung ventilation (hyperventilation may help by increasing pH in the presence of metabolic acidosis)
- Confirm or establish intravenous access
- Control seizures: give a benzodiazepine, thiopental or propofol in small incremental doses
- Assess cardiovascular status throughout

2007, UK, Асоціація анестезіологів

Management of cardiac arrest associated with LA injection:

- Start cardiopulmonary resuscitation (CPR) using standard protocols
- Manage arrhythmias using the same protocols, recognising that they may be very refractory to treatment
- Prolonged resuscitation may be necessary; it may be appropriate to consider other options:
 - Consider the use of cardiopulmonary bypass if available
 - Consider treatment with lipid emulsion

2007, UK, Асоціація анестезіологів

Treatment of cardiac arrest with lipid emulsion: (approximate doses are given in red for a 70-kg patient)

- Give an intravenous bolus injection of Intralipid® 20% 1.5 ml.kg^{-1} over 1 min
 - o Give a bolus of 100 ml
- Continue CPR
- Start an intravenous infusion of Intralipid® 20% at $0.25 \text{ ml.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$
 - o Give at a rate of 400 ml over 20 min
- Repeat the bolus injection twice at 5 min intervals if an adequate circulation has not been restored
 - o Give two further boluses of 100 ml at 5 min intervals
- After another 5 min, increase the rate to $0.5 \text{ ml.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ if an adequate circulation has not been restored
 - o Give at a rate of 400 ml over 10 min
- Continue infusion until a stable and adequate circulation has been restored

2007, UK, Асоціація анестезіологів

Follow-up action:

- Report cases from the United Kingdom to the National Patient Safety Agency (via www.npsa.nhs.uk). Cases from the Republic of Ireland should be reported to the Irish Medicines Board. Whether or not lipid emulsion is administered, please also report cases to the LipidRescue™ site: www.lipidrescue.org.
- If possible, take blood samples into a plain tube and a heparinised tube before and after lipid emulsion administration and at 1 h intervals afterwards. Ask your laboratory to measure LA and triglyceride levels (these have not yet been reported in a human case of LA intoxication treated with lipid).
- Please read the notes overleaf

Your nearest bag of Intralipid® is kept

Notes

- Intralipid® 20% has been shown to reverse LA-induced cardiac arrest in animal models [1,2] and in human case reports [3,4], and its use has been reported in the treatment of life-threatening toxicity without cardiac arrest [5]. Its therapeutic potential has been highlighted by the National Patient Safety Agency [6].
- Intralipid® 20% 1000 ml should be immediately available in all areas where potentially cardiotoxic doses of local anaesthetics are given, along with guidelines for its use.
- In the UK, Intralipid® is distributed by Fresenius Kabi Ltd. It is distributed in the Republic of Ireland by Cahill May Roberts.
- Intralipid® is readily available from most hospital pharmacies, which may also be able to help departments with timely replacement of bags nearing expiry.
- The usefulness of other lipid emulsions is not known, as published work to date has only used Intralipid®.
- Although some propofol preparations are provided in Intralipid®, e.g. Diprivan®, these are not a suitable alternative, due to the significant cardiovascular depression caused by the propofol. This does not preclude the use of small, incremental doses of propofol to control seizures.
- The use of Intralipid® in this way is relatively novel. Therefore, future laboratory and clinical experiences are likely to dictate further refinement of the method.
- This guideline document will be reviewed regularly and updated when necessary. Updated versions will be available on <http://www.aagbi.org> and <http://www.lipidrescue.org>.
- Further educational matter is available at <http://www.lipidrescue.org>.

2007, UK, Асоціація анестезіологів

References

1. Weinberg G et al. Lipid emulsion infusion rescues dogs from bupivacaine-induced cardiac toxicity. *Regional Anesthesia and Pain Medicine* 2003; **28**: 198-202
2. Weinberg GL et al. Pretreatment or resuscitation with a lipid infusion shifts the dose-response to bupivacaine-induced asystole in rats. *Anesthesiology* 1998; **88**: 1071-5
3. Rosenblatt MA et al. Successful use of a 20% Lipid emulsion to resuscitate a patient after a presumed bupivacaine-related cardiac arrest. *Anesthesiology* 2006; **105**: 217-8
4. Litz RJ et al. Successful resuscitation of a patient with ropivacaine-induced asystole after axillary plexus block using lipid infusion. *Anaesthesia* 2006; **61**: 800-1
5. Foxall G et al. Levobupivacaine-induced seizures and cardiovascular collapse treated with Intralipid. *Anaesthesia* 2007; **62**: 516-8.
6. Patient Safety Alert 21 (28 March 2007) – Safer practice with epidural injections and infusions. London: National Patient Safety Agency (www.npsa.nhs.uk)

This guideline is not a standard of medical care. The ultimate judgement with regard to a particular clinical procedure or treatment plan must be made by the clinician in the light of the clinical data presented and the diagnostic and treatment options available.



