

Lokální anestetika

MUDr. Michal Horáček
KARIM 2. LF UK ve FN v Motole
Katedra AIM IPVZ
Praha



24. 3. 2023

Regionální anestezie tlakem

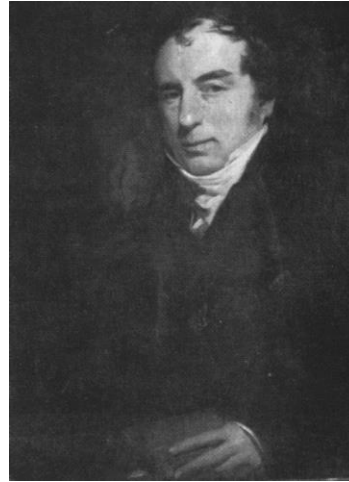
- Tlak:
 - komprese nervů 1564
- Chlad:
 - směs sněhu a ledu
Severino 1646
- Farmaka



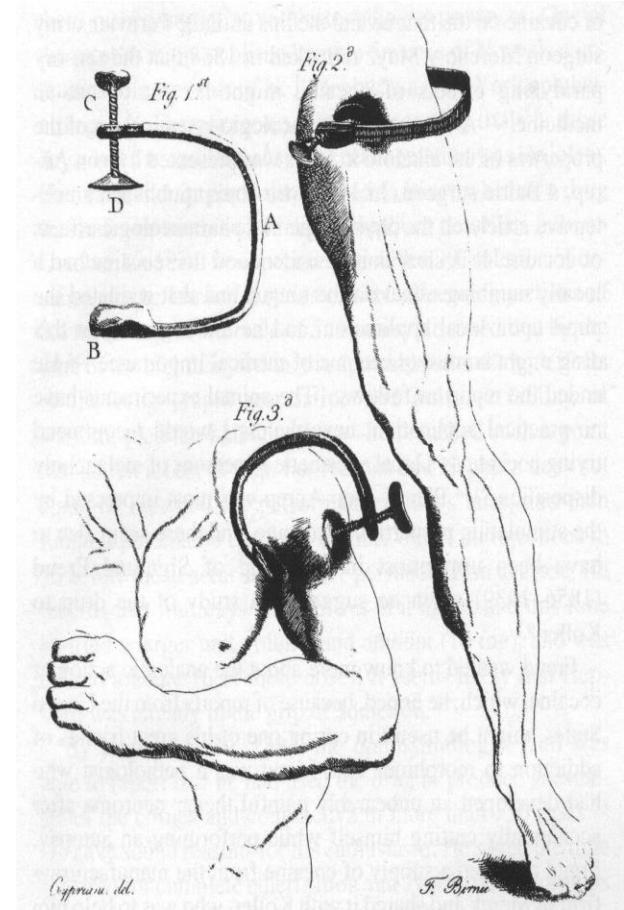
Ambrois Paré 1510 - 1590

Regionální anestezie

- Tlak:
 - komprese nervových svazků
1784
- Chlad:
 - směs sněhu a ledu
Severino 1646
- Farmaka



James Moore
(1762 - 1860)

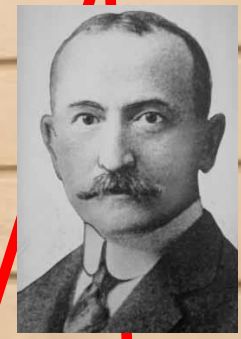


Regionální anestezie léková

- Tlak:
 - komprese nervů
Ambrois Paré 1564
 - komprese nervů a cév
Valverdi 1600
 - komprese nervových svazků
Moore 1784
- Chlad:
 - směs sněhu a ledu
Severino 1646
- Farmaka **Kokain**



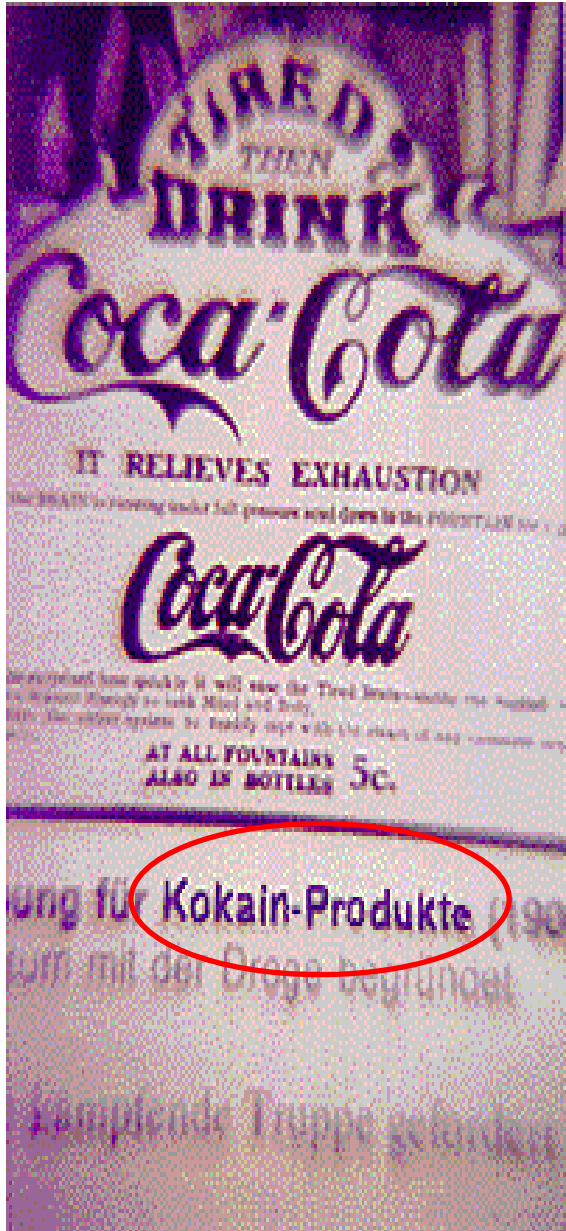
Carl Koller (1857 - 1944)



1.12.2012, Sušice,
ul. Americké armády 82
AIM 5/2013



„Když bílí dobyvatelé přišli ze severu a přinesli otrockou práci, bohové dali lidem listy koky.“



Kokain

- 1855 – Gaedecke: erythroxylin
- 1862 – Niemann: kokain
- 1884 – Freud: účinky na CNS
- 1884 – Koller: kokain jako LA
- 1984 – ESRA: cena C. Kollera

Vývoj lokálních anestetik

prokain
(**Novocain**)
1905

1943

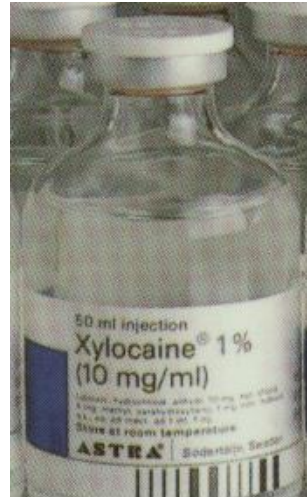
1860



LL30 - xylokain

Erythroxyllon coca

1948



xylokain

1963



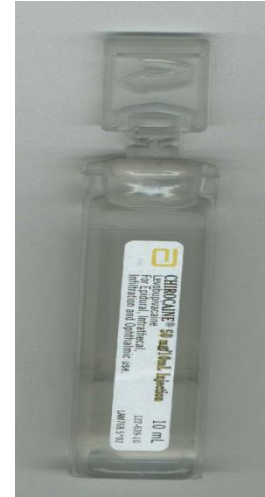
bupivakain

1996

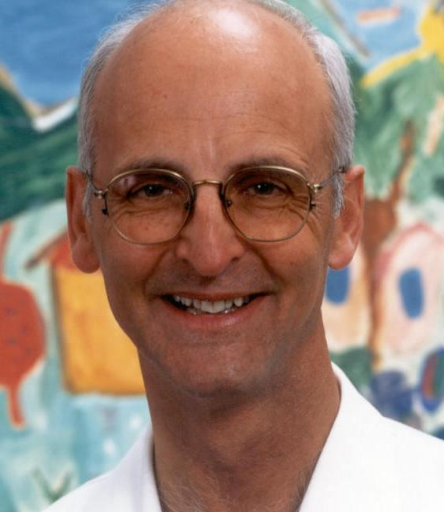


ropivakain

2000



levobupivakain



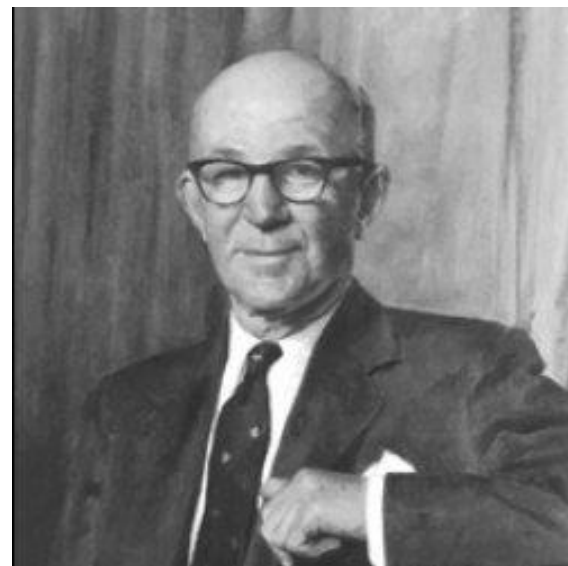
Martin Jöhr



Local anaesthetics -

wonder drugs or dangerous toxins?

*„Neexistuje bezpečná anestezie,
existuje pouze anesteziolog,
který ji dovede bezpečnou učinit.“*



Prof. Sir Robert Reynolds Macintosh
(1897-1989)

Každá anestezie je iatrogenní intoxikace pacienta!

Lokální anestetika

- blokují vznik a vedení vzruchu ve vzrušivých tkáních (nervy a svaly).
- vyvolávají reverzibilní ztrátu citlivosti spolu s různým stupněm motorické blokády v určité ohraničené oblasti těla.

Lokálně anestetická aktivita

- tradiční lokální anestetika
- inhalační anestetika (metoxyfluran, sevofluran)
- opioidy (petidin, tramadol)
- antikonvulziva
- alfa-blokátory sympatiku
- beta-blokátory sympatiku
- antiarytmika I. třídy podle Vaughan Williamsovy klasifikace
- trankvilizéry
- alkoholy, rostlinné a živočišné toxiny (TTX, STX)

› [Methods Enzymol.](#) 2018;602:339-368. doi: 10.1016/bs.mie.2018.01.013. Epub 2018 Mar 15.

Electrophysiological Analysis of Voltage-Gated Ion Channel Modulation by General Anesthetics

Elaine Yang¹, Lianteng Zhi², Qiansheng Liang², Manuel Covarrubias²

Abstract

Voltage-gated ion channels (VGICs) of excitable tissues are emerging as targets likely involved in both the therapeutic and toxic effects of inhaled and intravenous general anesthetics. Whereas sevoflurane and propofol inhibit voltage-gated Na⁺ channels (Navs), sevoflurane potentiates certain voltage-gated K⁺ channels (Kvs). The combination of these effects would dampen neural excitability and, therefore, might contribute to the clinical endpoints of general anesthesia. As the body of work regarding the interaction of general anesthetics with VGICs continues to grow, a multidisciplinary approach involving functional, biochemical, structural, and computational techniques, many of which are detailed in other chapters, has increasingly become necessary to solve the molecular mechanism of general anesthetic action on VGICs. Here, we focus on electrophysiological and modeling approaches and methodologies to describe how our work has elucidated the biophysical basis of the inhibition Navs by propofol and the potentiation of Kvs by sevoflurane.

> [Neuroreport](#). 2021 Dec 8;32(17):1335-1340. doi: 10.1097/WNR.0000000000001731.

Sevoflurane modulation of tetrodotoxin-resistant Na⁺ channels in small-sized dorsal root ganglion neurons of rats

Gimin Kim ¹, Michiko Nakamura ^{2 3}, Jin-Hwa Cho ¹, Soonhyeun Nam ¹, Il-Sung Jang ^{2 3}

Objective: Volatile anesthetics are widely used for general anesthesia during surgical operations. Voltage-gated Na⁺ channels expressed in central neurons are major targets for volatile anesthetics; but it is unclear whether these drugs modulate native tetrodotoxin-resistant (TTX-R) Na⁺ channels, which are involved in the development and maintenance of inflammatory pain.

Conclusions: The present results suggest that the inhibition of persistent I_{Na} and the modulation of the voltage dependence and inactivation might be, at least in part, responsible for the analgesic effects elicited by sevoflurane.

