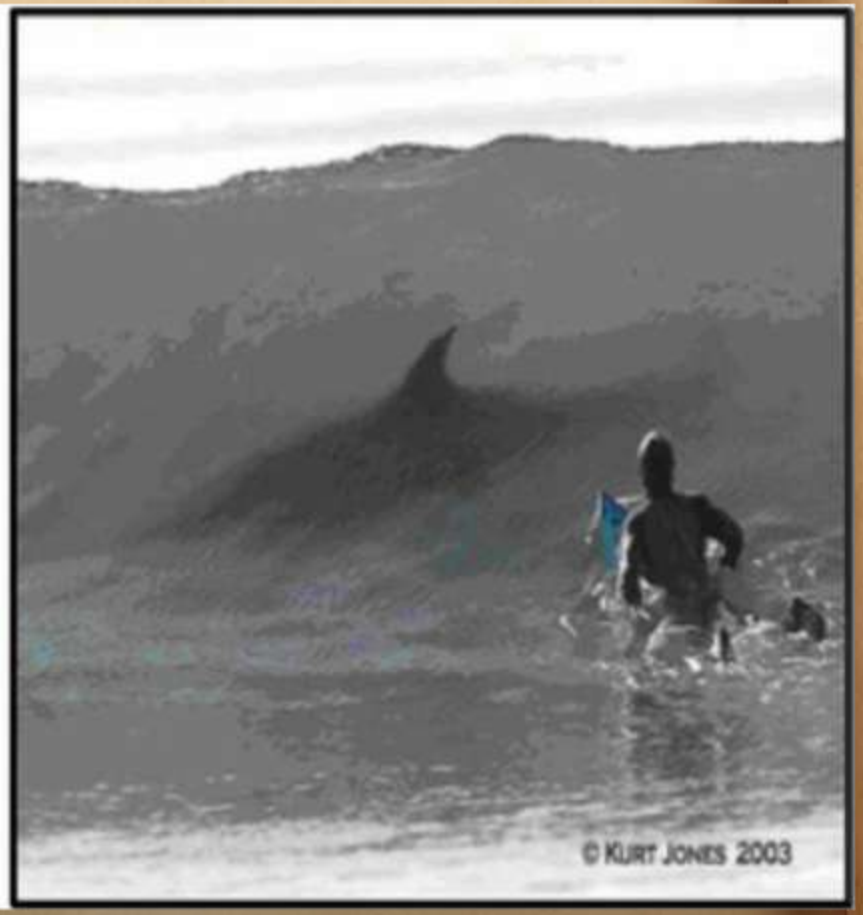
КЛІНІЧНА ЛІКАРНЯ «ФЕОФАНІЯ» ДУС
НАЦІОНАЛЬНА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ
ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ ІМЕНІ П.Л.ШУПИКА

Токсичність місцевих анестетиків

к.м.н.Строкань А.М.

Київ
2014

Чи дійсно місцеві анестетики є такими небезпечними



Місцеві анестетики

Mayer E. The Toxic Effects Following the Use of Local Anesthetics. JAMA, 1924.
43 unpublished cases of fatal toxicity involving cocaine in ENT cases.

Volume 51, No. 4
October 1979

THE JOURNAL OF Anesthesiology
THE AMERICAN SOCIETY OF ANESTHESIOLOGISTS, INC.

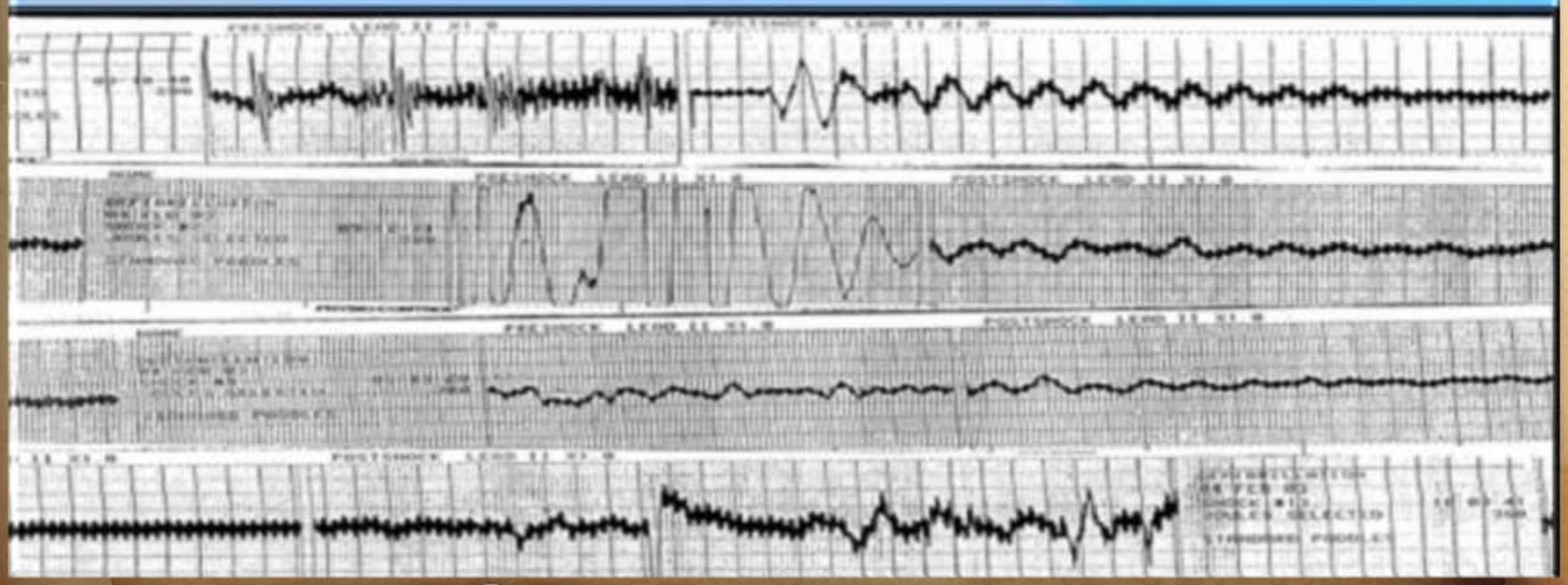
Editorial Views

Anesthesiology
51:285–287, 1979

Cardiac Arrest Following Regional Anesthesia with Etidocaine or Bupivacaine

Місцеві анестетики

32 yo ASA Class I male; ORIF of fractured metacarpal
Trans-arterial axillary block with 45mL 0.5% ROPIVICAINE w/ Epi
Tonic-Clonic Seizure -> bradycardia -> apneia -> V Fib
Code Blue: intubation, ACLS protocol X 2 hour



Системна інтоксикація місцевими анестетиками

Кардіоциркуляторні	Неврологічні
Асистолія	Судоми
Брахікардія Екстрасистолія Гіпотензія	Зміна свідомості Головокружіння Дзвін в вухах Металевий присмак
Гіпертензія Тахікардія	Психічні зміни

Ступінь інтоксикації

Шлапак І.П., Строкань А.М. Периферична регіонарна анестезія. К.2014р.