Case Management Guideline

INTRALIPID USE

- I. **Purpose:** To provide guidance on the use of Intralipid as an antidote.
- II. **Background:** Intralipid is developing support as a potential antidote for intravenous administration of local anesthetics. It also has demonstrated recent promise in animal models of toxicity with other lipid soluble agents, including calcium channel antagonists and cyclic antidepressants. Currently available data is very limited.
- III. **Indications:** Cardiac arrest due to local anesthetic toxicity. Most commonly bupivacaine,. However may be useful for other agents with high lipid solubility.
- IV. **Contraindications:** None known
- V. **Procedure:**



INTRALIPID USE

- I. **Purpose:** To provide guidance on the use of Intralipid as an antidote.
- II. **Background:** Intralipid is developing support as a potential antidote for intravenous administration of local anesthetics. It also has demonstrated recent promise in animal models of toxicity with other lipid solutions.
- Procedure for a 70 kg patient (500 mL Intralipid 20%):**
- III. **Initial Management:**
- A) Continue cardiopulmonary resuscitation and standard therapies.
- IV. **Concomitant Therapy:**
- B) Draw 100 mL Intralipid from the bag and give as a bolus over 1 minute.
- V. **Procedure:**
- C) Run the remaining 400 mL Intralipid over 25 minutes.
 - A) Repeat the 100 mL bolus in 3-5 minutes (up to twice, total 300 mL) if circulation not restored.
 - B) Continue infusion until hemodynamic stability restored.
 - D) Maximum recommended total dose of 500 mL.
- VI. **Procedure for a 70 kg patient (500 mL Intralipid 20%):**
- A) Continue cardiopulmonary resuscitation and standard therapies.
 - B) Draw 100 mL Intralipid from the bag and give as a bolus over 1 minute.
 - C) Run the remaining 400 mL Intralipid over 25 minutes.
 - D) Repeat the 100 mL bolus in 3-5 minutes (up to twice, total 300 mL) if circulation not restored.
 - E) Continue infusion until hemodynamic stability restored.
 - F) Maximum recommended total dose of 500 mL.
- VII. For further information and to report the use of Intralipid, please see this website: www.lipidrescue.org

William T. Hurley, M.D., Medical Director

7-5-07
Date

Approved: 6-07

References:

- Weinberg, G. Lipid rescue resuscitation from local anaesthetic cardiac toxicity. *Toxicological Reviews*. 2006;25(3):139-145.
- Rosenblatt MA, Abel M, Fischer GW et al. Successful use of a 20% lipid emulsion to resuscitate a patient after a presumed bupivacaine-related cardiac arrest. *Anesthesiology* 2006;105:217-8.
- Zimmer C, Piepenbrink K, Riest G, Peters J. Cardiotoxic and neurotoxic effects after intravascular bupivacaine administration: therapy with lidocaine, propofol and lipid emulsion. *Anaesthesist* 2007

**Клінічний протокол
надання медичної допомоги хворим і
постраждалим з тяжким отруєнням
місцевим анестетиком (МА)
Код МКХ-10: T41.3**

Ознаки та критерії діагностики захворювання

- Отруєння місцевим анестетиком (МА) може статися під час або після виконання епідуральної, провідникової (включно з парацервікальною в акушерстві та гінекології, дентальними блокадами у стоматології), інфільтраційної, поверхневої (на слизових або пошкодженій шкірі) та внутрішньовенної регіонарної анестезії.
-

-
- Особливо великим є ризик отруєння лідокаїном (через можливість помилкового застосування 10% замість 2% розчину) і МА тривалої дії (бупівакаїн, ропівакаїн) через їх значну абсорбцію до міокарда.
-

