

Lokaalanesteetikumide süsteemne toksilisus

Dmitri Stepanov¹, Juri Karjagin²

Eesti Arst 2018;
97(11):628–635

Saabunud toimetusse:
31.03.2018
Avaldamiseks vastu võetud:
23.07.2018
Avaldatud internetis:
21.12.2018

¹ Tartu Ülikooli meditsiiniteaduste valdkonna arstiteaduse eriala üliõpilane,
² Tartu Ülikooli kliinilise meditsiini instituut

Kirjavahetajaautor:
Dmitri Stepanov
dmitristepanov94@gmail.com

Võtmesõnad:
lokaalanesteetikumid,
toksilisus, ennetamine,
rasvemulsioon

Süsteemne toksilisus on lokaalanesteetikumide kasutamisega seotud raske, potentsiaalselt letaalne kõrvaltoime. Toksilisuse ärahoidmiseks tuleb kasutada vähem toksilisi ravimeid ja minimaalses efektiivses annuses, manustada neid pideva neuroloogilise ja kardiovaskulaarse jälgimise käigus. Süstimisel tuleb rakendada ultraheli kontrolli ja sagedasti süstla kolbi tagasi tõmmates peab veenduma, et nõel ei paikne veresoones. Kõrvaltoimete tekkimisel peab lokaalanesteetikumi manustamise kohe katkestama, nende ravi on sümptomaatiline. Potentsiaalselt eluohtlike sümptomite ja kliinilise surma tekkimisel tuleb vereringesse manustada rasvemulsiooni, et vähendada anesteetikumi kontsentratsiooni kudedes.

Esimest korda kasutati lokaalanesteetikume (LA) aastal 1884, kui Carl Koller demonstreeris kokaiini kasutamist paikseks anesteesiaks silma läbivaatusel. Kokaiini kasutamine LA-na levis kiiresti üle maailma ning juba 1884. aastal hakati seda kasutama naha infiltreerimiseks ja närviblokaadide tegemiseks. Esmakordne spinaalanesteesia tehti inimesele aastal 1898 (1). Kui kokaiini hakati laialdaselt kasutama lokaalanesteesiaks, ilmnes peagi ka väga tõsine ning potentsiaalselt surmav kõrvaltoime – süsteemne toksilisus. Esimene vastav publikatsioon 50 süsteemse toksilisuse juhu kohta nimetusega „*cocaine toxemia*“ avaldati aastal 1887. Neist neli juhtumit olid fataalse lõppega (2, 3).

Lasid on kliinilises praktikas kasutatud laialdaselt juba üle 100 aasta, samas on lokaalanesteetikumide süsteemne toksilisus (LAST) harv, aga potentsiaalselt fataalse toimega. Kirjanduse andmetel esineb süsteemne toksilisus 1,2–8,7 juhul 10 000 perifeerse närviblokaadi kohta ja 4 juhul 10 000 epiduraalse protseduuri kohta (2, 4–7).

Artikli eesmärk on tõsta LAd põhjustatud süsteemse toksilisuse alast teadlikkust, selgitada toksilisuse tekkimise mehhanisme ja ennetamise võimalusi ning anda ülevaade tüsistuste ravist.

Süsteemne toksilisus

LA takistab naatriumi pingest sõltuvate ioonkanalitega (Na^+) seostumisel depolarisatsioonilaine levikut aksonis. Selle tulemusena tekib valitud piirkonnas tund-

likkuse vähenemine, mis annab võimaluse valuvabale kirurgilisele manipulatsioonile (8, 9). Aromaattuuma ja lämmastikjääki ühendava sideme järgi jaotatakse LAd amiidi või estri tüüpi lokaalanesteetikumideks. Eestis on kliinilisel kasutusel ainult amiiditüüpi LAd (lidokaiin, ropivakaiin, bupivakaiin) ning seetõttu on artiklis keskendutud nende farmakodünaamilistele ja farmakokineetilistele omadustele, jättes estritüüpi LAd kõrvale.