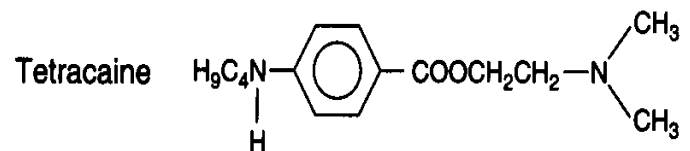
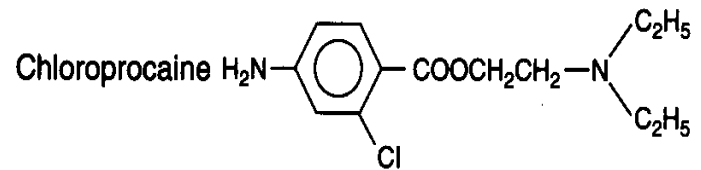
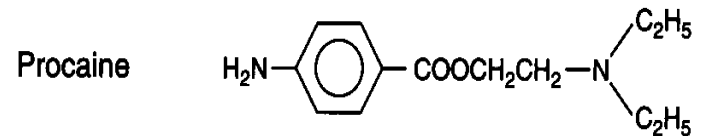
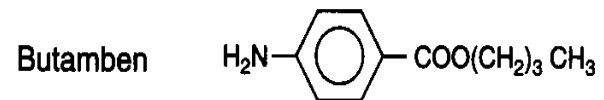
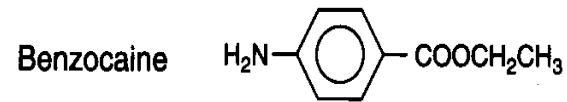
Ideální lokální anestetikum

- spolehlivé, účinné, bezpečné, netoxické
- rychlý nástup a přiměřeně dlouhé trvání účinku
pomalé vstřebávání do krve
rychlá eliminace z krve
inaktivní a nekumulující se metabolity
- možnost diferenčního bloku
- jednoduchá a laciná výroba
stabilní

Stavba lokálních anestetik

- **lipofilní** - aromatický kruh
der. kys. benzoové
derivát anilinu
- **spojovací řetězec**
 - ester CO-O-C
 - amid CO-NH
- **hydrofilní**
 - alifatický amin
 - aromatický kruh

estery

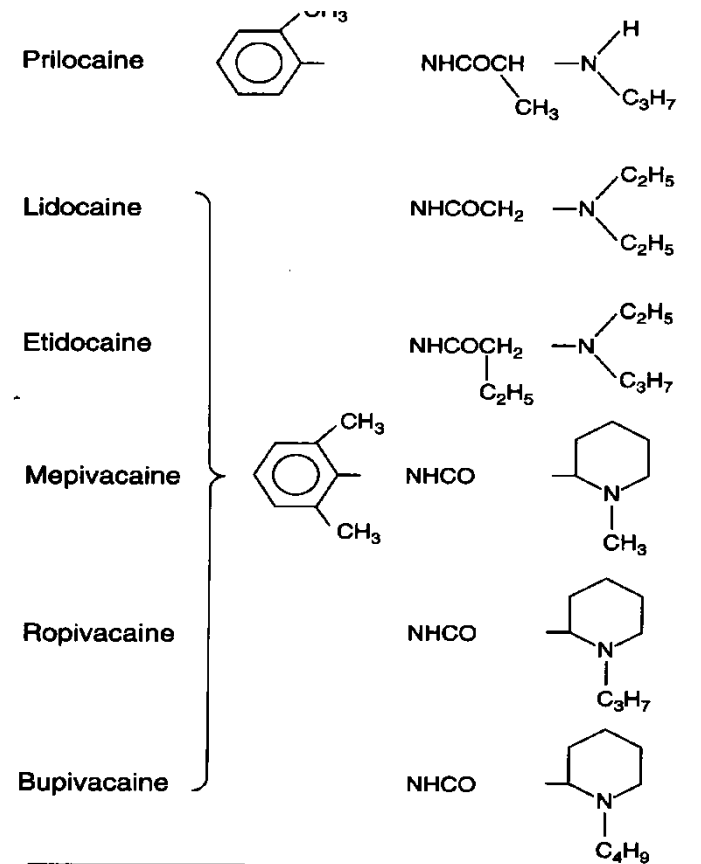


amidy

estery

Stavba lokálních anestetik

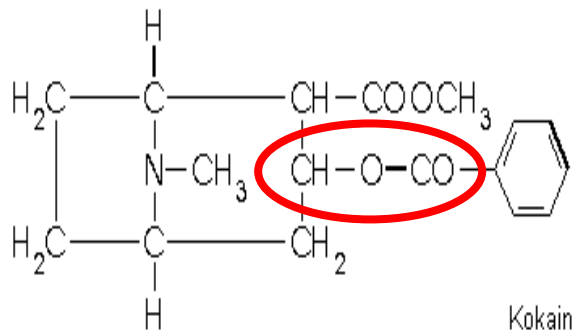
- **lipofilní** - aromatický kruh
der. kys. benzoové
derivát anilinu
- **spojovací řetězec**
 - ester CO-O-C
 - **amid CO-NH**
- **hydrofilní**
 - alifatický amin
 - aromatický kruh



amidy

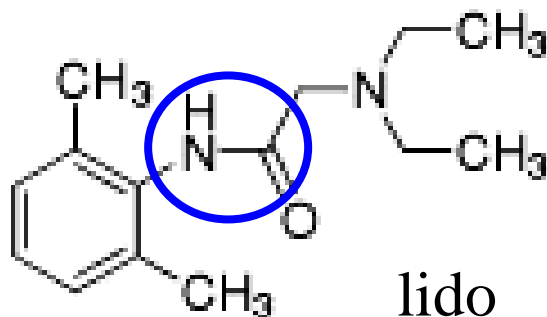
Jak vybrat lokální anestetikum?

estery



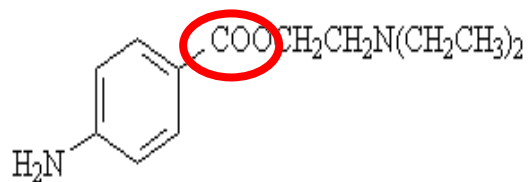
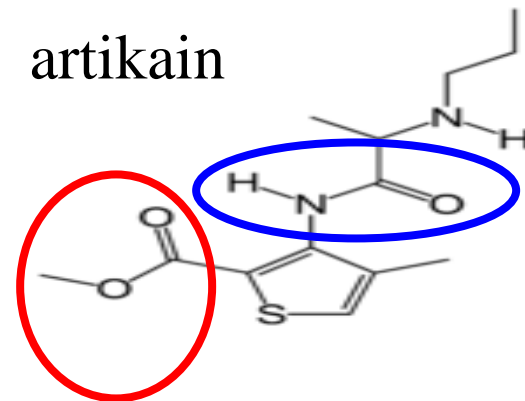
Kokain

amidy

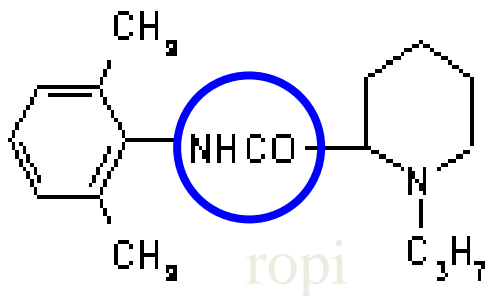


lido

artikain



prokain



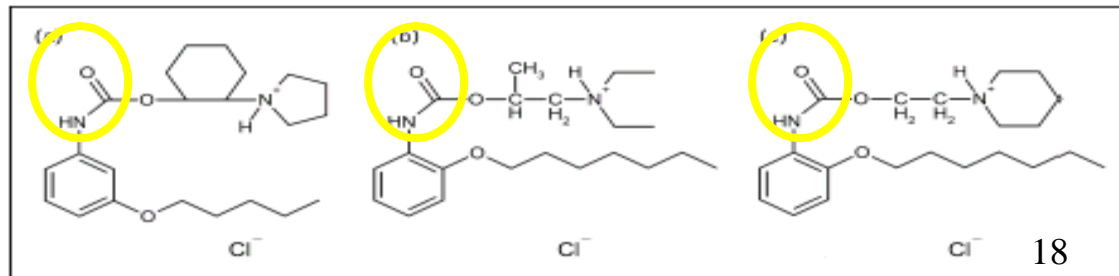
ropi

fenylkarbamáty:

pentakain

karbisokain

heptakain

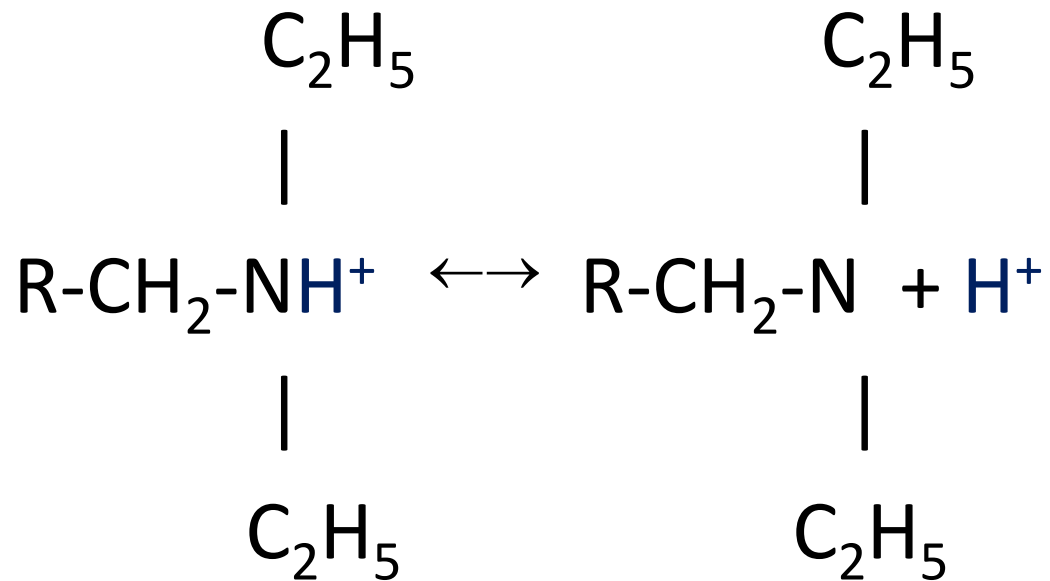


Cl⁻

Cl⁻

Cl⁻

Stavba lokálních anestetik



kvartérní amin

terciární amin

Výběr lokálního anestetika



Fyzikálně chemické vlastnosti LA

- rozpustnost v tucích
- pK
- vazby na proteiny

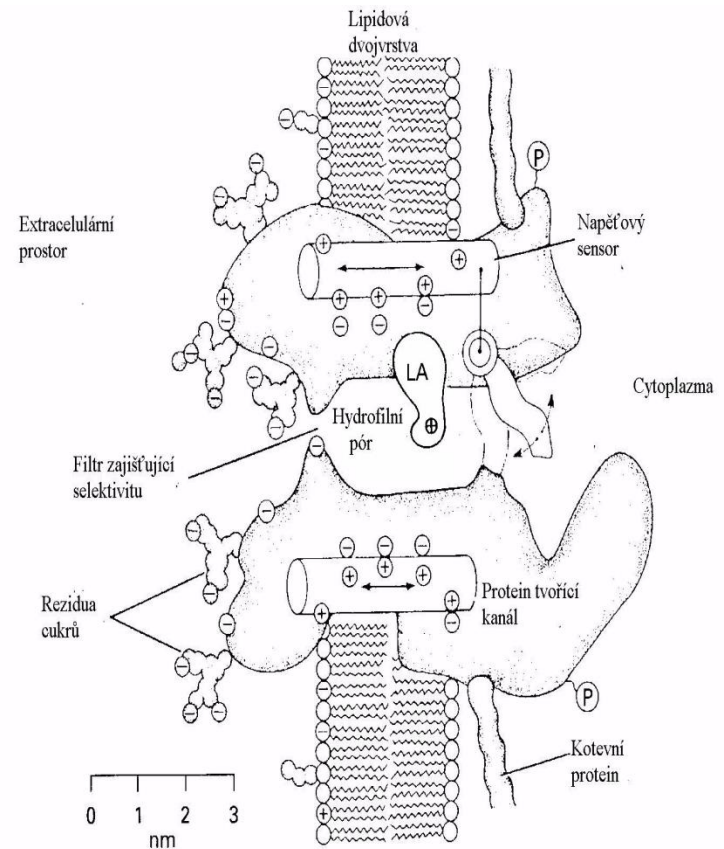
Klinické vlastnosti LA

- potence
- toxicita
- rychlost nástupu účinku
- trvání účinku

Mechanismus účinku LA

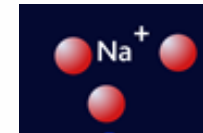
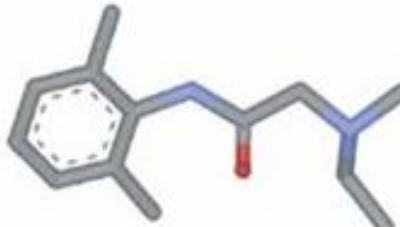
Blokáda Na⁺ kanálů