Якою нейротоксичністю обладають місцеві анестеики

Якою нейротоксичністю володіють місцеві анестеики

- Більшість лабораторних і клінічних даних підтверджують, що МА володіють потенційною нейротоксичною дією;
- Нейротоксичність варіюється в залежності від анестетику;
- Нейротоксичність залежить від pKa, розчинності в ліпідах, звязування із білками;
- Лідокаїн > бупівакаїн в клінічно значимих концентраціях

Kalichman MW et al. Anesthesiology 1992
Myers RR et al Reg Anesth 1993
Hodgson P.S. et al Anesth Analg 1999

Якою нейротоксичністю володіють місцеві анестеики

- Наявні неврологічні розлади можуть призводити до нейротоксичного впливу МА;
- Пролонгований вплив, високі дози, концентрація МА навколо спиномозкових корінців може викликати постійний неврологічний дефіцит

Hebi G.R. et al Anesth Analg 2006
Kalichman M.W. Anesthesiology 1992
Drasner K. Anesthesiology 1994

Якою нейротоксичністю володіють місцеві анестеики

- Постійна нейропатія реєструвалася після планової спінальної анестезії:

- катетерної і одноразової;

- Лідокаїн 5%, бупівакаїн 0,5%, тетракаїн + лідокаїн 1%;

Ризик нейротоксичності для спінальної анестезії:

- 1:10 0000

- Використовуючи лідокаїн 10:10 000

Johnson M et al Neuroserg Anesthesiol 2004

Якою нейротоксичністю володіють місцеві анестеики

- Транзиторні неврологічні симптоми:
- Гострий біль в спині і сідничній ділянці;
- Розвивається на протязі 24 годин після введення;
- Видужування на протязі тижня у 90%;
- Реакція на лідокаїн залежить від дози;
- Менший відсоток проблем у бупівакаїну і ропівакаїну;

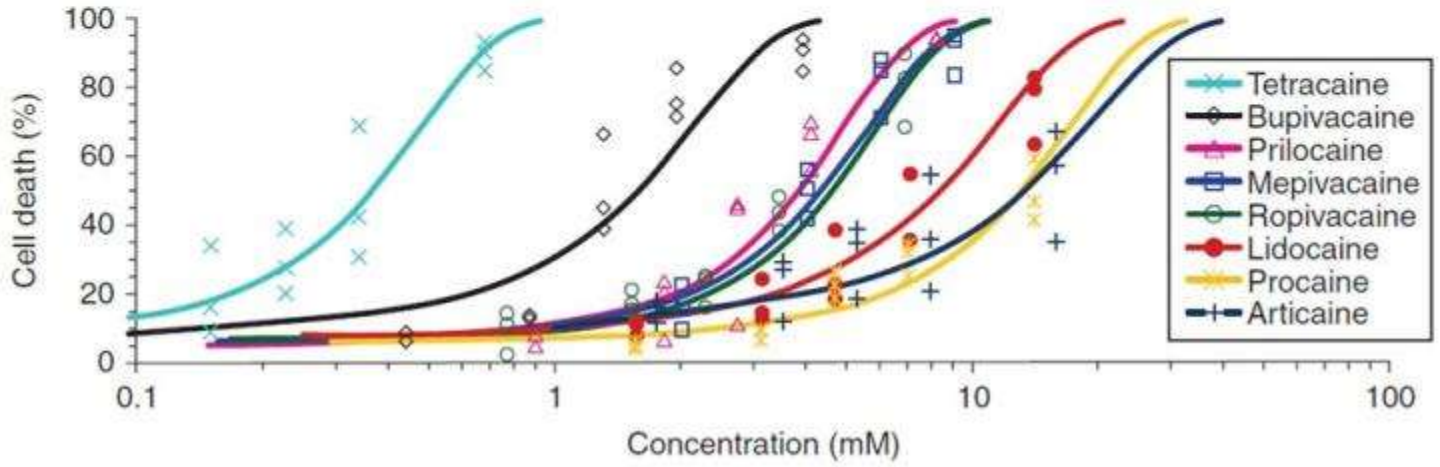
Horlocker T T. Anesthesiology Clin 2011

Якою нейротоксичністю володіють місцеві анестеики

Apoptosis induction by different local anaesthetics in a neuroblastoma cell line

British Journal of Anaesthesia **103** (5): 711–18 (2009)

R. Werdehausen[1], S. Fazeli[1], S. Braun[1], H. Hermanns[1], F. Essmann[3], M. W. Hollmann[4], I. Bauer[2] and M. F. Stevens[5]*

