

ARTYKUŁ POGLĄDOWY / REVIEW PAPER

Otrzymano/Submitted: 28.05.2018 • Zaakceptowano/Accepted: 02.09.2018

© Akademia Medycyny

Ogólnoustrojowa toksyczność leków miejscowo znieczulających (LAST) – aktualny stan wiedzy

Local Anesthetic Systemic Toxicity (LAST) – the current state of knowledge

Wojciech Gola¹, Michał Domagała^{2,1}, Adam Cugowski¹, Marek Zając¹,
Miroslaw Czuczwar³

¹ Oddział Anestezjologii i Intensywnej Terapii, Szpital Specjalistyczny im. Św. Łukasza w Końskich

² Wydział Lekarski i Nauk o Zdrowiu, Uniwersytet Jana Kochanowskiego w Kielcach

³ II Klinika Anestezjologii i Intensywnej Terapii, Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny Nr 1 w Lublinie



Streszczenie

Ogólnoustrojowa toksyczność leków miejscowo znieczulających (LAST – Local Anesthetic Systemic Toxicity) jest jednym z najpoważniejszych, potencjalnie śmiertelnym, powikłaniem w anestezjologii regionalnej. Należy pamiętać, iż prawie połowa przypadków LAST może dotyczyć zabiegów przeprowadzanych w znieczuleniu miejscowym, bez udziału anestezjologa lub wystąpić poza placówką medyczną. Podstawowym działaniem redukującym częstość występowania LAST jest jego prewencja, która zawsze powinna być postępowaniem wieloczynnikowym. W ostatnich latach obserwuje się spadek częstości LAST. Najprawdopodobniej jest to wynikiem coraz częstszego wykorzystania ultrasonografii podczas wykonywania blokad regionalnych, co powinno obecnie stanowić rutynowe postępowanie. W przypadku pojawienia się pierwszych objawów wskazujących na toksyczność leków miejscowo znieczulających, kluczowym elementem jest odpowiednio wczesna podaż 20% emulsji tłuszczowej. Aktualne wytyczne zwracają także uwagę na konieczność wczesnego informowania ośrodka dysponującego ECMO w przypadku wystąpienia nagłego zatrzymania krążenia i możliwości przedłużonej resuscytacji. *Anestezjologia i Ratownictwo 2018; 12: 327-333.*

Słowa kluczowe: ogólnoustrojowa toksyczność leków miejscowo znieczulających, LAST, anestezjologia regionalna

Abstract

Local Anesthetic Systemic Toxicity (LAST) is one of the most serious, potentially fatal, complications of regional anaesthesia. It should be noted that in almost half of the cases, LAST could be related to local anaesthesia without an anaesthesiologist's presence or it could take place outside a medical facility. The basic activity to reduce the frequency of LAST is multifactorial prevention. In recent years, a drop in the frequency of LAST occurrences has been observed. Most likely, it is the result of more frequent usage of ultrasound guidance techniques, which in the present day should become a routine procedure. In the case of the first signs of LAST, early lipid emulsion therapy is crucial. Current guidelines indicate the need to alert the nearest cardiopulmonary bypass team if sudden cardiac arrest occurs and the resuscitation may be prolonged. *Anestezjologia i Ratownictwo 2018; 12: 327-333.*

Keywords: LAST, Local Anesthetic Systemic Toxicity, regional anaesthesia

Wstęp

Leki miejscowo znieczulające (LMZ) to grupa związków powodujących odwracalną blokadę przewodzenia bodźców nerwowych poprzez bezpośrednie blokowanie swoistych jonowo kanałów sodowych w błonie neuronów. Skutkuje to zmniejszeniem amplitudy i szybkości wzrostu potencjału czynnościowego oraz zwiększeniem progu pobudliwości i okresu refrakcji, aż do całkowitego zniesienia pobudliwości komórki nerwowej. Mechanizm ten, zapewniający całkowite przerwanie aferencji nocycyptywnej (zasada „wszystko albo nic”), sprawia, iż techniki anestezjologii regionalnej oraz miejscowej infiltracji z wykorzystaniem leków miejscowo znieczulających stanowią podstawowy i najskuteczniejszy element walki z bólem ostrym i pooperacyjnym [1].