- myelinizovaná vlákna
2 000 - 3 000 kan./ μm^2
- nemyelinizovaná vlákna
35 - 530 kanálů/ μm^2
- k vyvolání bloku nutná
blokáda 80 % kanálů

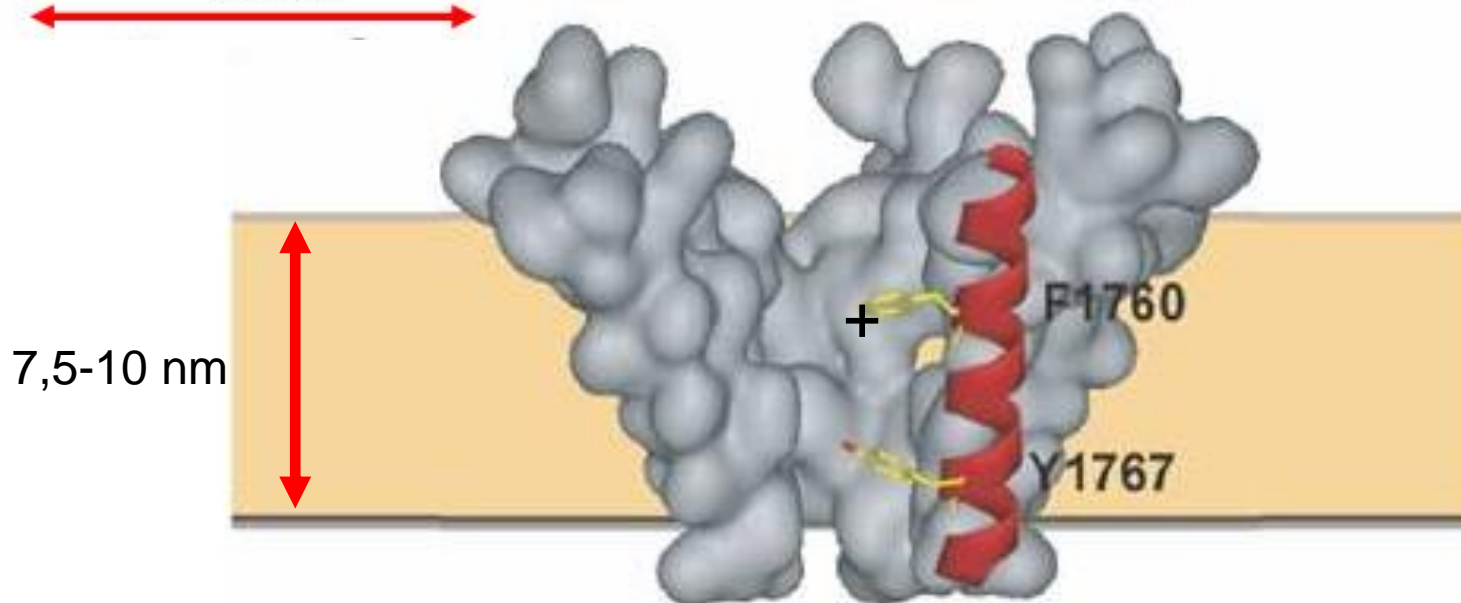


Blokáda Na⁺ kanálů důsledkem náboje, nikoliv ucpání

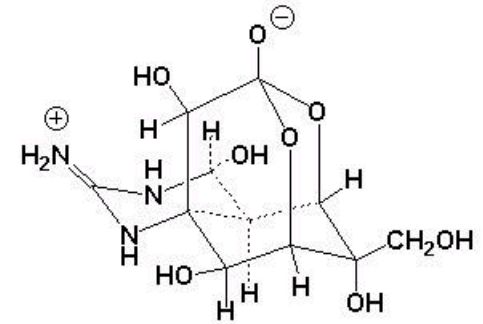
Lidocaine



116 pm



Tetrodotoxin



obrněnky (rod *Gonyaulax*)
v planktonu (červený příliv)
fugu (čeleď *Tetrodonta*), angl.
„pufferfish“



příznaky:

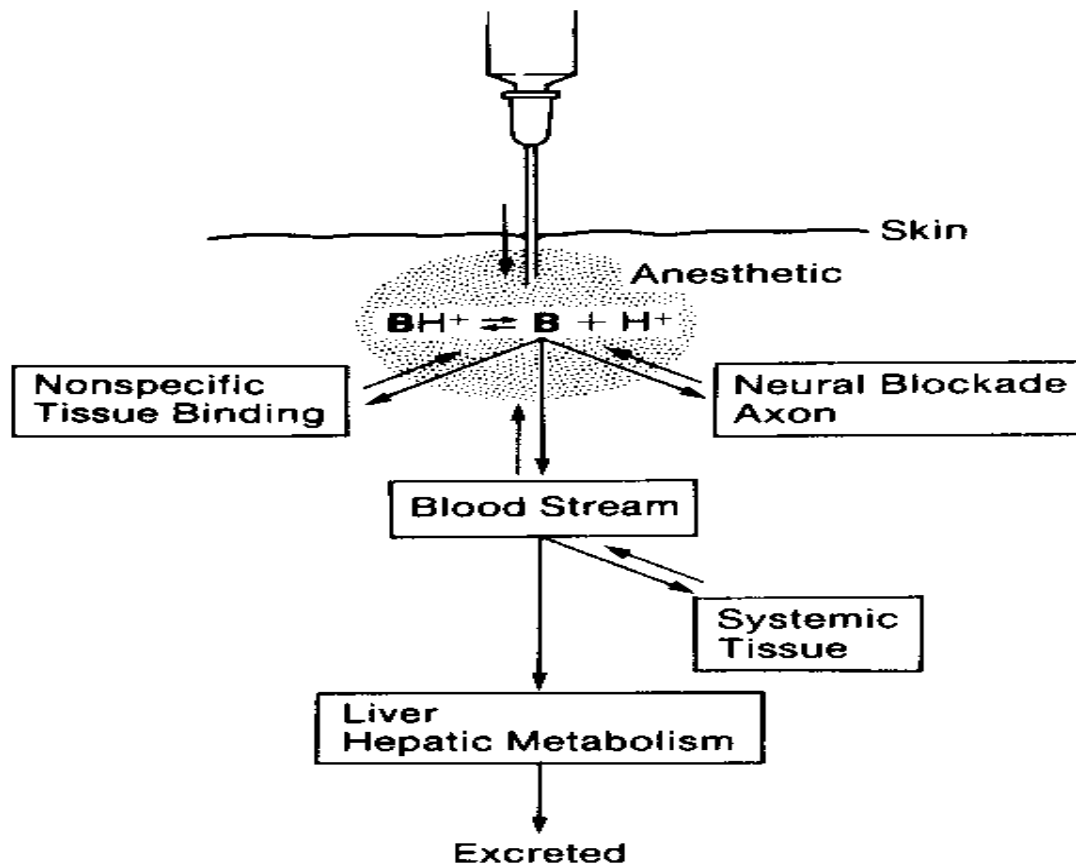
- ztráta citlivosti úst, slabost
- hypotenze až kolaps
- dávení, zvracení
- smrt v důsledku ochrnutí dýchacích svalů
- LD pro myš 10 ug/kg i.p.

Mechanismus účinku LA



- **blokáda Na⁺ kanálů**
- blokáda různých typů K⁺ kanálů
- blokáda Ca²⁺ kanálů
- účinek na enzymy
- účinek na receptory (např. β , 5-HT)
- účinek na mitochondrie

Lokální anestetika - osud

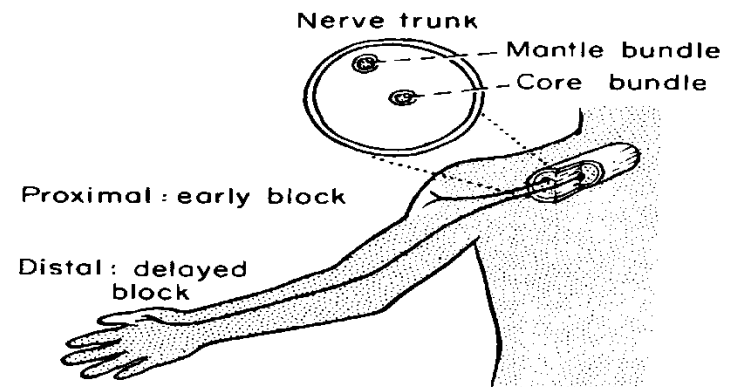
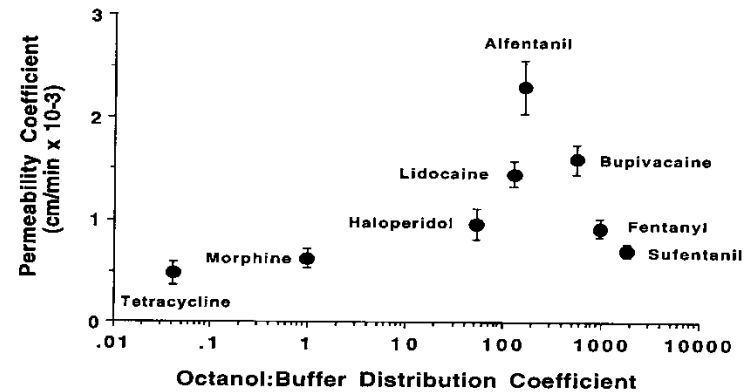