-
- Перші прояви отруєння можуть з'явитися миттєво або за деякий час після застосування МА. Миттєвий початок можливий при інтравазальному потраплянні МА (несправність манжети при внутрішньовенній регіонарній анестезії або ненавмисне введення до вени чи артерії) або вдиханні аерозолю (Лідокаїн спрей у стоматології).
-

-
- Відстрочений початок можливий після застосування значних доз МА упродовж перших 30 хвилин (найчастіше - між 10-ю та 20-ю хвилинами), хоч описані випадки перших проявів за кілька годин після т.зв. тумесцентної інфільтраційної анестезії великими дозами лідокаїну при ліпосакції (рівень доказовості C)
-

Прояви тяжкого отруєння МА:

- з боку центральної нервової системи (ЦНС): раптові порушення душевного стану, значне збудження або непритомність, із тоніко-клонічними конвульсіями або без них (при повільному початкові можливі передвісники: запаморочення, дзвін у вухах, двоїння в очах, металевий присмак у роті, занепокоєння, ністагм, посмикування м'язів, сонливість);
-

Прояви тяжкого отруєння МА:

- з боку серцево-судинної системи: серцево-судинний колапс (нестабільність гемодинаміки, або синусова брадикардія, або порушення провідності, або асистолія, або шлуночкові тахіаритмії).

Диференційна діагностика

- Високий або навіть тотальний епідуральний блок, можливий при надмірному об'ємі МА для епідуральної анестезії, також проявляється брадикардією, артеріальною гіпотензією, при рівні блоку вище С4 - апное, але без непритомності та розширення зіниць.
- Перша допомога - ШВЛ, при брадикардії - атропін, при артеріальній гіпотензії - симпатоміметики.
-

Диференційна діагностика

- Анафілактичний шок на МА, особливо - амідні, буває казуїстично рідко (більш вірогідно - на будь-який компонент премедикації). Також проявляється артеріальною гіпотензією, інколи - порушеннями свідомості (без конвульсій). Але першим проявом зазвичай буває бронхоспазм (свистячі хрипи на видиху, скарги на задуху), нерідко буває кропивниця (набряк шкіри з почервонінням).
- Перша допомога - адреналін, глюкокортикоїди, антагоністи гістамінових рецепторів.

Диференційна діагностика

- Зомління (синкопа) також проявляється непритомністю (інколи - з конвульсіями), брадикардією, артеріальною гіпотензією, зазвичай - ще перед уведенням МА, особливо - у сидячому положенні, у стоматології - при закиданні голови.
- Укладання навznak (на спину), як правило, призводить до полегшення.

Диференційна діагностика

- Високий або навіть тотальний спинномозковий блок, можливий при ненавмисному введенні МА до підпавутинного простору під час виконання епідуральної анестезії (включно з каудальною), паравертебральної блокади на будь-якому рівні, інтерскаленної блокади плечового сплетення, блокади другої гілки трійчастого нерва (*nervus maxillaris*) біля круглого отвору, блокади зірчастого вузла, також проявляється брадикардією, артеріальною гіпотензією, при рівні блоку вище С4 - апное, а при тотальному блокові - ще й непритомністю та максимальним розширенням обох зіниць.
- Перша допомога - ШВЛ, при брадикардії - атропін, при артеріальній гіпотензії - симпатоміметики.

Діагностична програма

- Клінічні методи: оцінка притомності, дихання (можливе апное навіть при відсутності судом), пульсу (ритмічності, приблизної частоти, напруження, наповнення). Точне вимірювання ЧСС і артеріального тиску при відсутності монітора та помічників може лише затримати реанімаційні заходи.
- Лабораторні методи (рН, P_{aO_2} , P_{aCO_2} , плазмовий рівень МА) малодоступні в такій ситуації і не повинні відволікати від реанімаційних заходів.
- Інструментальні методи: якщо ускладнення трапилось при зарані підключеному моніторі, ЕКГ допоможе оцінити характер аритмії, пульсоксиметрія – стан оксигенації і наявність серцевого викиду, капнографія – стан вентиляції. Якщо монітор не був підключений зарані, пошуки приладів не повинні відволікати від реанімаційних заходів.