Pomimo ewidentnych i bezspornych korzyści związanych ze stosowaniem LMZ, coraz szerszego ich wykorzystania w praktyce klinicznej oraz popularyzacji technik anestezjologii regionalnej należy pamiętać także o potencjalnych niepożądanych efektach związanych z zastosowaniem LMZ. Efekty toksyczne leków miejscowo znieczulających dotyczą zarówno toksyczności miejscowej jak i ogólnoustrojowej. Wśród efektów miejscowej toksyczności wyróżnić należy: neurotoksyczność, miotoksyczność oraz chondrotoksyczność [2]. Ogólnoustrojowy efekt toksyczny LMZ manifestować może się jako neuro- bądź kardiotoxyczność i stanowi najpoważniejsze, potencjalnie śmiertelne, powikłanie związane ze stosowaniem LMZ i anestezją regionalną [3].

Epidemiologia

Obiektywna ocena epidemiologii LAST jest niezwykle trudna i opiera się głównie na retrospektywnych analizach baz danych, rejestrów oraz raportów przypadków. Niewątpliwie cennym źródłem informacji, a równocześnie jedną z większych baz danych, jest baza Premier Perspective Database (PPD) [4], gdzie przeanalizowano dane z ponad 400 szpitali a analizą objęto blisko 238,500 pacjentów poddawanych zabiegom artroplastiki stawowej z wykorzystaniem blokad nerwów obwodowych w latach 2006-2014. Kumulatywna częstość występowania LAST wg PPD szacowana jest na 0,18%, co stanowi 1,8 przypadków LAST na 1000 blokad.

W kolejnej retrospektywnej analizie The National Inpatient Sample (NIS), która objęła ponad 710,000

przypadków blokad nerwów obwodowych zastosowanych u pacjentów poddawanych zabiegom protezoplastyki dużych stawów na przestrzeni ponad 15 lat (1998-2013), szacunkowa częstość incydentów LAST zbliżona była do rejestru PPD i wynosiła 1,04 ([CI] 0,49 -1,80) [5]. Krajowe dane ankietowe z Włoch oraz Finlandii [6,7] wskazują natomiast na znacznie niższą częstość występowania LAST na poziomie odpowiednio 0,34 oraz 0,37 przypadków na 1000 blokad nerwów obwodowych. Jak wynika z powyższych danych ankietowych częstość występowania LAST jest 4 do 5 krotnie niższa (0,07/1000) w przypadku znieczulenia zewnątrzoponowego niż blokad nerwów obwodowych.

Należy także wspomnieć, że jeden z dużych rejestrów australijskich – The International Registry of Regional Anaesthesia – zaraportował dość zaskakujące dane. W rejestrze tym znacznie wyższa częstość występowania LAST notowana była przy wykorzystaniu mniej toksycznej lidokainy w porównaniu do ropiwakainy. Autorzy postulują, iż dane takie mogą być związane z fałszywym poczuciem bezpieczeństwa części anestezjologów w trakcie stosowania relatywnie mniej toksycznych LMZ [8].

W przypadku populacji pediatrycznej większość rejestrów oraz jednoosrodkowych badań obserwacyjnych [9-11] wskazuje na znacznie niższą częstość występowania LAST w porównaniu do populacji ogólnej (0,16/1000 blokad nerwów obwodowych i 1,3/1000 blokad centralnych z wykluczeniem znieczulenia podpajęczynówkowego - dane z rejestrów francuskich) [9] Postulowana niższa częstość LAST w populacji pediatrycznej tłumaczona jest wyższym progiem drgawkowym u pacjenta znieczulonego ogólnie (większość blokad obwodowych i centralnych u dzieci wykonywana jest w głębokiej sedacji bądź znieczuleniu ogólnym) oraz stosowaniem niższych stężeń oraz mniejszych objętości LMZ.

Jedną z kluczowych informacji o LAST jest znacząca, blisko 65%, redukcja ryzyka występowania tego powikłania, jeżeli blokada wykonywana jest pod kontrolą USG w porównaniu do blokady wykonywanej tylko z wykorzystaniem neurostymulatora (Rejestr The International Registry of Regional Anaesthesia) [8]. Dane te wspierają fakt, iż obrazowanie ultrasonograficzne powinno stanowić złoty standard w trakcie wykonywania niemal każdej blokady.