Pohyb LA v organismu

- šířením
- difúzí
- krevní oběhem

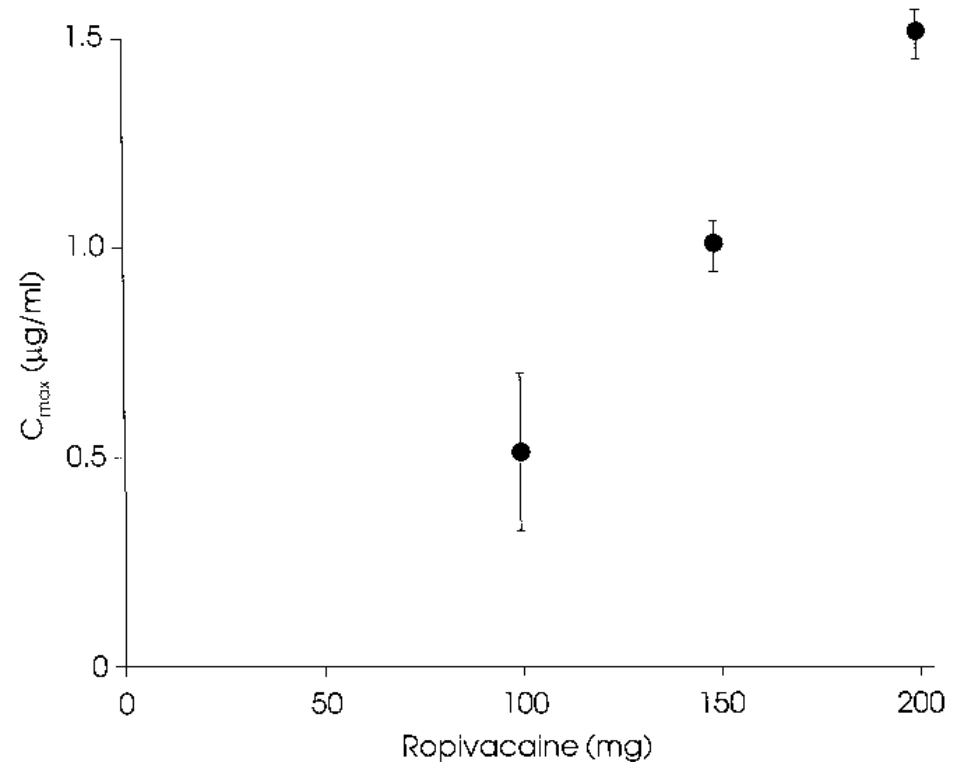
Farmakokinetika bloku

- podání
- průnik obaly nervového vlákna
- indukce bloku
- zotavení



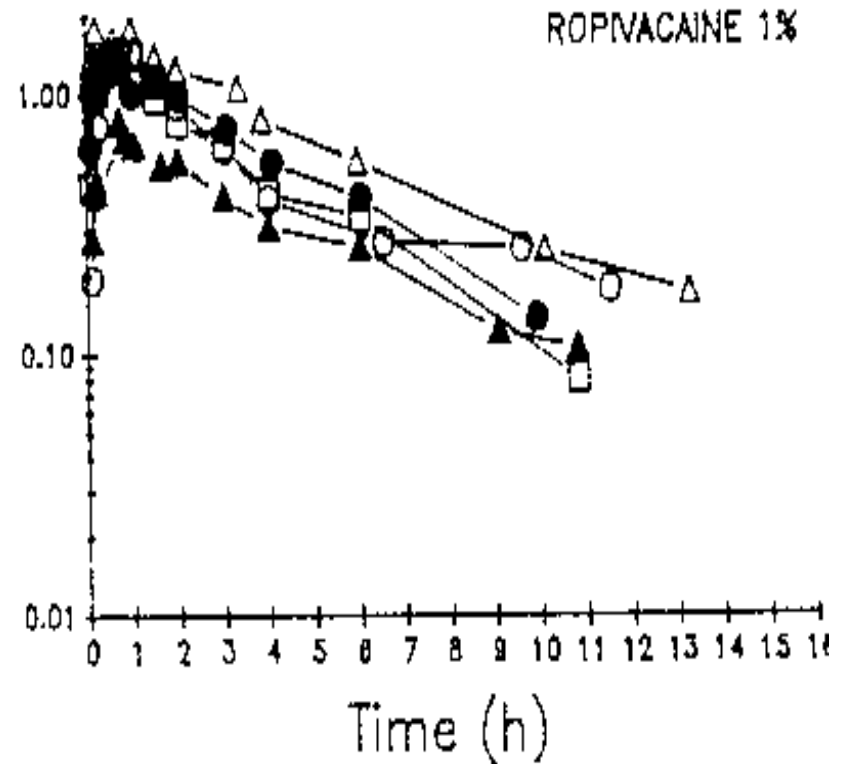
Farmakokinetika LA

- lineární
- absorpce
- distribuce
- metabolismus
- eliminace



Farmakokinetika LA

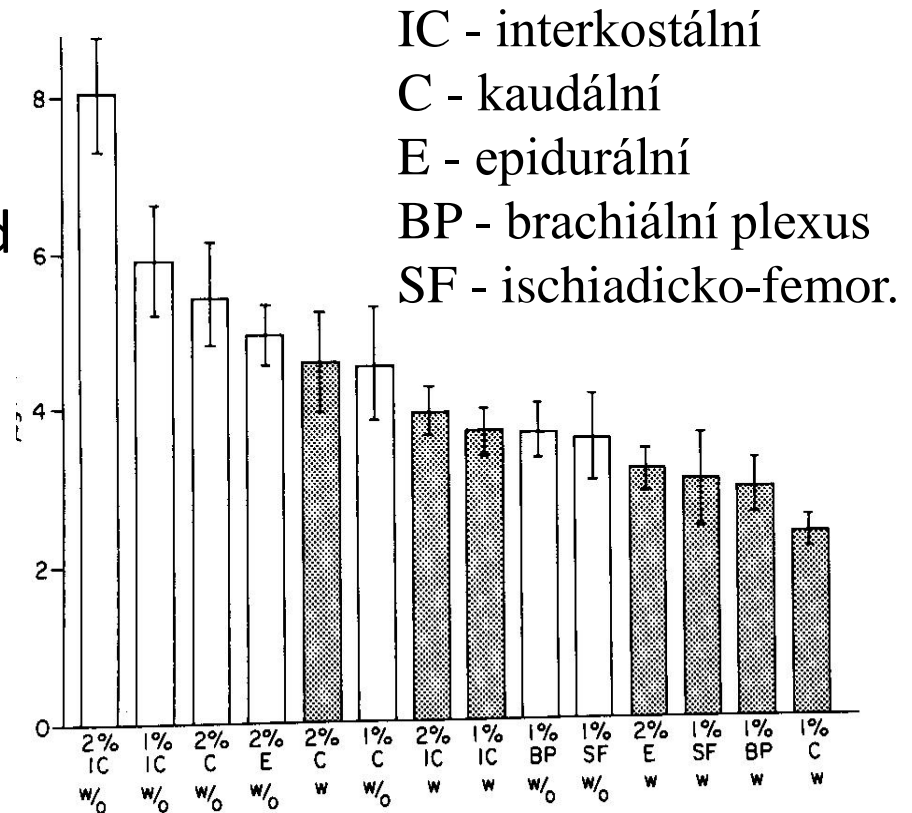
- lineární
- absorpce bifázická
 - $t_{1/2} \approx 14$ min, resp. $t_{1/2} 4.2$ hod
 - absorbce kompletní
 - místo podání → rychlost
 - C_{\max}
 - t_{\max} nezáleží na dávce
- distribuce
- metabolismus
- eliminace



Katz, J.A. et al.: Pharmacodynamics and Pharmacokinetics of Epidural Ropivacaine in Humans AA 1990; 70:16-21

Farmakokinetika LA

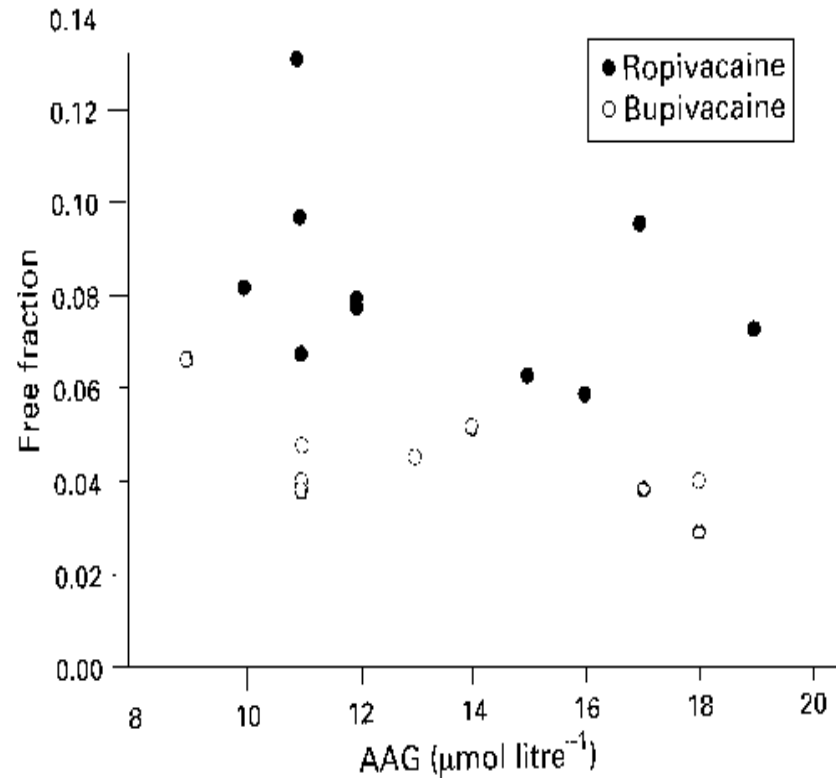
- lineární
- absorpce bifázická
- $t_{1/2} \approx 14$ min, resp. $t_{1/2} 4.2$ hod
- absorpce kompletní
 - místo podání → rychlost
 - C_{\max}
 - t_{\max} nezáleží na dávce
- distribuce
- metabolismus
- eliminace



mepivakain s/bez adrenalinu

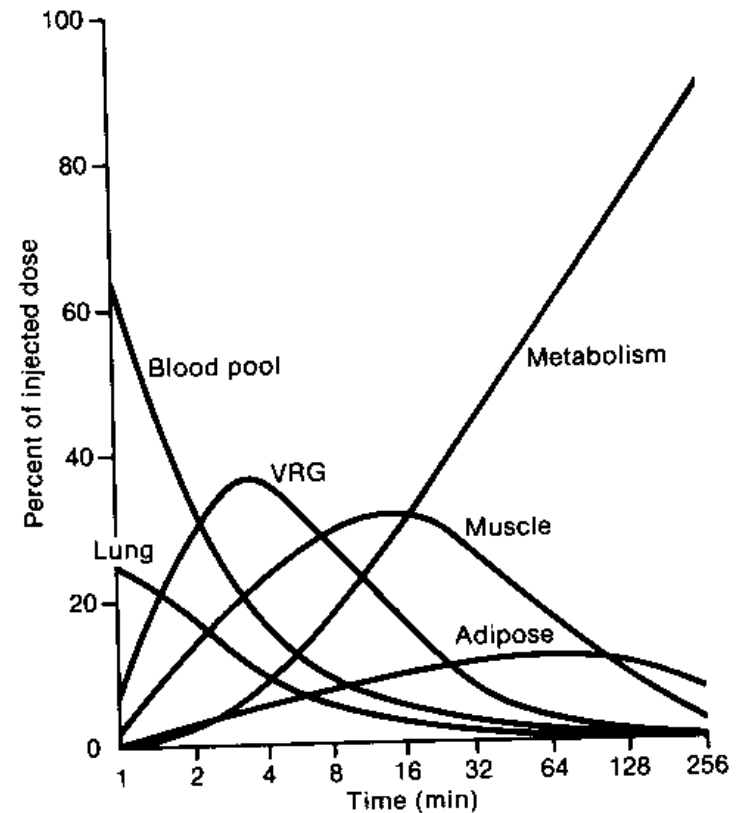
Farmakokinetika LA

- lineární
- absorpce
- distribuce
 - vazba na AAG
(reaktant akutní fáze)
 - 3-kompartment. model
- metabolismus
- eliminace



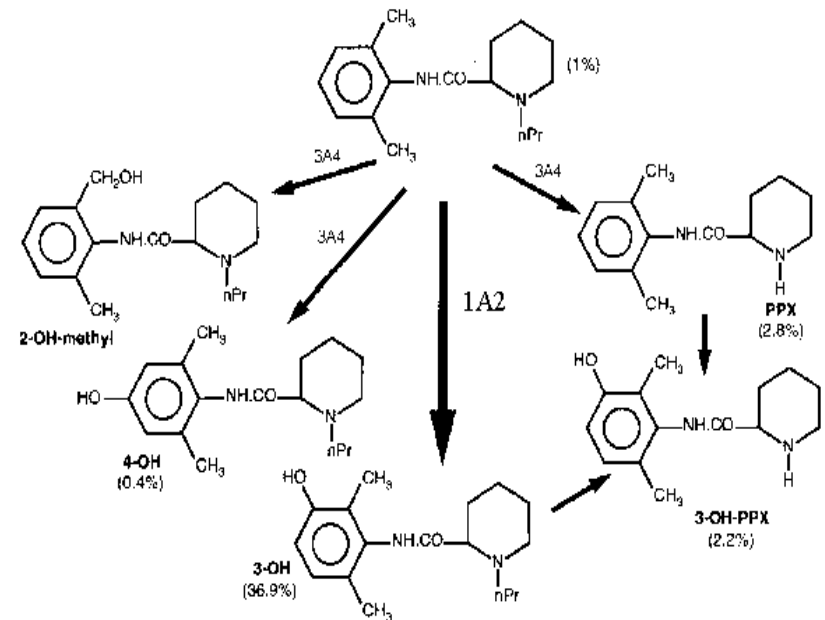
Farmakokinetika LA

- lineární
- absorpce
- distribuce
 - vazba na AAG
 - 3-kompartmentový model
- metabolismus
- eliminace



Farmakokinetika LA

- lineární
- absorpce
- distribuce
- metabolismus v játrech
 - extenzivní (>95% dávky)
 - extrakční poměr 0.4
 - oxidativní dealkylace systémem CYP450
- eliminace