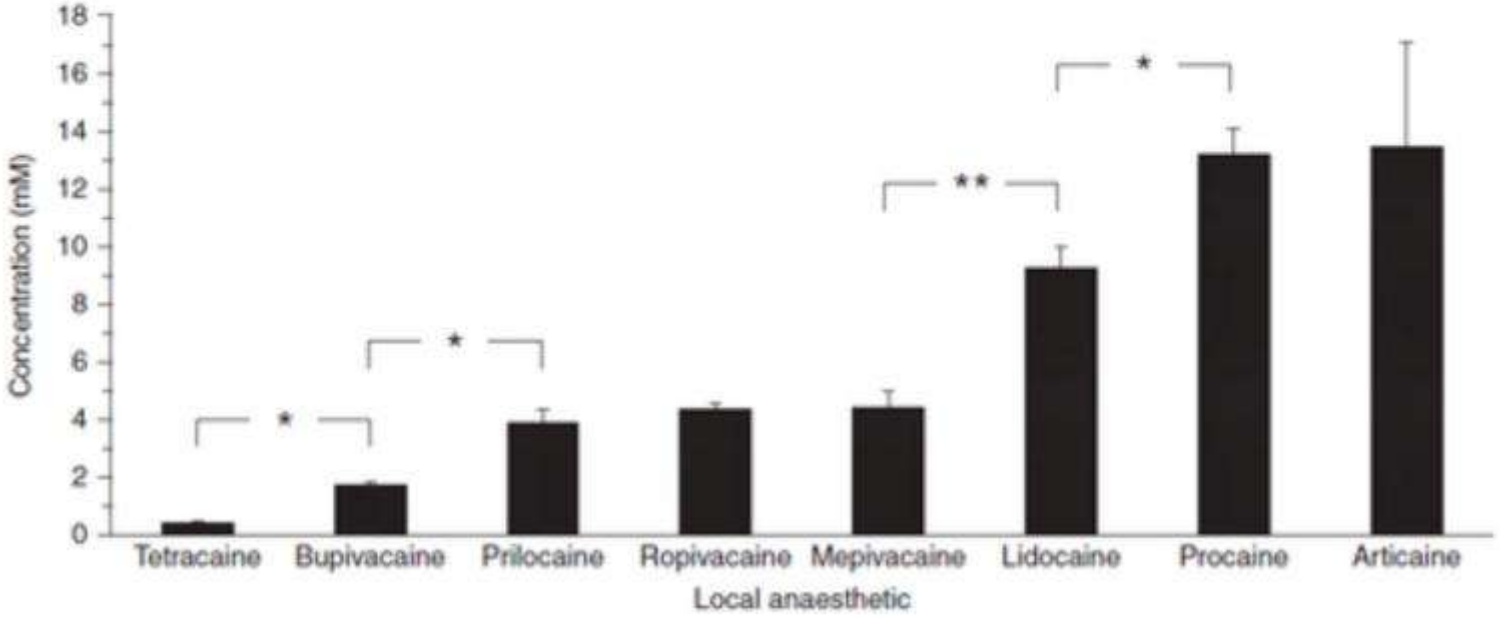


Якою нейротоксичністю володіють місцеві анестеики

Apoptosis induction by different local anaesthetics in a neuroblastoma cell line

British Journal of Anaesthesia 103 (5): 711–18 (2009)

R. Werdehausen[1], S. Fazeli[1], S. Braun[1], H. Hermanns[1], F. Essmann[3], M. W. Hollmann[4], I. Bauer[2] and M. F. Stevens[5]*

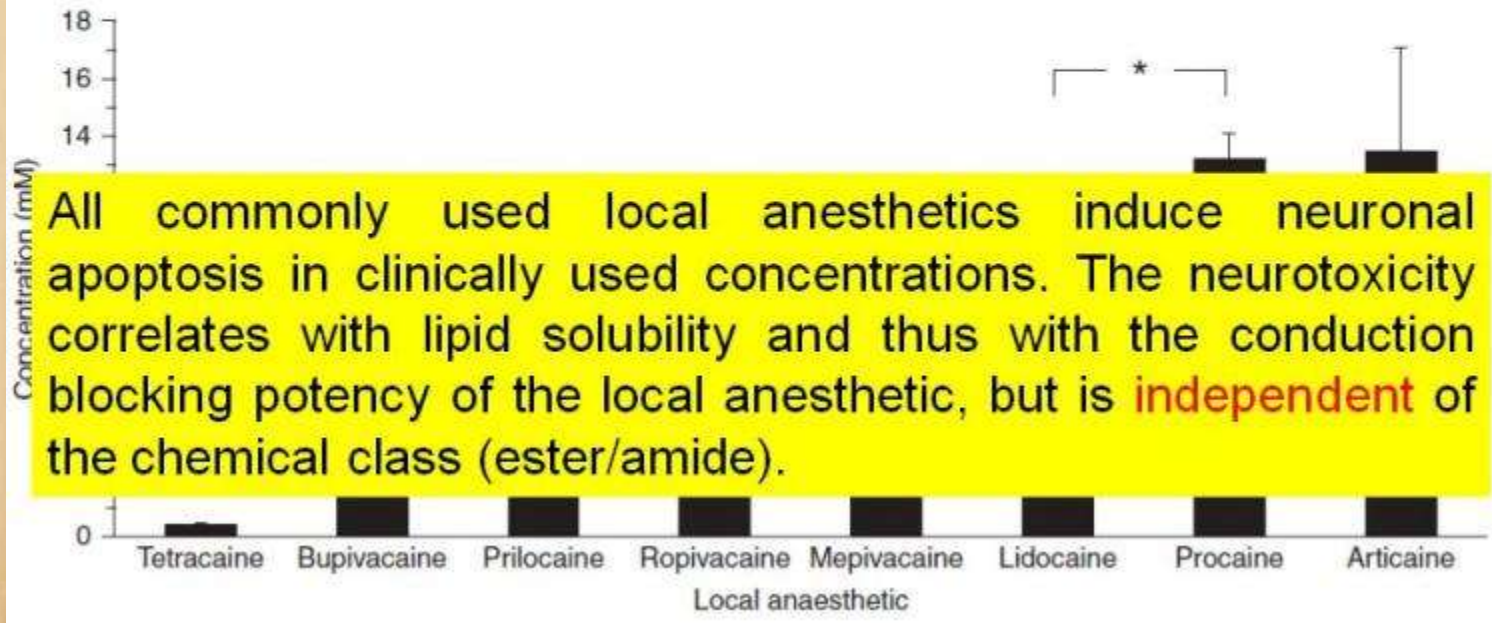


Якою нейротоксичністю володіють місцеві анестеики

Apoptosis induction by different local anaesthetics in a neuroblastoma cell line

British Journal of Anaesthesia **103** (5): 711–18 (2009)

R. Werdehausen[1], S. Fazeli[1], S. Braun[1], H. Hermanns[1], F. Essmann[3], M. W. Hollmann[4], I. Bauer[2] and M. F. Stevens[5]*