Podsumowując dotychczasowy stan wiedzy dotyczący epidemiologii LAST należy pamiętać, że rzeczywista częstość jego występowania jest niedoszacowana,

głównie z uwagi na brak raportowania części zdarzeń, niedokładność baz danych i rejestrów czy błędną diagnozę. Pomimo iż większość danych wskazuje na zmniejszającą się częstość LAST w ostatnich latach, nie należy bagatelizować tego problemu. W dalszym ciągu LAST jest powikłaniem występującym częściej, niż chociażby krwiałek w przestrzeni zewnątrzoponowej, czy równie częstym jak neurologiczne powikłania blokad nerwów obwodowych [3].

Mechanizmy toksyczności LMZ

Podstawowy mechanizm toksyczności LMZ polega przede wszystkim na blokadzie zależnych od potencjału kanałów sodowych [12], co prowadzi do zahamowania przewodzenia w tkankach pobudliwych – neuronach ośrodkowego układu nerwowego oraz kardiomiocytach. Pozostałe mechanizmy mające swój udział w rozwoju LAST, a w szczególności powikłań kardiotoxycznych, to: hamowanie potencjało-zależnych kanałów wapniowych [13], blokowanie sarkoplazmatycznych receptorów ryanodynowych, co prowadzi do upośledzenia uwalniania, jak i magazynowania wapnia wewnątrzkomórkowego [14], blokowanie kanałów potasowych [15], Na-K ATP-azy [16], wpływ na upośledzenie metabolizmu komórkowego poprzez blokowanie fosforylacji oksydacyjnej w mitochondriach, produkcji ATP [17], hamowanie aktywacji wielu kinaz białkowych (m.in. serynowo-treoninowej kinazy Akt zwanej także kinazą białkową B, tyrozynowej kinazy typu Src) [18], cyklazy adenylanowej a także blokowanie adrenergicznych receptorów [12].

Obraz kliniczny LAST

Klasyczna manifestacja ogólnoustrojowej toksyczności LMZ to sekwencyjne pojawianie się objawów, najpierw ze strony ośrodkowego układu nerwowego, a następnie układu sercowo-naczyniowego. Pierwszą fazę, zarówno w przypadku neuro-, jak i kardiotoxyczności stanowi faza pobudzenia, następnie dochodzi do depresji wyżej wymienionych układów.

Objawy neurotoksyczności ogólnoustrojowej wraz z objawami prodromalnymi:

- parestezje ust, języka oraz dłoni,
- metaliczny smak, senność,
- zawroty głowy,
- dzwonienie w uszach,
- niewyraźna mowa,

- drżenia mięśniowe,
- oczopląs,
- zaburzenia widzenia,
- drgawki uogólnione,
- śpiączka.

Do objawów kardiotoxyczności w fazie pobudzenia zaliczamy tachykardię, hipertonię, następnie zwykle dochodzi do hipotonii, bradykardii, komorowych zaburzeń rytmu i NZK.

Objawy LAST pojawiają się po przekroczeniu toksycznego stężenia LMZ w osoczu, co najczęściej jest skutkiem bezpośredniej donaczyniowej iniekcji LMZ, przedawkowania LMZ, bądź wzmożona absorbcja leku z miejsca podania. W przypadku bezpośredniej donaczyniowej iniekcji objawy LAST występują najczęściej do 5 min od podaży LMZ, wzmożona absorbcja LMZ z miejsca podania będzie wiązała się natomiast z opóźnioną manifestacją LAST.