Лікувальна програма

- Припинити введення МА.
- Кликати на допомогу.
- Підтримувати прохідність дихальних шляхів, при потребі та можливості – інтубацією трахеї (рівень доказовості C). Якщо самостійна або штучна вентиляція легень можлива без інтубації трахеї, краще її не виконувати (може перервати вентиляцію на значний час і спровокувати асистолію).
- Подавати 100% кисень (при наявності) і забезпечити достатню вентиляцію, при потребі – штучну вентиляцію (гіпервентиляція знижує рН при метаболічному ацидозі, зменшуючи ризик серцевих аритмій).
- Перевірити або забезпечити венозний доступ.

Лікувальна програма

- Подумати про введення ліпідної емульсії без перевищення рекомендованого інструкціями темпу краплинного введення (особливо це стосується Ліпофундину та інших препаратів, що містять натрію олеат).
- Якщо конвульсії не припинилися самі, спробувати усунути їх мінімальними повторними внутрішньовенними дозами бензодіазепінів (мідазолам, діазепам), або міорелаксанта короткої дії, або тіопенталу, або пропофолу, маючи на увазі, що тіопентал і пропофол можуть спричиняти брадикардію та зниження артеріального тиску, особливо без премедикації атропіном (рівень доказовості C).
- Постійно оцінювати стан серцево-судинної системи.

Лікувальна програма

- При зниженні ЧСС до 60 уд./хв - внутрішньовенно атропін (0,02 мг/кг, але не більше 1 мг).
- При зниженні ЧСС до 30 уд./хв - внутрішньовенно адреналін (порціями по 0,01 мг/кг, дорослим - по 0,01-0,1 мг - менше, ніж при стандартній реанімації) до підвищення ЧСС. Якщо ЧСС не зростає - масаж серця.
- При шлуночкових тахіаритміях уникати застосування блокаторів кальцієвих каналів, бета-блокаторів, лідокаїну та новокаїнамідів (рівень доказовості D); перевага надається аміодарону (рівень доказовості C).

При асистолії або шлуночковій аритмії без пульсу:

- А. Розпочати стандартну серцево-легеневу реанімацію (СЛР), але при застосування адреналіну перевагу слід надавати меншим (дорослим - по 0,01-0,1 мг) дозам (рівень доказовості D).
- В. Усувати аритмії за стандартними протоколами, з урахуванням того, що аритмії можуть бути стійкими.
- С. При тривалій безуспішній реанімації розглянути доцільність застосування **жирової емульсії** (Інтраліпід 20%, рівень доказовості C) за наступним протоколом (у дужках курсивом - дози для дорослого з масою тіла 70 кг):

При асистолії або шлуночковій аритмії без пульсу: Інтраліпід 20%,

- а) внутрішньовенно впродовж 1 хвилини - болюс емульсії, 1,5 мл/кг (дорослому - болюс 100 мл);
- б) продовжити СЛР;
- с) розпочати внутрішньовенну інфузію емульсії, 0,25 мл/кг за хвилину або ж 15 мл/кг за годину (дорослому - 400 мл за 20 хвилин);
- д) через 5 хвилин, якщо адекватний кровообіг не відновився, повторити болюс двічі з 5-хвилинним інтервалом (дорослому - ще два болюси по 100 мл із 5-хвилинним інтервалом);

При асистолії або шлуночковій аритмії без пульсу:

- через 5 хвилин після того, якщо адекватний кровообіг не відновився, підвищити темп інфузії до 0,5 мл/кг за хвилину або ж 15 мл/кг за годину (дорослому - 400 мл за 10 хвилин);
- продовжувати СЛР та інфузію жирової емульсії до відновлення стабільного адекватного кровообігу або досягнення максимальної припустимої дози 12 мл/кг (дорослому - 840 мл).

NOTE TO FILE

- А. Лікування жировою емульсією буде ефективним лише за умови продовження безперервної СЛР.
- В. Для відновлення серцевої діяльності після інтоксикації МА тривалої дії (бупівакаїн, ропівакаїн) може знадобитися тривала СЛР.
- С. Майже в усіх випадках успішного «ліпідного порятунку» були застосовані Intralipid 20% або Liposyn, які не містять натрію олеат. Ліпідні емульсії, що містять натрію олеат (Lipofundin тощо), не можна вводити внутрішньовенно болюсом - це може спричинити гостре ушкодження легень.