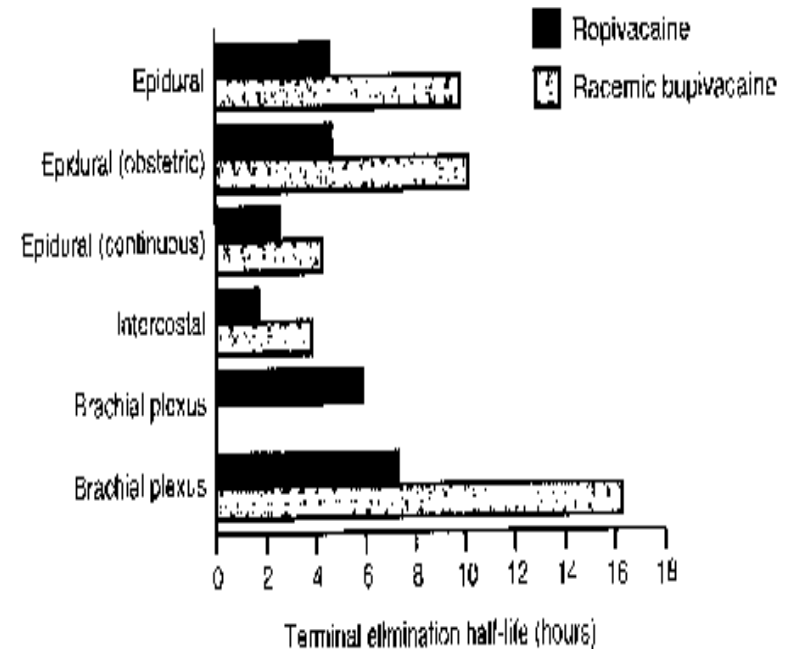


Farmakokinetika LA

- lineární
- absorpce
- distribuce
- metabolismus
- eliminace - $t_{1/2}$

i.v. 1.8 h, ic. 2.3 h, epi 4.2 h

po epi podání je eliminace rychlejší než absorpce



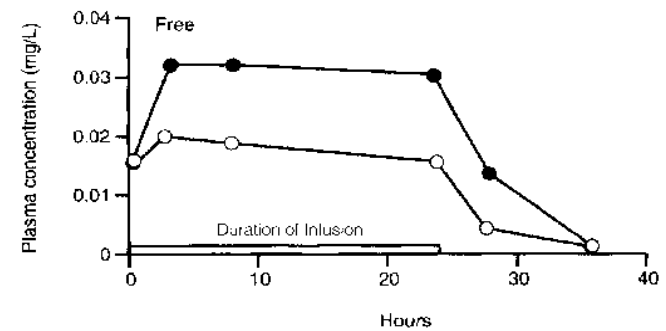
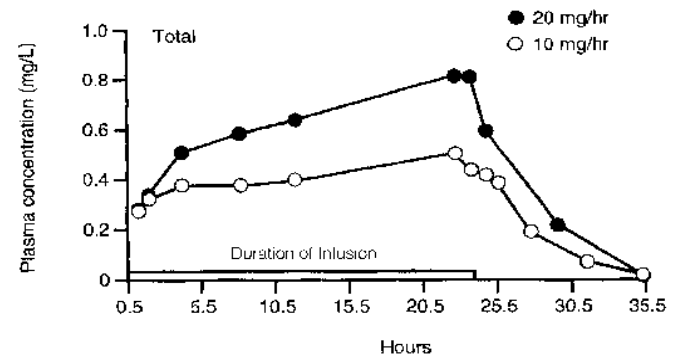
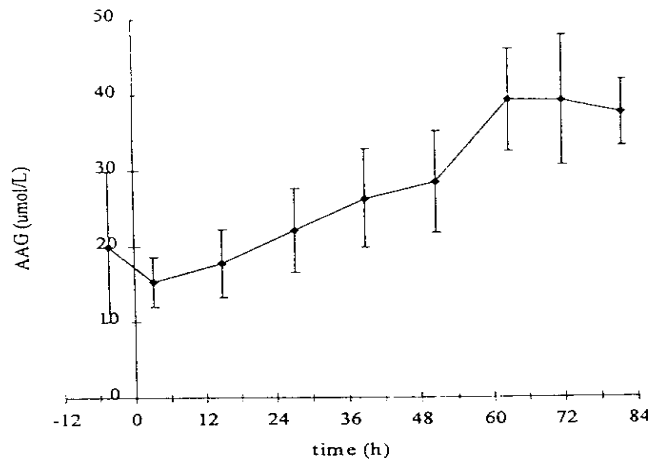
Praktické důsledky farmakokinetických změn

Onemocnění	Bolus	Kontinuální infuze
Srdce, ↓ výdej	nižší	nižší
Ledviny	o 10-20 % nižší	o 10-20 % nižší
Játra	normální	o 10-50 % nižší

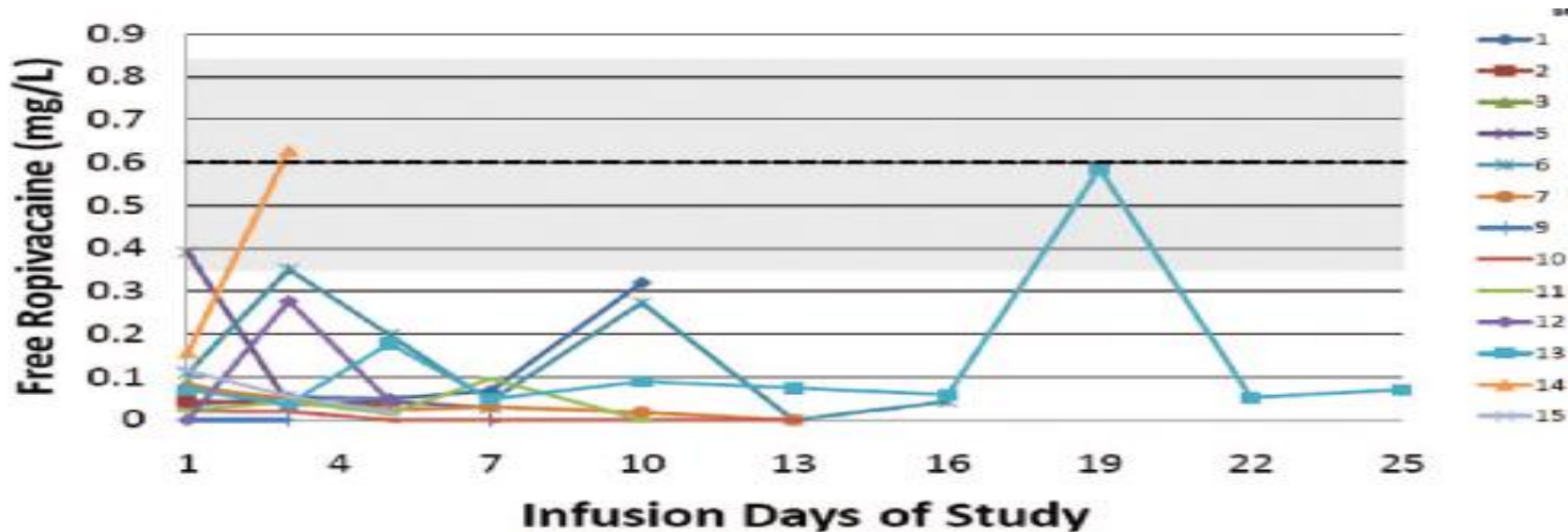
Dillane D, Finucane BT: Local anesthetic systemic toxicity
Can J Anaesth 2010;57(4):368–380

Farmakokinetika LA

Ropivakain = první lokální anestetikum hodnocené pro podávání v kontinuální epidurální infúzi až 72 hod



Serum Ropivacaine Concentrations and Systemic Local Anesthetic Toxicity in Trauma Patients Receiving Long-Term Continuous Peripheral Nerve Block Catheters



- Walter Reed Army Medical Center
- 13 pacientů s perif. nerv. kat. s mediánem 7 (6-27) dnů
- 0,2% ropi 6-14 ml/h + bolusy 30-60 ml 0,5% ropi k operacím
- 2 pacienti toxické koncentrace
(vždy po bolusu 300 mg ropi v předchozích 24 hodinách)

Maximální dávka

- neexistuje
- u různých bloků různá

Systemová toxicita

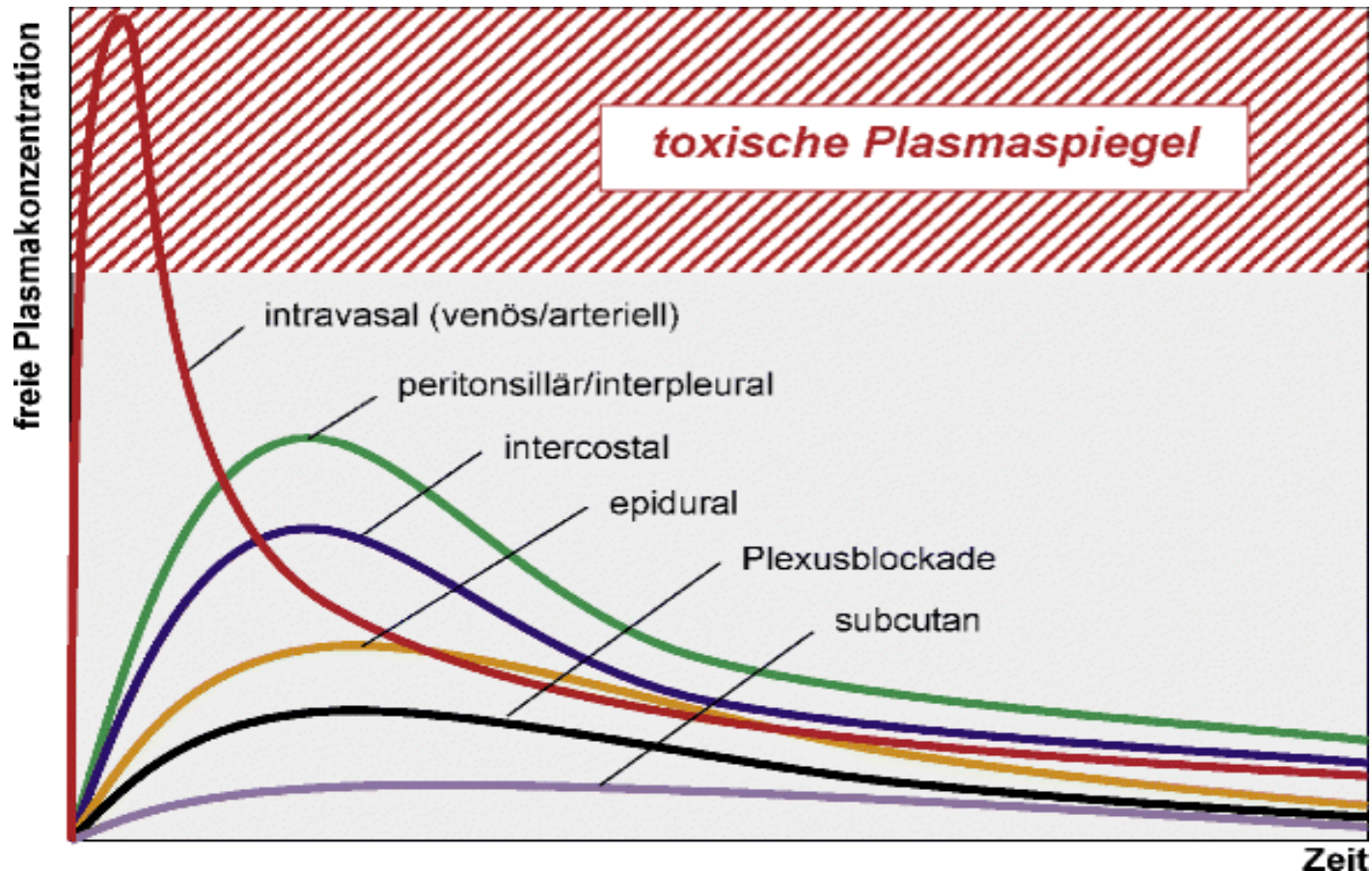
- náhodné i.v. podání (správná dávka do nesprávného místa)

„Náhodné i.v. podání LA se může přihodit kdykoli, kdekoli a komukoli, dokonce i expertovi.“

- nadměrná dávka (nesprávná dávka do správného místa)

„Bezpečnější LA umožní použít u specifických procedur vyšší koncentraci a větší objem LA, takže vznikne dokonalejší blok na delší dobu.“

Časový průběh toxických reakcí



W. Zink, B. M. Graf : Toxikologie der Lokalanaesthetika: Pathomechanismen –
- Klinik – Therapie. Der Anaesthesist 2003; 52: 1102 - 1123

Nežádoucí reakce na LA

nejsou neobvyklé

rozdělení:

- **reakce bez souvislosti s LA**
 - kolaps, stresová reakce, hyperventilace
- **reakce alergické**
- **reakce toxické**
 - na vazokonstrikční přísadu
 - na LA (nesprávné místo podání či nadměrná dávka)
- reakce idiosynkratické
- **systemová toxicita** (kokain, lido, prilo)

Alergie na dávce nezáleží!

- **hypersenzitivita** - objektivní, opakovatelné příznaky vyvolané expozicí léku v dávce dobře snášené většinou pacientů
- **alergie** („přecitlivělost“) je hypersenzitivita vyvolaná imunologicky
- **anafylaxe** – nejzávažnější forma alergie, ohrožuje život

Drug allergy: an updated practice parameter. Joint Task Force on Practice Parameters, the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology, the American College of Allergy, Asthma and Immunology, and the Joint Council of Allergy, Asthma and Immunology.

Ann Allergy Asthma Immunol. 2010;105:259-273.



Alergie na léky jsou obvykle reakce I., nebo IV. typu

Gellova-Coombsova klasifikace alergií (1963):

- **I. typu časná (do 1 hod, protilátky IgE)**
anafylaxe, kopřivka, angioedém, rhinitis, bronchospasmus
- II. typu imunotoxická
- III. typu imunokomplexová
- IV. typu pozdní (1 - 48 hod, závislá na T buňkách)
makulopapulózní vyrážka, puchýře, postižení sliznic předchází Stevensovu-Johnsonovu sy nebo toxické epidermální nekrolýze
 - tuberkulinová: T_{H1} lymfocyty, monocyty, makrofágy
 - ekzémová, epidermální, kontaktní: cytotoxické T lymfo (CD8+)

Alergie! Co by byl spouštěč?