Transport veres ja metabolism

LAd seostuvad veres kahe erineva plasmavalguga: α_1 -happeline glükoproteiini ja albumiiniga. Plasmavalkudega seostumise maht peegeldab ka afiinsust Na^+ -kanalite suhtes ja on korrelatsioonis toime kestusega. Bupivakaiinist seostub plasmavalguga 95% ja lidokaiinist 65%. Bupivakaiinil on potentssem side plasmavalkudega ning tema põhjustatud anesteesia on lidokaiiniga võrreldes kestvam (5, 9, 10). α_1 -happeline glükoproteiin on ägeda faasi valk, mille süntees suureneb oluliselt pärast operatsiooni või traumat; see kaitseb organismi LA süsteemse toksilisuse eest ja seob vabu LA molekule veres. α_1 -happeline glükoproteiini süntees käivitub organismis pärast esimest eluaastat, seetõttu on imikutel suurem oht LA süsteemse toksilisuse tekkeks (11, 12).

Amiiditüüpi LA lagundatakse maksas tsütokroom P-450 poolt (1, 5, 11). Maksahäiguste korral on valkude süntees organismis häiritud, see põhjustab omakorda vaba, valkudega seostumata LA kontsentratsiooni

suurenemise veres ja LA metabolismi häirimise, mis väljendub kliirensi aeglustumises. Maksa verevarustuse häired kutsuvad samuti esile kliirensi aeglustumist ning LA vaba fraktsiooni suurenemist veres (1, 9, 13, 14).

Imendumine

LA imendumine kudedest sõltub lokaalsest kudede verevarustusest. Mida parema verevarustusega piirkond, seda kiirem on imendumine: limaskestalt > interkostaalselt > epiduraalselt > subkutaanselt. Vasokonstriksiooni põhjustava ravimi kasutamine koos LAga põhjustab veresoonte ahenemist manustamiskohas ja aeglustab LA imendumist veresoonekonda (1, 10).

Jaotumine organismis

Imendudes veresoonekonda, jaotuvad LAd eelkõige hea perfusiooniga elunditesse: süda ja kesknärvisüsteem. Mida parem on LA rasvlahustuvus, seda rohkem tungib ta kudedesse ja seda suurem on ka potentsiaalne toksilisus (1, 6, 13).

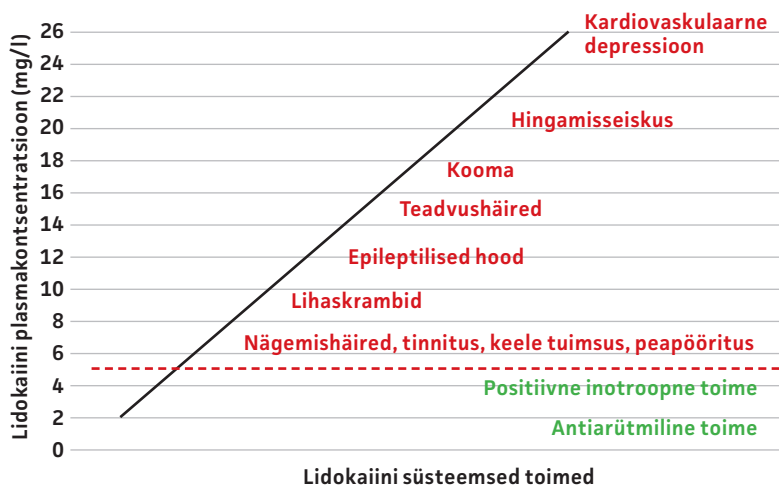
Organismi happe-aluse tasakaalul on oluline roll LA toksilisuse tekkel. Atsidoos ja hüperkarnia suurendavad LA toksilisust. Atsidoosi korral langeb vereplasma pH, mistõttu LA seostumine plasmavalkudega halveneb ja suureneb vaba LA kontsentratsioon veres. Hüperkarnia põhjustab aju arterite vasodilatatsiooni, aju veremaht suureneb ning see soodustab toksilisuse ilmingute teket (1, 15, 16).

Toksilisuse nähud

Na⁺-kanalid asuvad erinevates kudedes, eelkõige aga närvisüsteemis ja südame juhtesüsteemis, seetõttu on toksilisuse nähud esmaselt tingitud nende süsteemide haaratusest.