Należy jednak pamiętać, iż w około 40% raportowanych przypadków LAST manifestacja objawów klinicznych nie miała klasycznego przebiegu z typowym sekwencyjnym pojawianiem się objawów prodromalnych, neurotoksyczności ogólnoustrojowej, a następnie kardiotoxyczności [3]. Prawie 50% przypadków nieklasycznego obrazu LAST może mieć zupełnie atypowy przebieg (objawy ze strony układu sercowo-naczyniowego bez wcześniejszej manifestacji ze strony ośrodkowego układu nerwowego) bądź opóźnione wystąpienie objawów [3]. U jednej trzeciej pacjentów objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego i sercowo-naczyniowego (najczęściej drgawki, tachykardia, hipotonia lub hipertonia, zmiany w zapisie EKG) mogą pojawiać się simultanicznie [19]. Na uwagę zasługuje także fakt, iż w części przypadków pierwsze objawy LAST mogą pojawić się po 30, a nawet 60 min., od iniekcji LMZ [19]. Fakt ten łączy się z częstszym w chwili obecnej wykonywaniem blokad pod kontrolą USG, co zmniejsza liczbę niezamierzonych bezpośrednich donaczyniowych iniekcji LMZ, częstszym zastosowaniem technik infiltracyjnych oraz blokad ciągłych. Stąd też kluczowym elementem w prewencji LAST jest monitorowanie i nadzór nad pacjentem utrzymywany minimum 35 min po wykonaniu blokady. Dodatkowo nawet 15% epizodów LAST związane może być z ciągłą infuzją LMZ (blokady ciągłe), a pierwsze objawy obserwuje się zwykle między 1. a 4. dniem infuzji najczęściej poprzedzane subtelnymi objawami prodromalnymi bądź niestabilnością hemodynamiczną [3]. Dlatego w tym przypadku istotnym elementem jest odpowiedni

nadzór, ale także świadomość samego pacjenta, co może pomóc we wczesnej identyfikacji pierwszych objawów LAST.

Do ponad połowy epizodów LAST dochodzi podczas zabiegów bez udziału zespołu anestezjologicznego, a nawet 20% może manifestować się już poza placówką medyczną (pacjenci chirurgii jednego dnia, salony kosmetyczne) [20], co niewątpliwie powinno zwrócić uwagę na konieczność szkoleń pod kątem LAST także zespołów nieanestezjologicznych (zabiegowcy) oraz uświadamianie samych pacjentów o możliwości powikłań i objawach mogących wskazywać na LAST.

Prewencja LAST

Prewencja i wczesne zapobieganie stanowi podstawowy element redukcji częstości występowania LAST. Optymalna profilaktyka powinna być procesem wielokierunkowym i obejmuje trzy najważniejsze aspekty [3]:

- Unikanie i wczesne rozpoznanie donaczyniowej podaży LMZ.
- Zmniejszenie donaczyniowej dystrybucji LMZ z miejsca podaży.
- Wczesna identyfikacja pacjentów ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia LAST.

Tabela I. Metody prewencji LAST

Table I. Prevention methods of LAST

METODY PREWENCJI LAST
Wykonywanie blokady pod kontrolą USG
Stosowanie najmniejszych skutecznych dawek LMZ (redukcja objętości jak i stężenia LMZ)
Stosowanie mniej toksycznych LMZ (lidokaina, ropiwakaina)
Nieprzekraczanie rekomendowanych maksymalnych dawek LMZ
Podaż LMZ w bolusach po 3 - 5 ml, z przerwą 15-30 s pomiędzy kolejnymi dawkami
Aspiracja przed podaniem każdej dawki LMZ (UWAGA: 2% aspiracji może być fałszywie ujemna)
W przypadku podaży potencjalnie toksycznych dawek LMZ konieczne jest stosowanie markera donaczyniowej podaży LMZ (adrenalina w dawce 2,5-5 µg/ml)
Nadzór i obserwacja pacjenta w trakcie i po wykonanej blokadzie przez okres 30-45 min
Unikanie głębokiej sedacji (sedacja może zmniejszyć możliwości pacjenta do zwrócenia uwagi na występujące objawy LAST oraz ich zgłoszenie)
Wczesna identyfikacja pacjentów ze zwiększonym ryzykiem LAST – redukcja dawek LMZ
Każdy Oddział Anestezjologii powinien posiadać opracowany protokół postępowania w przypadku LAST oraz dostępną w każdej chwili 20% emulsję tłuszczową (Intralipid®)