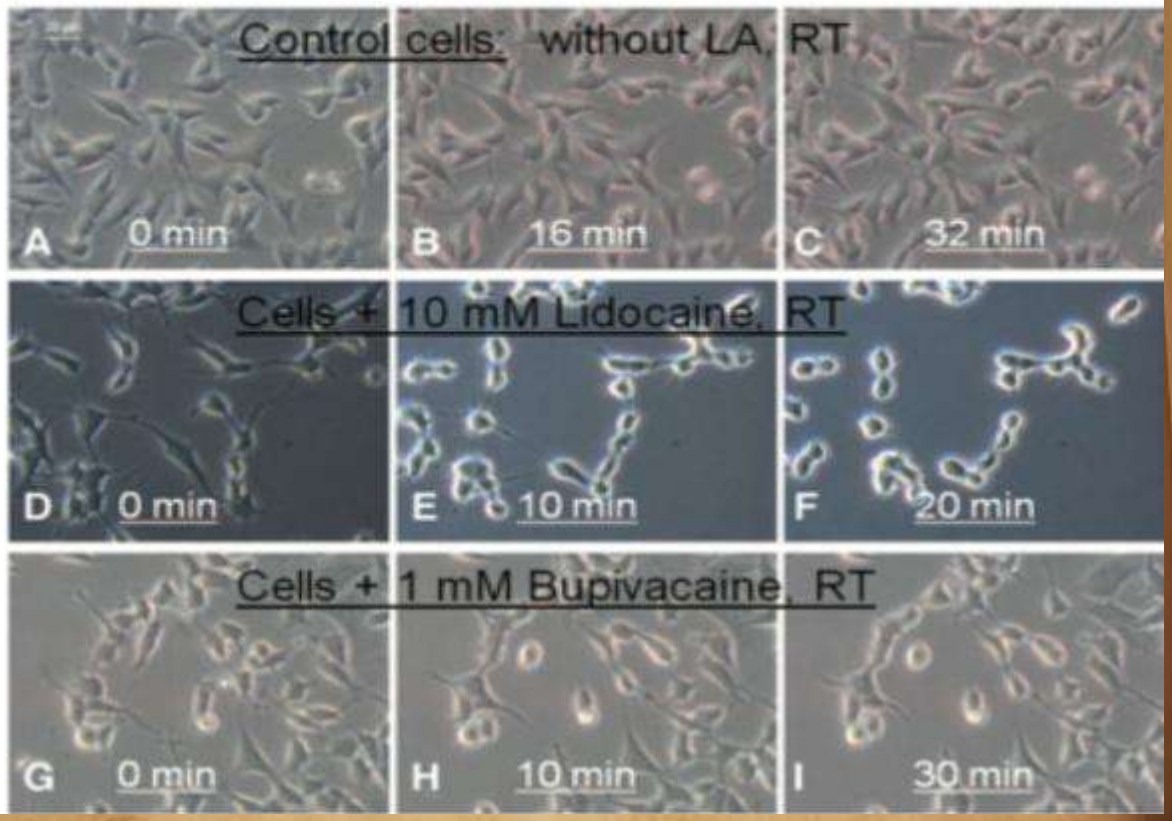
All commonly used local anesthetics induce neuronal apoptosis in clinically used concentrations. The neurotoxicity correlates with lipid solubility and thus with the conduction blocking potency of the local anesthetic, but is independent of the chemical class (ester/amide).

Якою нейротоксичністю володіють місцеві анестеики

Cytotoxicity of Local Anesthetics in Human Neuronal Cells

Rosalia Perez-Castro, MS*
Sohin Patel, MD*
Zayra V. Garavito-Aguilar, BS*
Andrew Rosenberg, MD†
Esperanza Recio-Pinto, PhD*
Jin Zhang, MD*
Thomas J. J. Blanck, MD, PhD*
Fang Xu, PhD*

Anesth Analg 2009;108:997–1007



Якою нейротоксичністю володіють місцеві анестеики

Cytotoxicity of Local Anesthetics in Human Neuronal Cells

Rosalia Perez-Castro, MS*

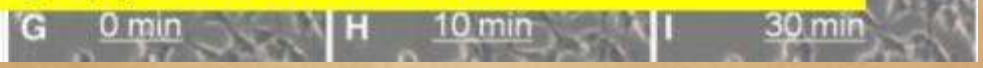
Anesth Analg 2009;108:997–1007

LAs can cause rapid cell death, which is primarily due to necrosis.

Lidocaine and bupivacaine can trigger apoptosis with either increased time of exposure or increased concentration.

Lidocaine, linked to the highest incidence of transient neurological symptoms, was not the most toxic LA, whereas bupivacaine was the most toxic LA in this cell model.

This suggests that cytotoxicity-induced nerve injury might have different mechanisms for different LAs and different target(s) other than neurons.

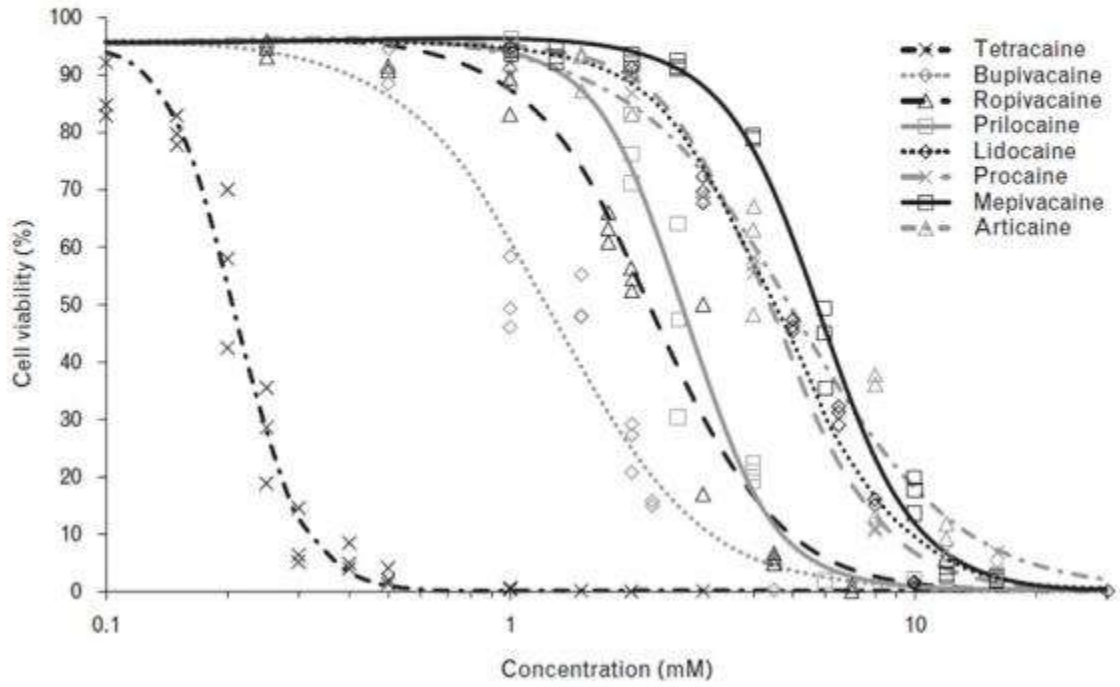


Якою нейротоксичністю володіють місцеві анестеики

Lipophilicity but not stereospecificity is a major determinant of local anaesthetic-induced cytotoxicity in human T-lymphoma cells