Kesknärvisüsteemi sümptomid

Kesknärvisüsteemis (KNS) takistab LA impulsside levikut. LA toksilisus väljendub kahe faasina: kõigepealt tekib KNSi erutusfaas, millele järgneb depressioonifaas. Erutuse sümptomiteks võivad olla rahutus, ärevus, närvilisus, seosetu jutt; tunne, et midagi halba on juhtumas (ingl *feeling of impending doom*), treemor, metallimaitse suus, hüpersalivatsioon, lihaste tõmbelused või toonilis-kloonilised krampid. Erutusfaasi põhjuseks on inhibitoorsete juhteteede blokeerimine LA poolt. Jätkuvale LA kont-



Joonis 1. Lidokaiini terapeutilised toimed (rohelisega) ja toksilised kõrvaltoimed (punasega) ning nende teket esile kutsuva aine plasmakontsentratsioon.

sentratsiooni suurenemisele veres võivad järgneda KNSi depressiooni sümptomid: teadvuskadu, kooma, hingamishäired. Joonisel 1 on kujutatud lidokaiini plasmakontsentratsiooni suurenemise ja toksilisuse sümptomite tekke seost. Oluline on see, et kontsentratsiooni kiire suurenemise korral on varajased KNSi nähud sageli märkamatud või kiiresti progresseeruvad (11, 13, 16). LAST põhjustatud KNSi sümptomid võivad jätkuva LA kontsentratsiooni suurenemise korral progresseeruda ja areneda edasi kardiovaskulaarseteks sümptomiteks (1, 5, 6, 15).

Kardiovaskulaarsed sümptomid

Kardiovaskulaarsed (KV) sümptomid avalduvad pärast KNSi sümptomite teket vere-seerumi LA kontsentratsiooni edasisel suurenemisel. LA toimeid müokardis on üksikasjalikult kirjeldanud John Butterworth (22). Müokardis seostuvad LAd lisaks Na⁺-kanalitele ka Ca²⁺-kanalite ning K⁺-ist sõltuvate ATP kanalite ning teiste ioonkanalitega. LA mõju südamelihasele on kompleksne, väljendudes nii juhte- kui ka kontraktsioonihäiretena. Sealjuures on juhtehäired enam seotud Na⁺-kanalite blokaadiga, aga kontraktsioonihäirete lisandumine on põhjustatud rohkem K⁺ ja Ca²⁺ ioonkanalite haaratusest (29). KV toksilisuse peamisteks sümptomiteks on erinevad rütmihäired: tahhükardia, bradükardia, ekstrasüstoolia ja isegi asüstoolia; EKGs ilmnevad ST-segmendi muutused, võib esineda ka südame kontraktiilsuse vähenemine või väljendunud vasodilatatsioon (1, 5, 6, 15).

Tabel 1. Kokkuvõte lokaalanesteetikumide süsteemse toksilisuse avaldatud juhtudest

	Di Gregorio jt (13)	Vasques jt (14)
Juhtumite arv	93	67
Analüüsitud aeg	1979.–2009. aasta	2010.–2014. aasta
Anesteesia meetodid	Epiduraalne blokaad: 33% Aksilaarne blokaad: 17% Brahhiaalpleksuse blokaad: 13%	Brahhiaalpleksuse blokaad: 23% Kaudaalne blokaad: 16% Dorsaalne penisuaalne blokaad: 13% Kudede lokaalne infiltratsioon: 22%
Kasutatud LA ¹	Bupivakaiin: 55% Ropivakaiin: 30% Teised lokaalanesteetikumid: 15%	Ropivakaiin: 48% Bupivakaiin: 23% Lidokaiin: 22%
Kudede lokaalne infiltratsioon		Lidokaiin: 88%
Aeg sümptomite ilmnemiseni ²	< 1 min: 48% 1–5 min: 27% > 5 min: 25%	< 1 min: 26% 1–5 min: 22% > 5 min: 52%
Sümptomite jaotus	Isoleeritud kesknärvisüsteemipoolsed sümptomid: 45% Isoleeritud kardiovaskulaarsed sümptomid: 11% Kesknärvisüsteemi ja kardiovaskulaarsed sümptomid koos: 44%	Isoleeritud kesknärvisüsteemipoolsed sümptomid: 50% Isoleeritud kardiovaskulaarsed sümptomid: 14% Kesknärvisüsteemi ja kardiovaskulaarsed sümptomid koos: 36%
Sagedasemad kesknärvisüsteemi-poolsed sümptomid	Konulsiivsed hood ja teadvuskadu	
Sagedasemad kardiovaskulaarsed sümptomid	Hüpotensioon ja bradükardia; hüpertensioon ja tahhükardia; ventrikulaarne tahhükardia, vatsakeste virvendusarütmia; asüstoolia	