Tabela II. Czynniki zwiększające ryzyko LAST

Table II. Risk factors for LAST

CZYNNIKI ZWIĘKSZAJĄCE RYZYKO LAST
Związane ze stanem pacjenta
Noworodki i niemowlęta
Ciąża
Podeszły wiek
Niska masa ciała
Płęć K > M
Choroby układu krążenia (zaburzenia rytmu i przewodzenia, niedomoga krążenia, niska frakcja wyrzutowa)
Choroby nerek
Choroby wątroby
Choroby metaboliczne (cukrzyca, zaburzenia mitochondrialne, niedobór karnityny)
Choroby ośrodkowego układu nerwowego
Związane z blokadą
Wykorzystanie bardziej kardiotoxycznych LMZ (bupiwakaina > ropiwakaina > lidokaina)
Całkowita dawka LMZ
Rodzaj blokady i miejsce depozycji LMZ
Zabiegi w znieczuleniu miejscowym bez udziału anestezjologa

Tabela III. Rodzaj blokady, a ryzyko wystąpienia LAST (wg Pinnock C. Podstawy Anestezjologii. Wydanie trzecie, Warszawa 2012)

Table III. Type of regional blockade and risk of LAST (Pinnock C. Fundamentals of Anaesthesia, 3rd Edition, Warsaw 2012)


RODZAJ BLOKADY, A RYZYKO LAST	
Znieczulenie doopłucnowe Blokada nerwów międzyżebrowych Znieczulenie krzyżowe Znieczulenie zewnątrzoponowe Blokady splotu ramiennego Blokada nerwu udowego/kulszowego Podskórna infiltracja Podaż dostawowa Znieczulenie podpajęczynówkowe	

Tabela IV. Postępowanie w przypadku wystąpienia objawów LAST

Table IV. Management of Local Anesthetic Systemic Toxicity LAST

POSTĘPOWANIE W PRZYPADKU WYSTĄPIENIA OBJAWÓW LAST
Natychmiast przerwij iniekcję LMZ
Wezwij pomoc
Rozważ podanie 20% emulsji lipidowej przy pojawieniu się pierwszych poważnych objawów LAST!!!
Poproś o „Zestaw Ratunkowy LAST” zawierający 20% emulsję tłuszczową (Intralipid®)
Rozważ kontakt z najbliższym ośrodkiem dysponującym ECMO – możliwa przedłużona resuscytacja
Zabezpieczenie drożności dróg oddechowych
Wentylacja z wykorzystaniem 100% tlenu, unikaj hiperwentylacji, w razie potrzeby zabezpiecz przyrządowo drogi oddechowe
Zapobieganie drgawkom: - Preferowane benzodiazepiny - Unikaj dużych dawek propofolu, szczególnie u niestabilnych hemodynamicznie pacjentów
Leczenie hipotensji i bradykardii – jeśli brak tętna, rozpocznij RKO wg aktualnych wytycznych ERC
Odrębności w prowadzeniu czynności resuscytacyjnych w przypadku wystąpienia LAST:
Redukcja dawki bolusa adrenaliny $\leq 1 \mu\text{g/kg}$
Unikanie wazopresyny, Ca-blokerów, B-blokerów, innych LMZ

Tabela V. Schemat podaży 20% emulsji tłuszczowej (Intralipid®)*

Table V. Lipid Emulsion 20% (Intralipid®) therapy*

Schemat podaży 20% emulsji lipidowej (Intralipid®)	
Pacjent > 70 kg	Pacjent < 70 kg
<ul style="list-style-type: none"> - Bolus 100 ml emulsji lipidowej 20% Podaż w przeciągu 2-3 minut - Wlew ciągły emulsji lipidowej: 200-250 ml w przeciągu 15-20 minut 	<ul style="list-style-type: none"> - Bolus 1,5 ml/kg emulsji lipidowej 20% Podaż w przeciągu 2-3 minut - Wlew ciągły emulsji lipidowej: ~0,25 ml/kg/min (w przeliczeniu na idealną masę ciała)
<p>W przypadku, kiedy NIE uzyskano stabilności hemodynamicznej pacjenta: Bolus można powtórzyć maksymalnie dwa razy oraz dwukrotnie zwiększyć prędkość infuzji – pamiętaj, aby nie przekraczać rekomendowanej i maksymalnej dawki emulsji tłuszczowej - 12 ml/kg. Całkowita objętość emulsji tłuszczowej podana pacjentowi może osiągnąć nawet 1l przy przedłużonej resuscytacji krążeniowo oddechowej (ponad 30 min).</p>	
<p>UWAGA: Odpowiednio wczesne podanie 20% emulsji tłuszczowej jest dużo ważniejszym elementem postępowania niż precyzyjne dawkowanie.</p>	