Robert Werdehausen, Sebastian Braun, Sepideh Fazeli, Henning Hermanns, Markus W. Hollmann, Inge Bauer and Markus F. Stevens

Eur J Anaesthesiol 2012;29:35–41



Якою нейротоксичністю володіють місцеві анестеики

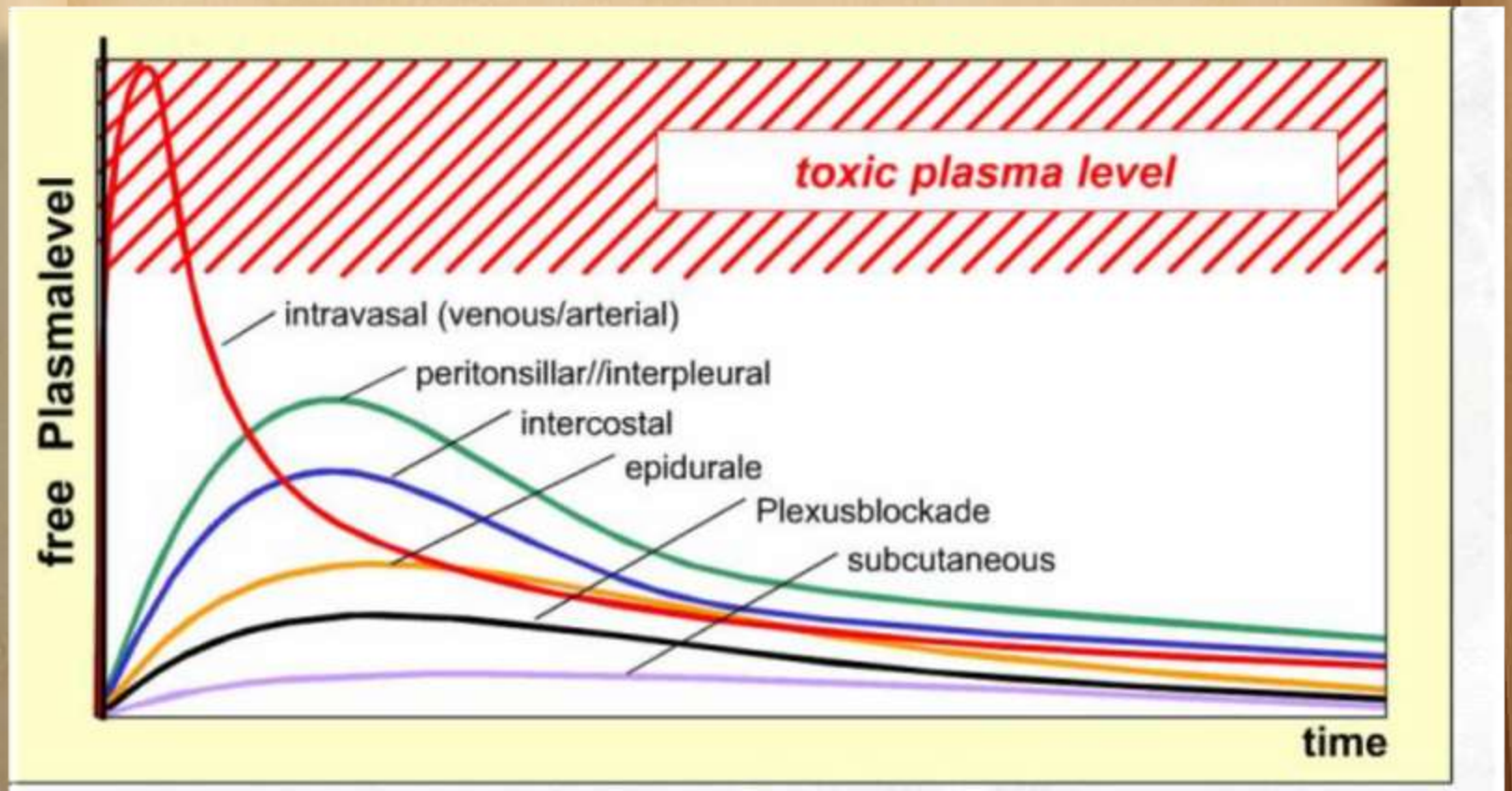
Local Anesthetic Sciatic Nerve Block and Nerve Fiber Damage in Diabetic Rats

Jeffrey S. Kroin, PhD, Asokumar Buvanendran, MD,* Dana K. Williams, BS,† Brian Wagenaar, BS,* Mario Moric, MS,* Kenneth J. Tuman, MD,* and James M. Kerns, PhD†*

Reg Anesth Pain Med 2010;35: 343–350

- **Тривалість блоку сідничного нерва у щурів з діабетом довша, ніж у не діабетичних щурів.**
- **Відбувається зростання пошкодження нервових клітин при застосуванні ропівакаїну, або при пролонгації дії лідокаїну розчином клонідіну.**

Токсичний рівень в плазмі крові



Bailli&e' s Clinical Anaesthesiology 635,Vol. 5,1991

Вплив на ЦНС

Regional Anesthesia and Pain Medicine 24(2): 175–178, 1999

Anxiety, Vocalization, and Agitation Following Peripheral Nerve Block With Ropivacaine

Stephen M. Klein, M.D., and Helene Benveniste, M.D., Ph.D.