NOTE TO FILE

- D. Ліпідні емульсії із середньо-ланцюжковими жирними кислотами (МСТ/ЛСТ) гірше абсорбують бупівакаїн, левобупівакаїн і ропівакаїн.
- E. Пропофол, хоч усі його препарати розчинені в Інтраліпіді, не може застосовуватись замість жирової емульсії (рівень доказовості D), оскільки тоді до інтоксикації МА додається інтоксикація пропофолом (його великі дози спричиняють брадикардію та гіпотензію).
- F. Вазопресин при до інтоксикації МА не рекомендований (рівень доказовості C).

Робочі місця, де застосовуються значні дози МА, мають бути оснащені:

- а) такими ж моніторами, як при проведенні наркозу;
 - б) повним реанімаційним оснащенням;
 - с) жировою емульсією (Інтраліпід 20%) – 1 л.
-

Запобігання

- 1. Дотримання припустимих доз і концентрацій, особлива увага – концентрації МА в ампулах і флаконах (лідокаїн буває 2% і 10%, бупівакаїн буває 0,25% і 0,5%, ропівакаїн буває 0,2%, 0,75% і 1%), а також застосування мінімальних ефективних доз (рівень доказовості D).
- 2. Подвійна аспіраційна проба перед введенням кожної нової порції розчину МА (рівень доказовості D).
- 3. Повільне введення розчину МА і при цьому – підтримання мовного контакту з пацієнтом (рівень доказовості D).

Запобігання

- 4. Уважне ставлення до мови й поведінки пацієнта після введення розчину МА дозволяє виявити передвісники системної реакції на МА (рівень доказовості C).
- 5. Врахування того, що «драбина проявів» (порушення слуху, металевий присмак, збудження, конвульсії, кома, апное, лише потім серцево-судинний колапс), ефектно зображена у старих зарубіжних підручниках, у половині випадків не зустрічається: прояви з боку нервової системи можуть з'явитися пізніше колапсу чи бути зовсім відсутніми (рівень доказовості C).

Запобігання

- 6. Додавання слідів адреналіну (не більше 1:200.000 - окрім стоматології), якщо нема протипоказань (пальці, стопа, ніс, вуха, очна ямка, статевий член):
 - а) вповільнює абсорбцію МА до кровообігу;
 - б) протидіє кардіодепресивним ефектам лідокаїну;
 - с) дозволяє виявити внутрішньовенне потрапляння розчину (зростання ЧСС вже за 30-45 секунд) при постійно підключеному моніторі: пульсоксиметрі чи електрокардіоскопі (рівень доказовості С).

Запобігання

- 7. Перед введенням великих доз МА (епідуральна або «великі» блокади нервів) попередньо слід забезпечити:
 - а) надійний венозний доступ;
 - б) моніторинг - як перед наркозом.
- 8. Оскільки інтоксикація може проявитися не одразу, пацієнти, що отримали великі дози МА (епідуральна блокада або «великі» блокади нервів) потребують моніторингу впродовж щонайменше 30 хвилин (рівень доказовості C).

-
- **Тривалість лікування у відділенні інтенсивної терапії:**
 - Залежить від ускладнень.
 - **Критерії якості лікування**
 - Одужання без неврологічних ускладнень.
 - **Можливі побічні дії та ускладненням**
 - Ускладненням несвоєчасної або безуспішної СЛР є енцефалопатія або смерть хворого.
 - Ускладненням масажу серця літнього пацієнта можуть бути переломи ребер і груднини.
 - Ускладненням гострої гіперліпідемії після інфузії жирової емульсії може бути гострий панкреатит.
-

Рекомендації щодо подальшого надання медичної допомоги

- Після відновлення стабільного адекватного кровообігу та переведення до відділення інтенсивної терапії - консультації кардіолога, невропатолога, при потребі - також інших спеціалістів. Якщо застосовувались великі дози ліпідної емульсії - через теоретичну можливість панкреатиту внаслідок гострої гіперліпідемії у перші два дні після реанімації рекомендовані визначення амілази або ліпази та уважне клінічне спостереження.

Питання

Питання

- Коли починати, раніше або чекати асистолії / ФШ?
- Недостатність інформації по інші жирові емульсії
- Зважати на ознаки ЦНС або чекати ознак ССС?
- Інтраліпід сам по собі –
 - Алергічні реакції, панкреатит, підвищення ВЧТ, ЕКМО, варфаринорезистентність, проконвульсант, слабкість ... ?
 - Максимально рекомендована доза ?