*Na podstawie American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine Checklist of Treatment of Local Anesthetic Systemic Toxicity (LAST) 2017 Version; <https://www.asra.com/advisory-guidelines/article/3/checklist-for-treatment-of-local-anesthetic-systemic-toxicity> [21]

Monitorowanie pacjenta po epizodzie LAST

Według aktualnych zaleceń ASRA każdy pacjent po przebytych epizodzie LAST z izolowanym incydem neurologicznym powinien być monitorowany minimum 2 h. W przypadku pojawienia się incydemu sercowo-naczyniowego jako manifestacji LAST monitoring pacjent powinien być rozszerzony do minimum 4-6 h [21].

Mechanizm działania 20% emulsji tłuszczowych

Pierwsze skuteczne zastosowanie dożylnych emulsji tłuszczowych w warunkach klinicznych po przedawkowaniu LZM zostało opisane przez Rosenblatt'a i wsp. w roku 2006 [19]. W praktyce klinicznej zastosowanie znalazła 20% emulsja tłuszczowa, zawierająca długołańcuchowe kwasy tłuszczowe (Intralipid®). Dotychczas najczęściej postulowanym mechanizmem działania 20% emulsji tłuszczowych był efekt określany jako tzw. „lipid sink/sponge”, czyli „efekt gąbki w zlewie” [22]. Tłumaczy on, że emulsja lipidowa – podobnie do gąbki – adsorbuje wysoce lipofilne substancje, obniżając ich stężenie w surowicy. W efekcie dochodzi do ograniczenia dystrybucji z jednoczesnym wzrostem redystrybucji z tkanek do osocza. Aktualne badania i doniesienia wspierają nieco odmienną koncepcję mechanizmu działania emulsji tłuszczowej, która ma stanowić bardziej dynamiczny nośnik („shuttling effect”) dla lipofilnych substancji i transportować LMZ z kluczowych narządów o dużym przepływie krwi (mózg, serce) do mniej wrażliwych na działanie ksenobiotyku (mięśnie, wątroba), gdzie częściowo dochodzi także do ich metabolizmu [23-28]. Kolejne badania wskazują, iż podaż emulsji tłuszczowych może bezpośrednio wpływać na wzrost kurczliwości mięśnia sercowego, zwiększenie pojemności minutowej, zwiększenie przepływu przez OUN oraz mięsień sercowy. Za postulowany mechanizm wyżej opisanego efektu inotropowa dodatniego uważa się prosty wzrost obciążenia wstępного związany z objętościową resuscytacją emulsją lipidową. Dodatkowo wlew emulsji tłuszczowej podnosi ciśnienie systemowe poprzez mało jeszcze poznany efekt oddziaływania na naczynia obwodowe [18,29]. Kolejne mechanizmy działania emulsji to

aktywacja mechanizmów kardioprotekcyjnych oraz efekt hartowania po reperfuzji („postconditioning”) [7].

Podsumowanie

Ogólnoustrojowa toksyczność leków miejscowo znieczulających stanowi poważne i potencjalnie śmiertelne powikłanie wykorzystania LMZ w praktyce klinicznej. Częstość występowania LAST jest niedoszacowana, aczkolwiek w ostatnich latach, notuje się znaczący spadek występowania tego groźnego powikłania.

Głównym czynnikiem powodującym redukcję ryzyka wystąpienia LAST jest szerokie zastosowanie ultrasonografii podczas wykonywania blokad regionalnych, niemniej jednak każdy element z przedstawionej wieloczynnikowej profilaktyki jest kluczowy w prewencji LAST. Należy zwrócić uwagę, iż u blisko 40% pacjentów manifestacja LAST odbiega od klasycznego, książkowego opisu i może mieć atypowy przebieg, a pierwsze objawy mogą pojawić się z dużym opóźnieniem, dlatego też niewątpliwie istotny jest tu odpowiednio długi nadzór nad pacjentem. Dodatkowo, do ponad połowy epizodów LAST, może dochodzić podczas zabiegów bez udziału zespołu anestezjologicznego, a nawet 20% może manifestować się już poza placówką medyczną.