- účinná látka, tj. lokální anestetikum
- pomocné látky v přípravku:
 - konzervancia, např. parabeny, metyl-paraben
 - antioxidační látky, např. sulfity
- latex
- další současně podané léky:
 - dezinfekce, antibiotika aj.

Pravé alergie na amidová lokální anestetika **jsou vzácné!**

- incidence mezi alergiemi na anesteziologika

1240 pacientů s anafylaktickou reakcí v průběhu 4 let

- svalová relaxancia 80 %, hypnotika a benzodiazepiny 9,2 % opioidy 2,6 %

- **LA 0,25 % (3! případy)**

Laxenaire et al.: Anaesthetics responsible for anaphylactic shock.

A French multicentre study. Ann Fr Anesth Reanim 1990; 9: 501-506

- incidence mezi nežádoucími reakcemi na LA

pravé alergie tvoří méně než 1 %

Giovannitti JA, Bennett CR: Assessment of allergy to local anesthetics.

J Am **Dent** Assoc. 1979;98(5):701-6

Bhole MV et al.: IgE-mediated allergy to local anaesthetics: separating fact from perception: a UK perspective. Br J Anaesth 2012;108: 903–911

Drug Allergy: An Updated Practice Parameter

These parameters were developed by the Joint Task Force on Practice Parameters, representing the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology, the American College of Allergy, Asthma and Immunology, and the Joint Council of Allergy, Asthma and Immunology.

VII. Specific Drugs

A. β -Lactam antibiotics

1. Penicillin
2. Ampicillin and amoxicillin
3. Cephalosporins
4. Cephalosporin administration to patients with a history of penicillin allergy
5. Penicillin administration to patients with a history of cephalosporin allergy
6. Monobactams (aztreonam)
7. Carbapenems

B. Non- β -lactam antibiotics

C. Antimycobacterial drugs

D. Diabetes medications

E. Cancer chemotherapeutic agents

F. Human immunodeficiency virus (HIV) medications

G. Disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs)

H. Immunomodulatory agents for autoimmune diseases

I. Modifying drugs for dermatologic diseases

J. Perioperative agents

K. Blood and blood products

L. Opiates

M. Corticosteroids

N. Protamine

O. Heparin

P. Local anesthetics

Q. Radiocontrast media (RCM)

R. Aspirin and nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs)

S. Angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors

T. Biologic modifiers

1. Cytokines
2. Anti-TNF- α drugs
3. Monoclonal antibodies
4. Omalizumab
5. Anticancer monoclonal antibodies

U. Complementary medicines

V. Other agents

ANNALS OF ALLERGY, ASTHMA & IMMUNOLOGY
2010;105:273e2-e78

P. Local Anesthetics

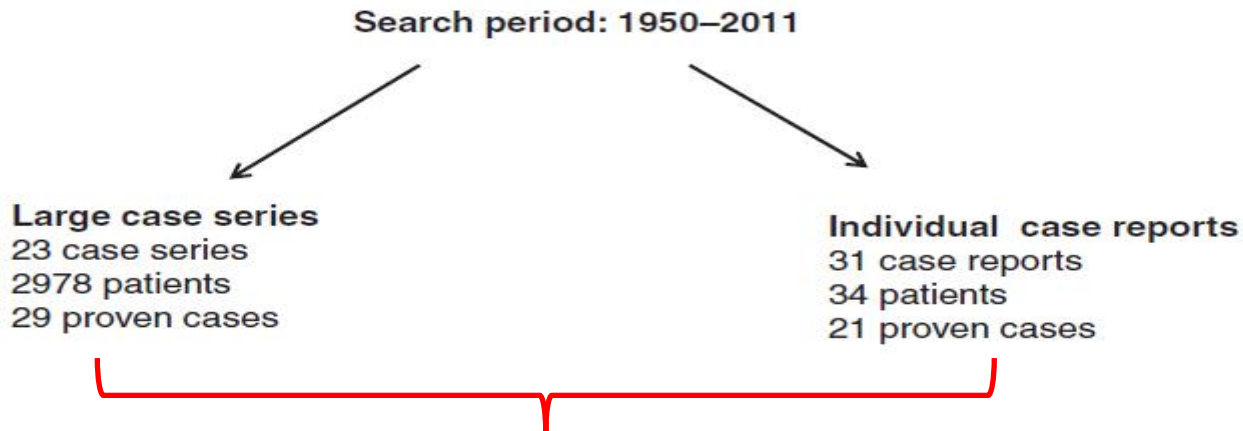
Summary Statement 144: Most adverse reactions to local anesthetics are not due to IgE-mediated mechanisms but are due to nonallergic factors that include vasovagal responses, anxiety, toxic reactions including dysrhythmias, and toxic or idiosyncratic reactions due to inadvertent intravenous epinephrine effects. (C)



IgE alergie na LA

Inclusion criteria: English language literature. Immediate or Type1 allergy / IgE-mediated or true allergy to local anaesthetics.

Exclusion criteria: Delayed hypersensitivity, immune complex mediated reactions



50 případů v letech 1950-2011
(převaha amidů 22/29 ukazuje praxi)

Bhole MV et al.: IgE-mediated allergy to local anaesthetics: separating fact from perception: a UK perspective. Br J Anaesth 2012;108: 903–911

Princip alergologického vyšetření

- **cíl: najít bezpečné lokální anestetikum**
- anamnéza a informovaný souhlas
- **skin prick testing = vbodové testy**
 - 1% LA, přísady (1% ester PABA, 5% Na-metabisulfit), latex, histamin (+ kontrola), FR (negativní kontrola)
- **intradermální testy (? , 8-15 % falešně pozitivních)**
 - 1% LA ředěné NaCl 1:100, 1:10 a neředěné 0,1 ml po 15 min
- **s.c. provokační testy („challenge testing“)**
 - 0,5 ml FR - 0,1 ml 1% LA
 - 0,1 ml 1% LA ředěného 1:1000 - 0,2 ml 1% LA
 - 0,1 ml 1% LA ředěného 1:100 - 0,5 ml 1% LA
 - 0,1 ml 1% LA ředěného 1:10 - 1,0 ml 1% LA

Evaluation of adverse reactions to local anesthetics: experience with 236 patients.

Berkun Y¹, Ben-Zvi A, Levy Y, Galili D, Shalit M.

Author information

¹Department of Pediatrics, Bikur Cholim Hospital, Jerusalem, Israel. berkun@md.huji.ac.il

vbodové a intradermální testy byly vždy negativní,
možné provést rovnou provokační s. c. testy

Drug Allergy: An Updated Practice Parameter

These parameters were developed by the Joint Task Force on Practice Parameters, representing the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology, the American College of Allergy, Asthma and Immunology, and the Joint Council of Allergy, Asthma and Immunology.

ANNALS OF ALLERGY, ASTHMA & IMMUNOLOGY

Str. 58:

2010;105:273e2-e78

1 ml FR s.c., po 20 minutách 1 ml neředěného LA s. c.
účinná a bezpečná metoda u 252 pacientů



Allergy to local anesthetics: Reality or myth?

Presse Med. 2016 Sep;45(9):753-7

Jean-Marc Malinovsky¹, Anca M. Chiriac², Charles Tacquard³, Paul Michel Mertes³, Pascal Demoly²

How to investigate patients with suspected allergic reactions

Many patients claim to be allergic to local anesthetics. In view of the many differential diagnoses, allergy screening is mandatory to confirm the diagnosis of allergy. Administering general anesthesia to such patients to avoid the allergy workup would be a mistake, with potential legal consequences in case of a serious adverse event. An increase in blood concentrations of histamine and tryptase is helpful to support the diagnosis. Two measurements are recommended: one rapidly after treating the anaphylactic episode (around 30–60 minutes afterwards) and later for baseline values. Skin testing with prick tests then intradermal

Obstetrical analgesia is a common circumstance to investigate patients with a history of adverse reaction to local anesthetics. Skin testing can be performed as in other patients at an allergist consultation. For the challenge test, the Société française d'anesthésie et réanimation (SFAR) and Société française d'allergologie (SFA) recommend that it should be done on the day of labor, in the obstetrical theater [10]*. The anesthetist administers local anesthesia before insertion of the epidural catheter, using the local anesthetic solution that will be used for epidural analgesia of labor, and the obstetrician should be ready to deliver the parturient in case of a reaction to the local anesthesia.

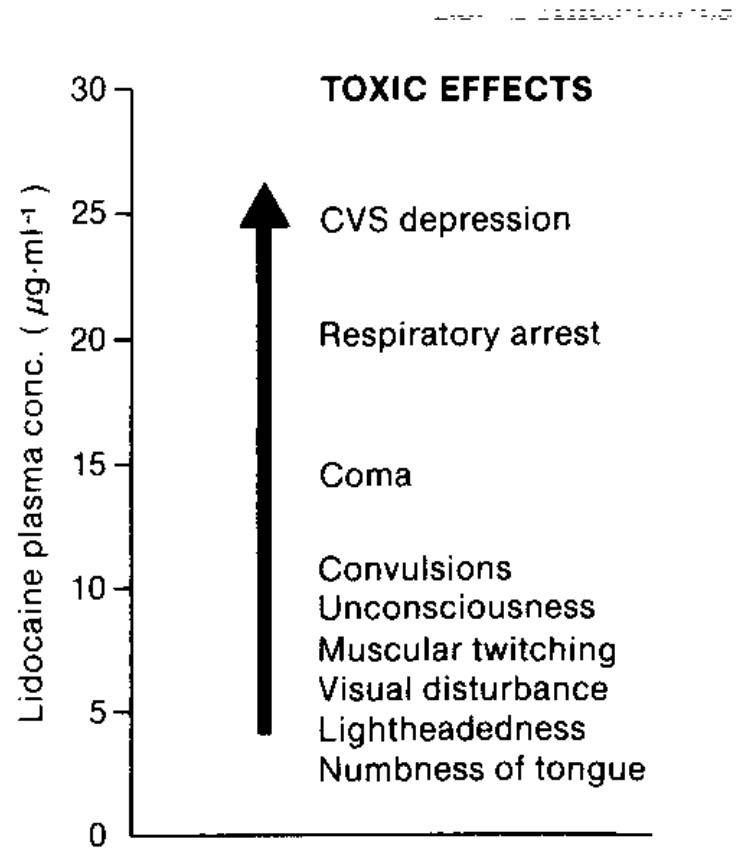
An allergic investigation is mandatory to support or more often to rule out the diagnosis of allergy to local anesthetics, from the skin tests to the challenge test.

*10. Mertes PM, Malinovsky JM, Jouffroy L, Working Group of the SFAR and SFA: Reducing the risk of anaphylaxis during anesthesia: 2011 updated guidelines for clinical practice. J Investig Allergol Clin Immunol 2011;21(6):442–53

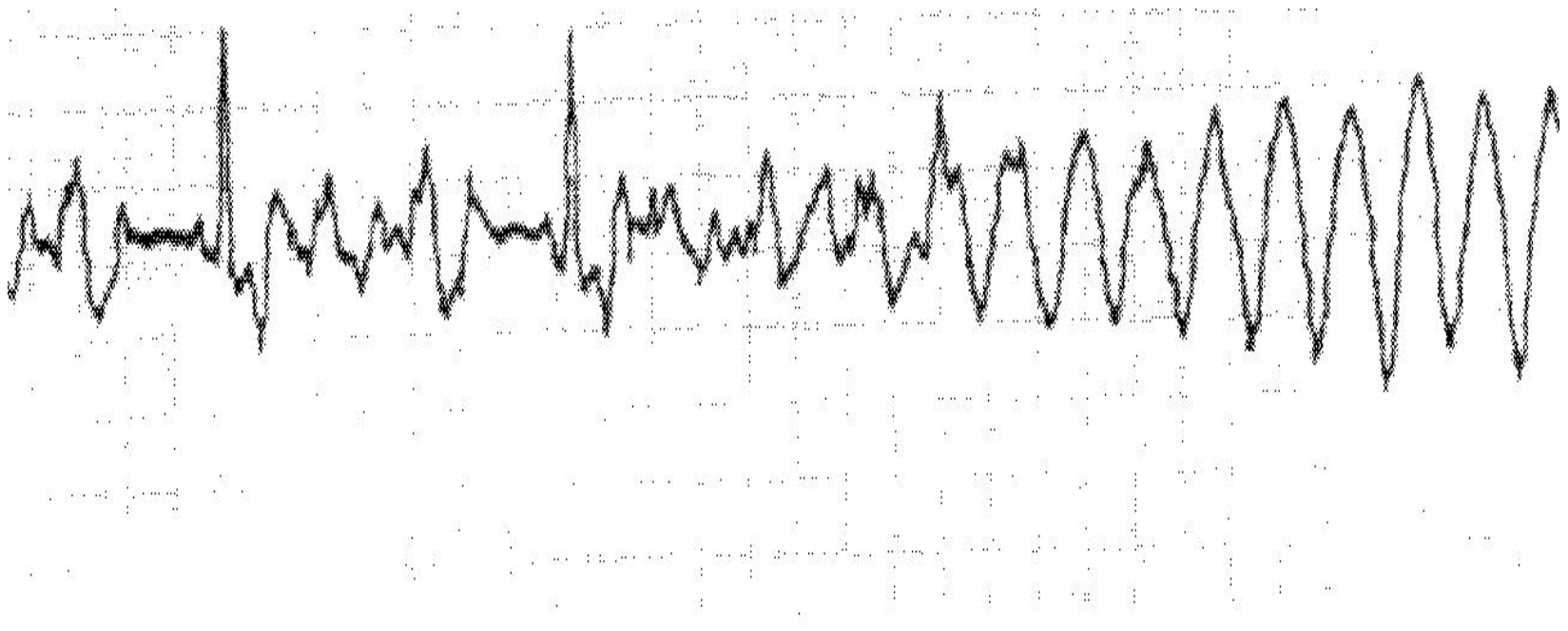
Neurotoxicita

Mechanismus

selektivní deprese
inhibičních drah
a/nebo center v CNS
umožňující následně
nadměrnou excitaci
CNS