¹ Välja arvatud lokaalsel infiltratsioonil.

² Aeg ainult ühekordselt manustatud lokaalanesteetikumi puhul.

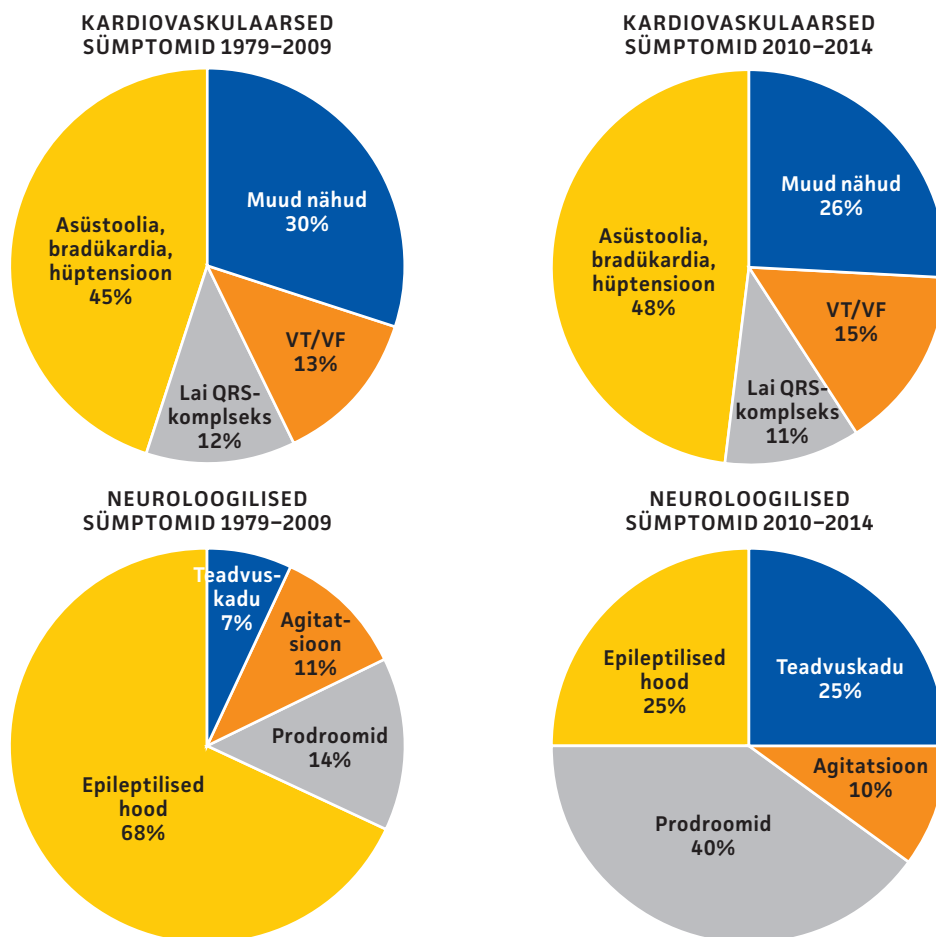
Di Gregorio ja Vasques kaasautoritega analüüsisid aastatel 1979–2014 avaldatud LAST juhukirjeldusi (13, 14). Kokku on analüüsiti 159 juhtumit, millest 67 ehk 42% olid avaldatud viimase 5 aasta jooksul. Ainult KNSi sümptomid ilmnedid 76 (48%) korral, KNSi ja KV nähud 64-l (40%) ja isoleeritult KV sümptomid 19 (12%) juhul. Tabelis 1 on toodud erinevatel ajaperioodidel esinenud LAST-juhtude võrdlus. Eraldi äramärkimist väärivad kaks asjaolu: esiteks, erinevatel ajaperioodidel kasutati erinevaid LA-preparaate ning lokaalanesteesia kasutamise näidustused on viimastel aastatel oluliselt laienenud. Samuti on viimastel aastatel hakatud LAST-juhtudele enam tähelepanu pöörama ja neid üha sagedamini avaldama. Enam esinevate sümptomite esinemissagedus eri ajaperioodidel on näidatud joonisel 2. Märkimisväärne on, et krampide esinemissagedus on vähenenud võrreldes varasema perioodiga 68%-lt 25%-ni aastatel 2010–2014. Seda võib selgitada lokaalanesteesia tehnilise teostamise paranemisega. Oluline on ka meditsiinipersonali parem informeeritus LAST kujunemisest ja selle vältimisest. Sellele on oluliselt