W przypadku pojawienia się już pierwszych poważnych objawów LAST, aktualne wytyczne zalecają odpowiednio wczesne zastosowanie 20% emulsji tłuszczowej, przy czym należy pamiętać, iż wczesne podanie 20% emulsji tłuszczowej jest dużo ważniejszym elementem postępowania niż dokładne jej dawkowanie.

Konflikt interesów / Conflict of interest
Brak/None

Adres do korespondencji / Correspondence address

✉ Wojciech Gola

Oddział Anestezjologii i Intensywnej Terapii
Szpital Specjalistyczny im. Św. Łukasza w Końskich
ul. Gimnazjalna 41B; 26-200 Końskie

☎ (+48 41) 39 02 223

✉ golawojtek@gmail.com

Piśmiennictwo

1. Misiólek H, Cettler M, Woron J, Wordliczek J, Dobrogowski J, Mayzner-Zawadzka E. Zalecenia postępowania w bólu pooperacyjnym – 2014. Anest Intensyw Terap. 2014;46(4):235-59.

2. Neal JM, Salinas FV, Choi DS. Local Anesthetic-Induced Myotoxicity after Continuous Adductor Canal Block. *Reg Anesth Pain Med.* 2016;41(6):723-7.
3. Neal JM, Barrington MJ, Fettiplace MR, Gitman M, Memtsoudis SG, Mörwald EE, et al. The Third American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine Practice Advisory on Local Anesthetic Systemic Toxicity: Executive Summary 2017. *Reg Anesth Pain Med.* 2018;43(2):113-23.
4. Premier Perspective Database. Available at <https://www.premierinc.com/transforming-healthcare/healthcare-performanceimprovement/premierresearch-services/>.
5. Rubin DS, Motsumoto M, Weinberg G, Roth S. Local anesthetic systemic toxicity in total joint arthroplasty: incidence and risk factors in the United States from the National Inpatient Sample 1998–2013. *Reg Anesth Pain Med.* 2018;43:131-7.
6. Allegri M, Bugada D, Grossi P, Pinciroli RL, Zadra N, Fanelli G, et al. Italian registry of complications associated with regional anesthesia (RICALOR). An incidence analysis from a prospective clinical survey. *Minerva Anesthesiol.* 2016;82:392-402.
7. Heinonen J, Litonius E, Pitkanen M, Rosenberg P. Incidence of severe local anaesthetic toxicity and adoption of lipid rescue in Finnish anaesthesia departments in 2011–2013. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2015;59:1032-7.
8. Barrington MJ, Kluger R. Ultrasound guidance reduces the risk of local anesthetic systemic toxicity following peripheral nerve blockade. *Reg Anesth Pain Med.* 2013;38:289-99.
9. Ecoffey C, Lacroix F, Giaufré E, Orliaguet G, Courrèges P. Epidemiology and morbidity of regional anesthesia in children: a follow-up one-year prospective survey of the French-Language Society of Paediatric Anaesthesiologists (ADARPEF). *Paediatr Anaesth.* 2010;20:1061-9.
10. Gurnaney H, Kraemer FW, Maxwell L, Muhly WT, Schleelein L, Ganesh A. Ambulatory continuous peripheral nerve blocks in children and adolescents: a longitudinal 8-year single center study. *Anesth Analg.* 2014;118:621-7.
11. Polaner DM, Taenzer AH, Walker BJ, et al. Pediatric Regional Anesthesia Network (PRAN): a multi-institutional study of the use and incidence of complications of pediatric regional anesthesia. *Anesth Analg.* 2012;115:1353-64.
12. Butterworth JF IV, Strichartz GR. Molecular mechanisms of local anesthesia: a review. *Anesthesiology.* 1990;72:711-34.
13. Coyle DE, Sperelakis N. Bupivacaine and lidocaine blockade of calcium-mediated slow action potentials in guinea pig ventricular muscle. *J Pharmacol Exp Ther.* 1987;242:1001-5.