British Journal of Anaesthesia **87** (5): 784–7 2001

BJA

CASE REPORTS

Grand mal convulsion and plasma concentrations after intravascular injection of ropivacaine for axillary brachial plexus blockade

M. Müller*, R. J. Litz, M. Hübler and D. M. Albrecht

- **Загальна нейротоксичність: в/в, або в/а введення, або швидка реабсорбція;**
- **Порушення зору, оніміння язика, запаморочення, судоми, кома.**
- **Дисбаланс між збудженням і гальмуванням ГАМК провідної системи головного мозку.**

Вплив на ЦНС та ССС

British Journal of Anaesthesia 87 (5): 784–7 2001

BJA

CASE REPORTS

Grand mal convulsion and plasma concentrations after intravascular injection of ropivacaine for axillary brachial plexus blockade

M. Müller*, R. J. Litz, M. Hübler and D. M. Albrecht

Table 1 Published cases of severe cardiac or neurological adverse effects after regional anaesthesia with ropivacaine. N/A = not applicable; ND = not determined; NR = not reported

Regional anaesthetic technique	Amount of ropivacaine injected	Plasma concentration			Neurological side-effect	Cardiovascular side-effect	Reference
		Time (min)	Total (mg litre^{-1})	Unbound (mg litre^{-1})			
Interscalene brachial plexus block	2.3 mg kg^{-1}	N/A	ND	ND	Grand mal seizure	None	4
Epidural anaesthesia	2.0 mg kg^{-1}	N/A	ND	ND	Grand mal seizure	Sinus tachycardia	8
Epidural anaesthesia	0.5 mg kg^{-1}	30–40	1.4	ND	Grand mal seizure	None	9
Brachial plexus block	300 mg	N/R	2.7	0.5	Grand mal seizure	None	5
Sciatic block	2.5 mg kg^{-1}	7	3.6	0.69	Grand mal seizure	Severe bradycardia	7
		12	1.6	0.3			
Interscalene brachial plexus block	6 mg kg^{-1}	40	6.0	0.66	Minor	Arterial hypertension, sinus tachycardia	6
		60	5.4	0.49			
		80	4.6	0.41			
		98	4.0	0.27			
Brachial plexus block	4.5 mg kg^{-1}	25	4.0	0.36	Minor	Tachycardia	6
		37	2.5	0.18			
		56	2.0	0.16			

Кардіотоксичний ефект

- **Бупівакаїн:**

- Найсерйозніші кардіотоксичні ефекти;

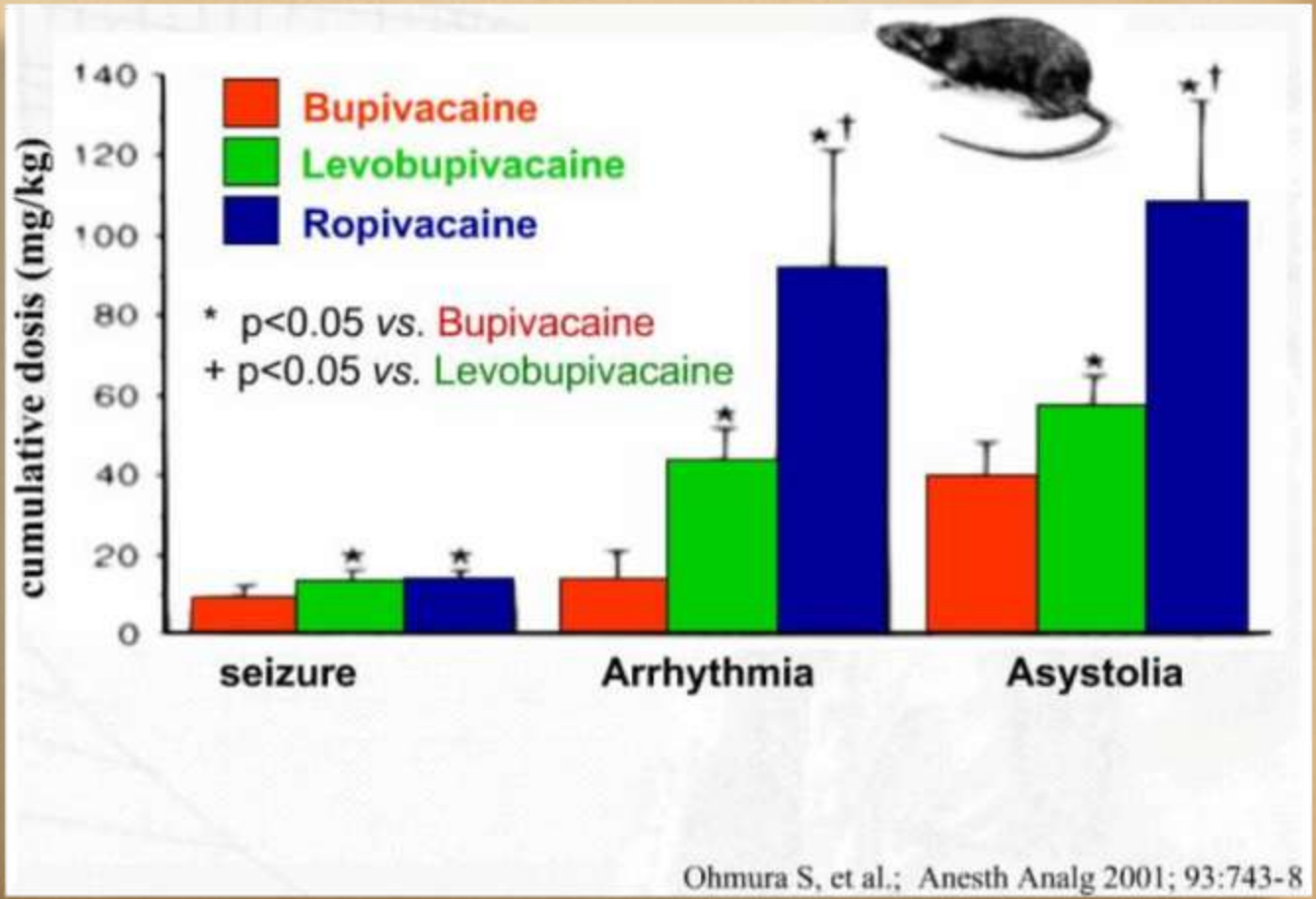
- **Висока спорідненість до натрієвих каналів і блокування під час систоли і повільна дисоціація під час діастоли;**
- **Блокування кальцієвих каналів і зниження синтезу АТФ**

Arlock P. Pharmacol Toxicol 1988

Sztark F, Malgat M, Dabadie P. Anesthesiology 1998

Graf BM, Eberl MD, Abraham BS. Anesthesiology 1998

Як запобігти токсичній дії МА?