Kardiotoxicita LA



Kardiotoxicita LA

Editorial Views

Cardiac Arrest Following Regional Anesthesia with Etidocaine or Bupivacaine

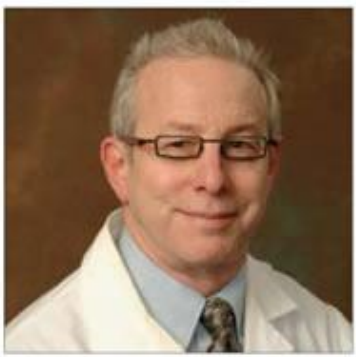
George A. Albright

Anesthesiology, vol. 51, 1979, No. 4, pp. 285-287

- Náhodné intravaskulární podání E. nebo B. může vést k vážným oběhovým komplikacím.
- Resuscitace těchto stavů je obecně obtížná.

Kardiotoxicita LA

- 1979 - Albright: editorial - 6 případů zástavy oběhu
- 1983 - Albright: série 49 případů zástavy oběhu nebo komorové tachykardie s nutností kardioverze v USA v letech 1973-83
- 1984 – 0,75% bupivakain stažen z porodnické praxe
 - změna anesteziologického postupu
 - intenzivní hledání mechanismů kardiotoxicity
- 1985 - nejsou hlášeny nové případy kardiotoxicity



Professor and Vice-Head for Research, Department of Anesthesia, University of Illinois College of Medicine, Chicago, IL.

Systemová toxicita



- 1979 kardiotoxicita (G. Albright: Anesthesiology)
výzkum mechanismů
- 1996 ropivakain jako bezpečnější LA
- 1998 **G. Weinberg:** lipid brání ZO indukované LA,
nebo ulehčuje resuscitaci u potkana
- 2004 lipid jako „silver bullet“
- 2006 **M. Rosenblatt:** první kazuistika Lipid Rescue
- 2008 T. McCutchen: CR prevence zástavy lipidem
- 2012 doporučení ASRA pro resuscitaci LAST

Kardiotoxicita LA

- **přímo na srdce**
 - poruchy vedení (Clarkson 1985)
 - negativně inotropní účinek (Lynch 1986)
 - koronární vasokonstrikce (Leone 1989)
 - účinek na mitochondrie
- **blokáda sympatických vláken k srdci**
(Hotvedt 1983)
- **vliv na CNS** (Thomas 1986)
- **účinek na mitochondrie**

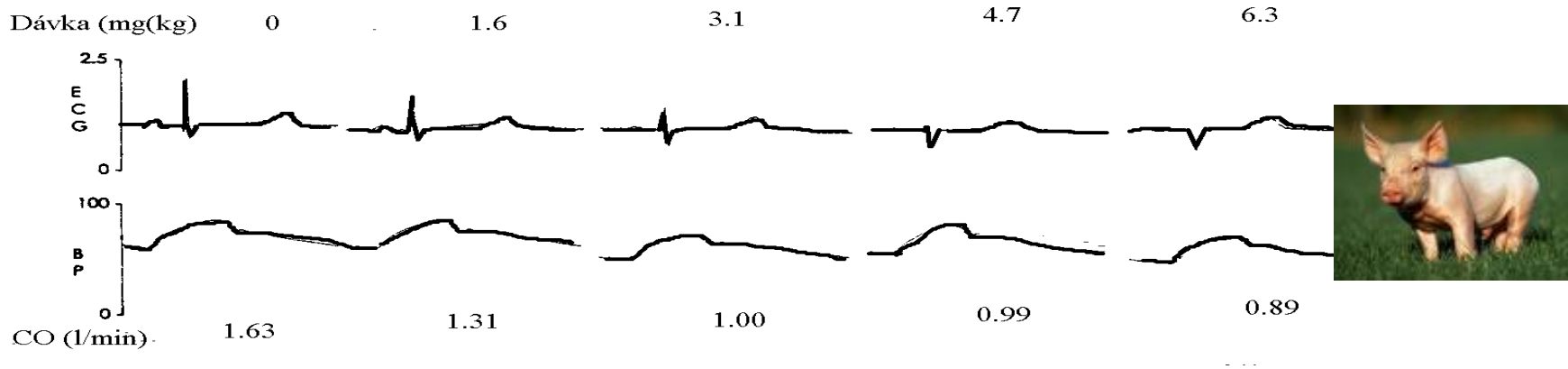
Rozdíly mezi lokálními anestetiky

	Lido	Bupi	Levobupi	Ropi
recovery time Na kanálu (ms)	300	1100	560	< bupi
kumulace při srdeční frekv. >	200	55	100	< bupi

Srovnání kardiotoxicity nových LA

	Lido	Bupi	Ropi
potence	1	4	3-4
elektrofyzilogický účinek	1	16-70	6-7
kardiodepresivní účinek	1	4	3

Kardiotoxicita - diagnostika



- TK a P se příliš nemění
- CO klesá až o 40 %, SVR stoupá
- **amplituda R klesá, QRS se rozšiřuje**

Nyström, E.U.M. et al.: Blood Pressure Is Maintained Despite Profound Myocardial Depression During Acute Bupivacaine Overdose in Pigs
Anesth Analg 1999; 88: 1143-48

Toxicita - léčba

- podle příznaků a resuscitačních doporučení
- kyslík, případně UPV
- při křečích antikonvulziva
- i.v. tekutiny, atropin, efedrin, adrenalin
- LipidRescue - intralipid

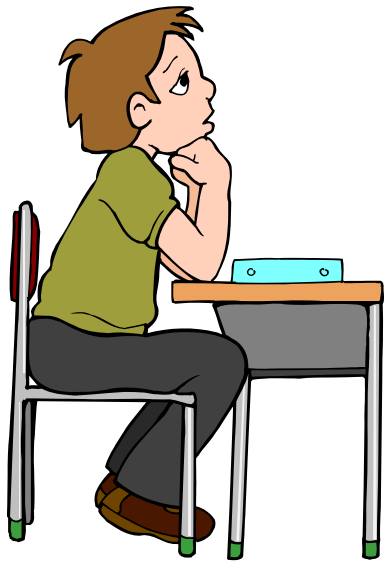
LipidRescue™

- zástava oběhu vyvolaná bupivakainem a nereagující na standardní léčbu
- bolus 20% lipidu 1 ml/kg během 1 minuty
- opakovat po 3-5 minutách do max. 3 ml/kg
- dále infúze 0,25 ml/kg/min do zotavení oběhu
- dávka > 8 ml/kg asi nepotřebná



Weinberg, G.: Reply to Drs. Goor, Groban, and Butterworth—lipid rescue: caveats and recommendations for the “Silver Bullet”

Reg Anesth Pain Med **2004**: 29: 74



Jak to funguje?

- „lipid sink“ → „lipid shuttle“

Weinberg G: Toxicol Rev 2006;25(3):139-145

Neal JM et al.: The 3rd ASRA Practice Advisory on LAST 2017.

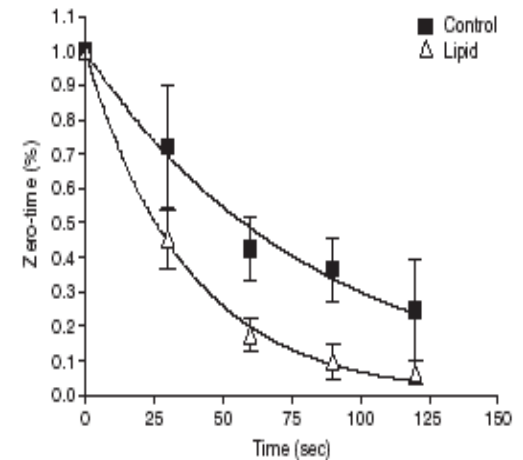
RAPM 2018, 42(2):113-123

- zvrát inhibice CACT

Stehr SN et al: Reg Anesth Pain Med 2005;30:5

- přímý pozitivně inotropní účinek

Stehr SN et al.: Anesth Analg 2007;104:186-192



Propofol nestačí?

- adjustace v 10% emulzi, tj. ½ ředění
různí výrobci používají různé emulze
- nutná dávka 20% lipidu 1,5 ml/kg = 3 ml/kg 10%, tj. dávka propofolu 30 mg/kg = 2 g!
- účinky propofolu:
 - kardiodepresivní
 - vazodilatační
 - inhibice mitochondrií



PROPOFOL KONTRAINDIKOVÁN!





Doporučení

- emulze lipidů + Weinbergův protokol by měly být okamžitě dostupné vždy, když pacienti dostávají velké dávky LA
- pacienti se zástavou oběhu v důsledku předávkování LA by měli být resuscitováni podle současných doporučení s použitím lipidů

Picard J.: Lipid emulsion to treat overdose of local anaesthetic: the gift of the glob. *Anaesthesia* 2006;61(2):107-109



Checklist for Treatment of Local Anesthetic Systemic Toxicity

The Pharmacologic Treatment of Local Anesthetic Systemic Toxicity (LAST) Is Different from Other Cardiac Arrest Scenarios

- Get Help
- Initial Focus
 - Airway management: ventilate with 100% oxygen
 - Seizure suppression: benzodiazepines are preferred; **AVOID propofol** in patients having signs of cardiovascular instability
 - Alert the nearest facility having cardiopulmonary bypass capability
- Management of Cardiac Arrhythmias
 - Basic and Advanced Cardiac Life Support (ACLS) will require adjustment of medications and perhaps prolonged effort
 - AVOID** vasopressin, calcium channel blockers, beta blockers, or local anesthetic
 - REDUCE** individual epinephrine doses to <1 mcg/kg
- Lipid Emulsion (20%) Therapy (values in parenthesis are for 70kg patient)
 - Bolus 1.5 mL/kg (lean body mass) intravenously over 1 minute (~100mL)
 - Continuous infusion 0.25 mL/kg/min (~18 mL/min; adjust by roller clamp)
 - Repeat bolus once or twice for persistent cardiovascular collapse
 - Double the infusion rate to 0.5 mL/kg/min if blood pressure remains low
 - Continue infusion for at least 10 minutes after attaining circulatory stability
 - Recommended upper limit: Approximately 10 mL/kg lipid emulsion over the first 30 minutes
- Post LAST events at www.lipidrescue.org and report use of lipid to www.lipidregistry.org

- uvážit mimotělní oběh
- adrenalin < 1 µg/kg!
- lipid
- lipidregistry.org

CHECKLIST FOR TREATMENT OF LOCAL ANESTHETIC SYSTEMIC TOXICITY (LAST)

The Pharmacologic Treatment of LAST is Different from Other Cardiac Arrest Scenarios

- ❖ Reduce individual epinephrine boluses to ≤ 1 mcg/kg
- ❖ Avoid vasopressin, calcium channel blockers, beta blockers, or other local anesthetics
- Stop injecting local anesthetic
- Get help
 - Consider lipid emulsion therapy at the first sign of a serious LAST event
 - Call for the LAST Rescue Kit
 - Alert the nearest cardiopulmonary bypass team – resuscitation may be prolonged
- Airway management
 - Ventilate with 100% oxygen / avoid hyperventilation / advanced airway device if necessary
- Control seizures
 - Benzodiazepines preferred
 - Avoid large doses of propofol, especially in hemodynamically unstable patients
- Treat hypotension and bradycardia – **If pulseless, start CPR**