14. Komai H, Lokuta AJ. Interaction of bupivacaine and tetracaine with the sarcoplasmic reticulum Ca²⁺ release channel of skeletal and cardiac muscle. *Anesthesiology.* 1999;90:835-43.
15. Valenzuela C, Delpón E, Tamkun MM, Tamargo J, Snyders DJ. Stereoselective block of a human cardiac potassium channel (Kv1.5) by bupivacaine enantiomers. *Biophys J.* 1995;69:418-27.
16. Butterworth JF 4th, Brownlow RC, Leith JP, Prielipp RC, Cole LR. Bupivacaine inhibits cyclic-3',5'-adenosine monophosphate production. A possible contributing factor to cardiovascular toxicity. *Anesthesiology.* 1993;79:88-95.
17. Sztark F, Malgat M, Dabadie P, Mazat JP. Comparison of the effects of bupivacaine and ropivacaine on heart cell mitochondrial bioenergetics. *Anesthesiology.* 1998;88:1340-9.
18. Fettiplace MR, Kowal K, Ripper R, Young A, Lis K, Rubinstein I, et al. Insulin signaling in bupivacaine-induced cardiac toxicity: sensitization during recovery and potentiation by Lipid emulsion. *Anesthesiology.* 2016;124:428-42.
19. Gitman M, Barrington MJ. Local anesthetic systemic toxicity: a review of recent case reports and registries. *Reg Anesth Pain Med.* 2018;43:124-30.
20. Vasques F, Behr AU, Weinberg G, Ori C, Di Gregorio G. A review of local anesthetic systemic toxicity cases since publication of the American Society of Regional Anesthesia recommendations. To whom it may concern. *Reg Anesth Pain Med.* 2015;40:698-705.
21. The American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine Checklist for Managing Local Anesthetic Systemic Toxicity: 2017 Version Neal, Joseph M.; Woodward, Crystal M.; Harrison, T. Kyle *Reg Anesth Pain Med.* 2018;43(2):150-3.
22. Weinberg GL, VadeBoncouer TR, Ramaraju GA, Garcia-Amaro MF, Cwik MJ. Pretreatment or resuscitation with a lipid emulsion shifts the dose-response to bupivacaine-induced asystole in rats. *Anesthesiology.* 1998;88:1071–1075.
23. Fettiplace MR, Lis K, Ripper R, Kowal K, Pichurko A, Vitello D, et al. Multi-modal contributions to detoxification of acute pharmacotoxicity by a triglyceride micro-emulsion. *J Control Release.* 2015;198:62-70.
24. Shi K, Xia Y, Wang Q, Wu Y, Dong X, Chen C, et al. The effect of lipid emulsion on pharmacokinetics and tissue distribution of bupivacaine in rats. *Anesth Analg.* 2013;116:804-9.
25. Dureau P, Charbit B, Nicolas N, Benhamou D, Mazoit JX. Effect of Intralipid® on the dose of ropivacaine or levobupivacaine tolerated by volunteers: a clinical and pharmacokinetic study. *Anesthesiology.* 2016;125:474-83.
26. Heinonen JA, Litonius E, Salmi T, Haasio J, Tarkkila P, Backman JT, et al. Intravenous lipid emulsion given to volunteers does not affect symptoms of lidocaine brain toxicity. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2015;116:378-83.
27. Kazemi A, Harvey M, Cave G, Lahner D. The effect of lipid emulsion on depth of anaesthesia following thiopental administration to rabbits. *Anaesthesia.* 2011;66:373-8.
28. Litonius E, Tarkkila P, Neuvonen PJ, Rosenberg PH. Effect of intravenous lipid emulsion on bupivacaine plasma concentration in humans. *Anaesthesia.* 2012;67:600-5.
29. Stehr SN, Ziegeler JC, Pexa A, Oertel R, Deussen A, Koch T, et al. The effects of lipid infusion on myocardial function and bioenergetics in l-bupivacaine toxicity in the isolated rat heart. *Anesth Analg.* 2007;104:186-92.