Ohmura S, et al.; Anesth Analg 2001; 93:743-8

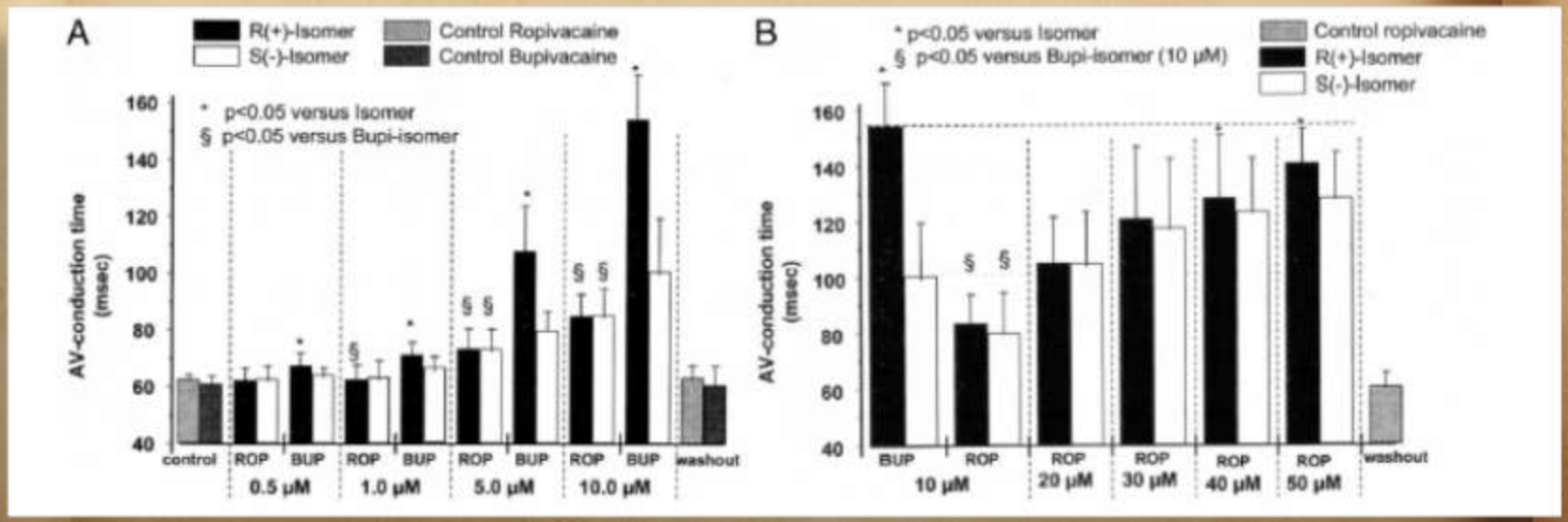
Як запобігти токсичній дії МА?

Anesthesiology 2002; 96:1427–34

© 2002 American Society of Anesthesiologists, Inc. Lippincott Williams & Wilkins, Inc.

Differences in Cardiotoxicity of Bupivacaine and Ropivacaine Are the Result of Physicochemical and Stereoselective Properties

Bernhard M. Graf, M.D., Ingo Abraham, M.D.,† Nicole Eberbach, M.D.,† Gudrun Kunst, M.D.,‡ David F. Stowe, M.D., Ph.D.,§ Eike Martin, M.D.‖*



Як запобігти токсичній дії МА

Intravenous lipid emulsion in clinical toxicology (review)

Rothschild L et al.
SJTREM 2010; 18: 51.

”IV lipid emulsion therapy is an established, effective treatment for local anesthetic-induced cardiovascular collapse.”

Як запобігти токсичній дії МА

Animal Research

Effective

- Isolated rat hearts (3)
- Rats (2)
- Dogs (1)
- Pigs (1)

Ineffective

- Isolated rat hearts (1)
- Rats (2)
- Pigs (4)
- Rabbits (1)

Як запобігти токсичній дії МА

Clinical Presentation of Local Anesthetic Systemic Toxicity

A Review of Published Cases, 1979 to 2009

Guido Di Gregorio, MD, Joseph M. Neal, MD,† Richard W. Rosenquist, MD,‡ and Guy L. Weinberg, MD§*