Lipid Emulsion 20%	
(Precise volume and flow rate are not crucial)	
Greater than 70 kg patient	Less than 70 kg patient
Bolus 100 mL Lipid Emulsion 20% rapidly over 2-3 minutes	Bolus 1.5 mL/kg Lipid Emulsion 20% rapidly over 2-3 minutes
• Lipid emulsion infusion 200-250 mL over 15-20 minutes	• Lipid emulsion infusion ~0.25 mL/kg/min (ideal body weight)
If patient remains unstable:	
• Re-bolus once or twice at the same dose and double infusion rate; be aware of dosing limit (12mL/kg)	
• Total volume of lipid emulsion can approach 1 L in a prolonged resuscitation (e.g., > 30 minutes)	

- Continue monitoring
 - At least 4-6 hours after a cardiovascular event
 - Or, at least 2 hours after a limited CNS event
- Do not exceed 12 mL/kg lipid emulsion (particularly important in the small adult or child)
 - Much smaller doses are typically needed for LAST treatment
- See reverse side of this checklist for further details



LAST 2017

- risk reduction
Be sensible!
- detection
Be vigilant!
- treatment
 - lipid při 1. vážných známkách
 - adrenalin 1 ug/kg

Léčba toxické reakce po podání lokálních anestetik
Verze 1.1 (8.1.2012)

Česká společnost anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny
ČLS JEP

2012

DOPORUČENÍ PRO LÉČBU TOXICKÉ REAKCE PO PODÁNÍ LOKÁLNÍCH ANESTETIK

Pracovní skupina

Cvachovec Karel
Černý Vladimír
Doležal David
Herold Ivan
Horáček Michal
Kříkava Ivo
Ševčík Pavel

http://www.csarim.cz/Public/csim/21%20%20DP_lecba_toxicka_reakce_LA_CSARIM_final_approval_140212.pdf

- Kontrola a zajištění základních životních funkcí.
- Léčba křečí:
 - Přednostně midazolam, lze rovněž použít nízké dávky propofolu, nebo thiopentalu
 - Svalová relaxace a umělá plicní ventilace v případě přetrvávání křečového stavu
- Postup při zástavě oběhu:
 - Zahájení postupů základní a rozšířené kardiopulmonální resuscitace
 - Zvážit možnost napojení pacienta na mimotělní oběh
 - **Vždy podat 20% lipidovou emulzi nitrožilně podle schématu:**



Okamžitě:

- Počáteční bolus 1,5 ml/kg tělesné hmotnosti (t. hm.) v průběhu 1 minuty, tj. asi 100 ml/70 kg t. hm.
- Infuze pokračuje rychlostí 15 ml/kg t. hm./hod, tj. asi 1000 ml/70 kg t. hm./hod (u tzv. velmi obézních nutná kalkulace dávky podle ideální, nikoliv skutečné t. hm.)

Po 5 minutách:

- Počáteční bolus opakovat nejvíce dvakrát s odstupem vždy 5 minut, pokud:
 - nebyla obnovena stabilita krevního oběhu, nebo
 - došlo opět ke zhoršení krevního oběhu
- Pokračovat v infuzi stejnou rychlostí 15 ml/kg t. hm./hod, tj. asi 1000 ml/70 kg t. hm./ hod až do obnovení hemodynamické stability a dále ještě alespoň 10 minut.

Kdykoliv po 5 minutách a později:

- Zvýšit rychlost infuze na 30 ml/kg t. hm./hod, tj. asi 2000 ml/70 kg t. hm./hod, pokud:
 - nebyla obnovena stabilita krevního oběhu
 - stabilita oběhu se znovu zhoršuje

- Postup u projevů toxické reakce bez zástavy oběhu:
 - Symptomatická léčba (v léčbě tachyarytmií přednostně amiodaron)
 - Zvážit podání 20% lipidové emulze nitrožilně podle schématu (viz výše)

LipidRescue

- podat lipidy včas, před rozvojem hypoxie a acidózy!
- při acidóze uvážit její korekci před podáním lipidů!
vazebná kapacita se snižuje a toxicita se může zvýšit!
- adrenalin v malých dávkách 1 ug/kg!
 - arytmie
 - lipid mění reakci na adrenalin

Carreiro S: Intravenous Lipid Emulsion Alters the Hemodynamic Response to Epinephrine in a Rat Model. J Med Toxicol. 2013 Feb 15
- lipidy ovlivňují laboratorní parametry, hl. glykemii, Mg
Grunbaum AM: Analytical interferences resulting from intravenous lipid emulsion. Clin Toxicol (Phila) 2012 Nov;50(9):812-7.

LipidRescue™

resuscitation for local anesthetic toxicity



<http://www.lipidrescue.org>

<http://www.lipidregistry.org>

Estimated Maximal Safe Dosages of Tumescant Lidocaine

Jeffrey A. Klein, MD, MPH,*† and Daniel R. Jeske, PhD†

BACKGROUND: Tumescant lidocaine anesthesia consists of subcutaneous injection of relatively large volumes (up to 4 L or more) of dilute lidocaine (≤ 1 g/L) and epinephrine (≤ 1 mg/L). Although tumescant lidocaine anesthesia is used for an increasing variety of surgical procedures, the maximum safe dosage is unknown. Our primary aim in this study was to measure serum lidocaine concentrations after subcutaneous administration of tumescant lidocaine with and without liposuction. Our hypotheses were that even with large doses (i.e., >30 mg/kg), serum lidocaine concentrations would be below levels associated with mild toxicity and that the concentration-time profile would be lower after liposuction than without liposuction.

METHODS: Volunteers participated in 1 to 2 infiltration studies without liposuction and then one study with tumescant liposuction totally by local anesthesia. Serum lidocaine concentrations were measured at 0, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, and 24 hours after each tumescant lidocaine infiltration. Area under the curve (AUC_{∞}) of the serum lidocaine concentration-time profiles and peak serum lidocaine concentrations (C_{max}) were determined with and without liposuction. For any given milligram per kilogram dosage, the probability that $C_{max} > 6$ $\mu\text{g/mL}$, the threshold for mild lidocaine toxicity was estimated using tolerance interval analysis.

RESULTS: In 41 tumescant infiltration procedures among 14 volunteer subjects, tumescant lidocaine dosages ranged from 19.2 to 52 mg/kg. Measured serum lidocaine concentrations were all < 6 $\mu\text{g/mL}$ over the 24-hour study period. AUC_{∞} s with liposuction were significantly less than those without liposuction ($P = 0.001$). The estimated risk of lidocaine toxicity without liposuction at a dose of 28 mg/kg and with liposuction at a dose of 45 mg/kg was ≤ 1 per 2000.

CONCLUSIONS: Preliminary estimates for maximum safe dosages of tumescant lidocaine are 28 mg/kg without liposuction and 45 mg/kg with liposuction. As a result of delayed systemic absorption, these dosages yield serum lidocaine concentrations below levels associated with mild toxicity and are a nonsignificant risk of harm to patients. (Anesth Analg 2016;122:1350–9)

28 mg/kg
bez liposukce

45 mg/kg
s liposukcí

Toxicita LA po netradičním podání

[A A Pract.](#) 2019 Jan 16. doi: 10.1213/XAA.0000000000000962. [Epub ahead of print]

Prolonged Pulseless Electrical Activity Cardiac Arrest After Intranasal Injection of Lidocaine With Epinephrine: A Case Report.

[Weber F](#)¹, [Guha R](#)², [Weinberg G](#)^{2,3}, [Steinbach F](#)⁴, [Gitman M](#)².

⊕ Author information

Abstract

Local anesthetic toxicity is a rare but serious complication of local anesthetic administration. Although lidocaine has a safety profile superior to other amide local anesthetics, we report a case of cardiac arrest after intranasal injection of lidocaine. The case involves a 22-year-old healthy woman who experienced pulseless electrical activity shortly after a submucosal injection of 2.2 mg/kg of lidocaine with epinephrine. Resuscitative efforts were unsuccessful until a bolus of intralipid was given. This case emphasizes that even a "low" dose of a less lipophilic drug has the potential for severe toxicity.

Lidocaine not so innocent: Cardiotoxicity after topical anaesthesia for bronchoscopy

Michal Horáček and Tomáš Vymazal

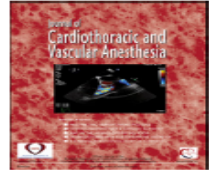
[Indian J Anaesth.](#) 2012 Jan;56(1):95-6.
doi: 10.4103/0019-5049.93362.



Contents lists available at ScienceDirect

Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia

journal homepage: www.jcvaonline.com



Case Report

Local Anesthetic Systemic Toxicity Induced Cardiac Arrest After Topicalization for Transesophageal Echocardiography and Subsequent Treatment With Extracorporeal Cardiopulmonary Resuscitation

Brandon Bacon, MD^{*}, Natalie Silverton, MD[†], Micah Katz, MD[‡],
Elise Heath, MD[†], David A. Bull, MD[§], Jason Harig, MD[†],
Joseph E. Tonna, MD^{‡,§,||·1}

lidokain >45 mg/kg !!

nejvyšší dosud publikovaná dávka!

Diskuse: „Lidocaine is a **procaine class anesthetic...” ?**



LETTER TO THE EDITOR

Vol. 46 (2): 302-305, March - April, 2020

doi: 10.1590/S1677-5538.IBJU.2019.0259



20 ml 2% lidocain gel intrauretrálně

**Cardiac toxicity after intraurethral instillation of lidocaine:
A case report and review of literature**

Mohamad Moussa ¹, Mohamed Abou Chakra ²

Tachyfylaxe

- zkrácení délky účinku a/nebo zmenšení rozsahu blokády a/nebo snížení její intenzity po opakované krátkodobé aplikace stejných dávek LA
Bromage
- farmakokinetické teorie – snížení místního pH?
- farmakodynamické teorie
 - změna sodíkového gradientu
 - změna zpracování vzruchů
 - účast oxidu dusnatého

Tachyphylaxis to local anaesthetics. What is the clinical evidence? A systematic review

U. E. Kongsgaard¹ and M. U. Werner² Acta Anaesthesiologica Scandinavica 60 (2016) 6–14

Correspondence

U. E. Kongsgaard, Department of Anaesthesiology, The Norwegian Radium Hospital, Montebello, 0310 Oslo, Norway
E-mail: ulf.kongsgaard@medisin.uio.no.

Conflicts of interest

The authors declare no conflict of interest.

Funding

No specific funding for work.

Submitted 21 July 2015; accepted 6 August 2015; submission 13 May 2015.

Citation

Kongsgaard UE, Werner MU. Tachyphylaxis to local anaesthetics. What is the clinical evidence? A systematic review. Acta Anaesthesiologica Scandinavica 2015

doi: 10.1111/aas.12631

Background: Tachyphylaxis or acute tolerance to local anaesthetics has been reported, but the prevalence in clinical analgesia is obscure, and the mechanisms behind this phenomenon remain unclear. We sought to examine the clinical significance of tachyphylaxis from the available literature.

Methods: We performed a systematic review of the literature utilising the databases PubMed and Embase employing the search terms [Tachyphylaxis AND Local Anaesthetics AND Human] AND [Tolerance AND Local Anaesthetics AND Human].

Results: A total of 66 records were identified. Thirty-four articles were assessed in full text for eligibility. Twenty studies were considered relevant for qualitative analyses, but only six studies were randomised controlled trials. Because of the heterogeneity of the randomised controlled trials, it was not possible to conduct a meta-analysis.

Conclusion: Studies documenting tachyphylaxis with clinical use of local anaesthetics are surprisingly scarce, and the mechanisms behind it remain unclear.

Editorial comments: what this article tells us

This systematic review examines the clinical significance of tachyphylaxis to local anaesthetics, and concludes that the literature documenting the phenomenon is scarce, and the mechanism unclear. The authors speculate that clinical tachyphylaxis may also be the result or sum of several independent factors, and suggest the expression “pseudotachyphylaxis” for such conditions.

Diferenční blok

- rozdílná účinnost na senzitivní a motorická vlákna
- tradiční pohled (Erlanger, Gasser)
 - vůči kokainu jsou C citlivější než A, ale A jsou citlivější než C vůči tlaku a chladu
- dnešní pohled
 - A citlivější než C
- klinický pohled v souladu spíše s E&G

Diferenční blok

Mechanismus ne zcela jasný

- vlastnosti LA - pK a rozpustnost v tucích

	bupi	etido
pK	8,1	7,7
rozp. v tucích	346	800
vlákna	C	A

- uspořádání vláken a délka Ranvierova úseku
- úroveň klidové aktivity nervu
- počet nodů exponovaných LA
- extra-axonální účinky LA