Regional Anesthesia and Pain Medicine • Volume 35, Number 2, March-April 2010

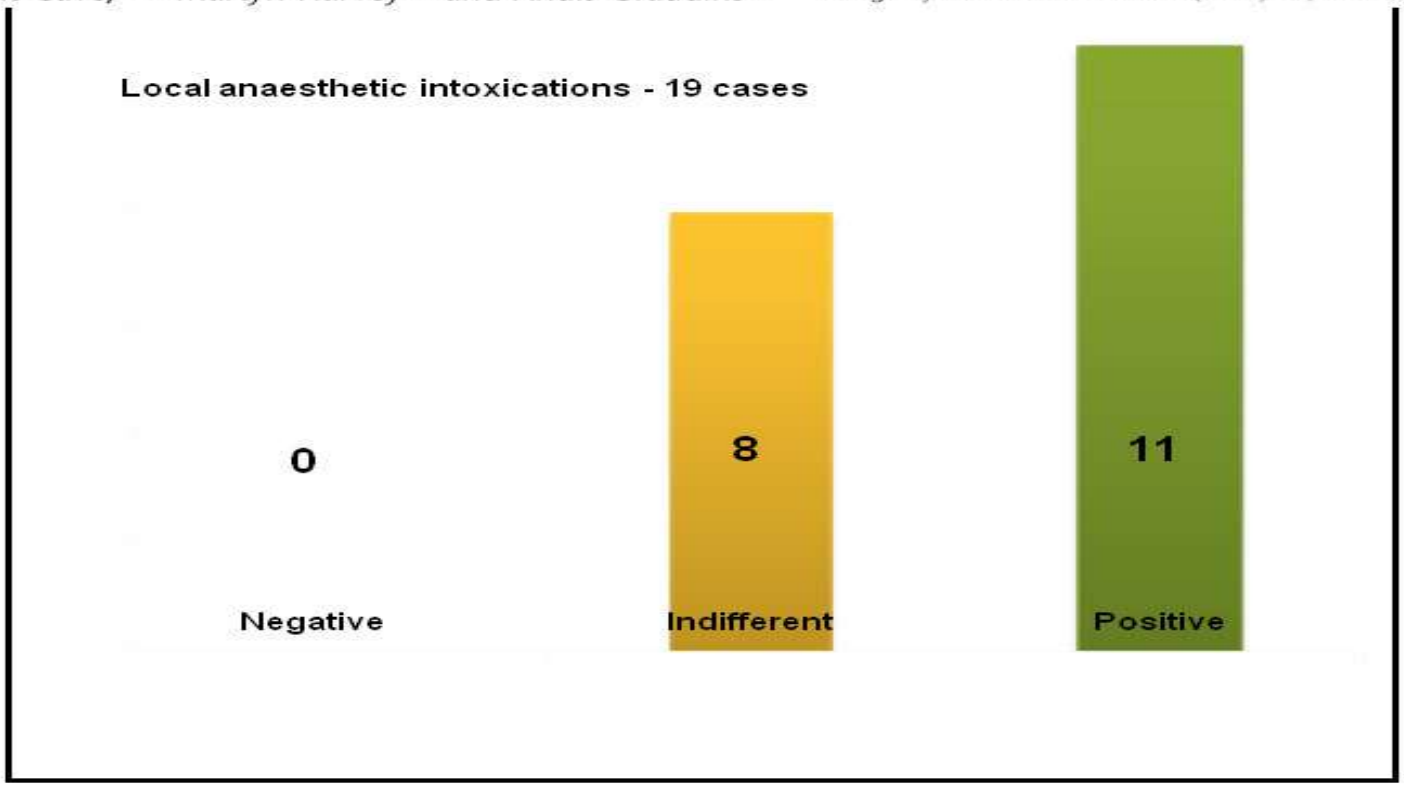
1 death in 93 published cases

Conclusion: "Strong positive publication bias"

Як запобігти токсичній дії МА

Review article: Intravenous lipid emulsion as antidote: A summary of published human experience

Grant Cave,[1,2,5] Martyn Harvey[3,4] and Andis Graudins[6,7] *Emergency Medicine Australasia* (2011) **23**, 123–141

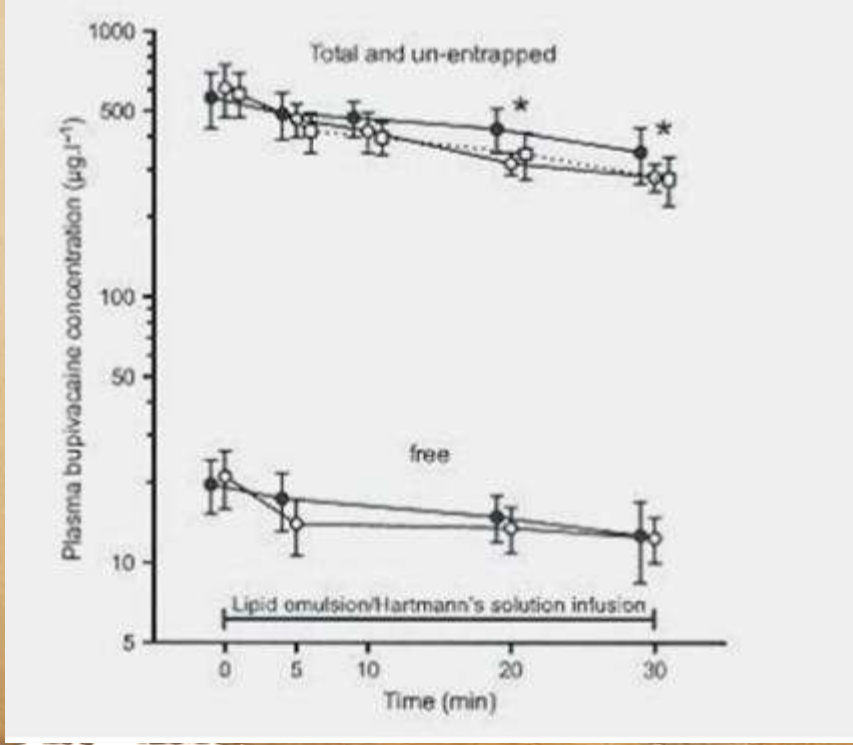


Як запобігти токсичній дії МА

Effect of intravenous lipid emulsion on bupivacaine plasma concentration in humans

E. Litonius,[1] P. Tarkkila,[2] P. J. Neuvonen[3] and P. H. Rosenberg[4]

1 Specialty Registrar, 4 Professor, Anaesthesiology and Intensive Care Medicine, Helsinki University Central Hospital and University of Helsinki, Helsinki, Finland
2 Chief Physician, Anaesthesiology and Intensive Care Medicine, Töölö Hospital, Helsinki, Finland
3 Professor, Department of Clinical Pharmacology, University of Helsinki and HUSLAB, Helsinki, Finland

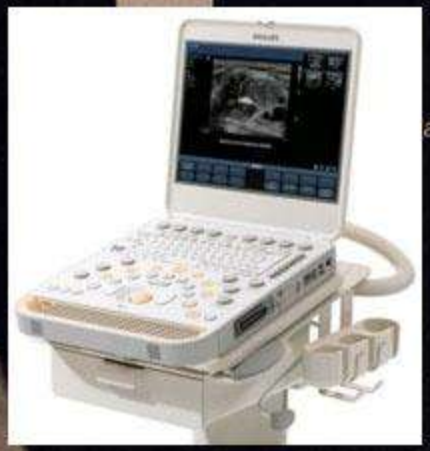


Як запобігти токсичній дії МА

- «Срібна куля» працює «in vivo», але не зовсім працює «in vitro»

Як запобігти токсичній дії МА

- Кардіотоксичність зустрічається доволі рідко;
- Вплив на нервову систему теж (1:17564), Auroy 2002.
- Тільки 93 дослідження описують системну токсичність місцевих анететиків (Di Gregorio 1979-2009, RAPM 2010).
- Покращення техніки і редукція дози – важливі кроки для зменшення проявів загальної токсичності.

Regional Anesthesia. What else ?

AND