kaasa aidanud LAST-juhtumite sagedam avaldamine.

LAST kujunemise kiirus

LAST sümptomite teke sõltub LA kontsentratsiooni suurenemise kiirusest organismis. Kiire on kontsentratsiooni suurenemine LA eksliku soonesisesel manustamise korral, näiteks LA manustamine koljuvälisesse ajuarterisse võib põhjustada krambihoo mõne sekundi jooksul. LA kontsentratsiooni aeglane suurenemine esineb enamasti LA aeglase imendumise korral suuremahulise lokaalse blokaadi, näiteks kõhuseina kahepoolse blokaadi järel.

LA lahuse kontsentratsioon (näiteks 0,25% või 0,5% bupivakaiin võrdse koguse toimeaine juures) ei mõjuta aine maksimumkontsentratsiooni veres, see sõltub LA doosist. Näiteks, 20 ml 3% lidokaiinilahust ja 30 ml 2% lidokaiinilahust põhjustavad võrdse LA maksimumkontsentratsiooni veres (10, 18, 20). Otsesel LA injektsioonil venoossesse süsteemi on aeg, mis kulub LAST sümptomite kujunemiseks, ligikaudu võrdne ühe tsirkulatsiooniajaga, mis on umbes 45 sekundit. LA imendumisel kude-



VT/VF – südamevatsakeste tahhüarütmia / vatsakeste virvendus

Joonis 2. Kardiovaskulaarsete ja neuroloogiliste tüsistuste sümptomite spekter kahel ajaperioodil (13, 14).

dest verre kujuneb anesteetikumi LASTD põhjustav toime viivitusega. Selle määravad süstekoha lokaalne verevarustus, kasutatud LA doos, vasokonstriktsiooni põhjustava ravimi lisamine LA-le ning LA plasmakliirens (1, 20). Kudedest imendumisel saabub LA maksimumkontsentratsioon vereplasmas 5 kuni 60 minuti jooksul. Juhtumitel, kus kasutatakse LA pidevat infusiooni, näiteks haavasisesi, võib LA kontsentratsioon vereplasmas toksiliseks muutuda mõne tunni või isegi mõne päeva jooksul (5, 13, 15). Aastatel 1979–2009 avaldatud juhtumite analüüsist selgus, et LAST sümptomid tekkisid 50%-l patsientidest esimese minuti jooksul ja 75%-l patsientidest esimese 5 minuti jooksul (13). Hilisema perioodi publikatsioonide analüüsil ilmnisid LAST sümptomid 26%-l patsientidest esimese minuti ja 48%-l patsientidest esimese 5 minuti jooksul. Erinevuse põhjusena võib

eeldada LA eksliku soonesise manustamise juhtude vähenemist. Protseduuri tegemine ultraheli kontrolli all võimaldab ära hoida LA ekslikku süstimist soonde (14). Samuti kasutati viimastel aastatel sagedamini suuremahulisi rindkere ning kõhuseina blokaade, mispuhul LA imendumine on aeglane.

LAST KUJUNEMISE PATSIENDIPOOLSED ISEÄRASUSED

Patsiendi kaal, kaasuvad haigused ning kasutatavad ravimid võivad mõjutada LAST tekkimise potentsiaali. Kaasuva südamehaigusega patsientidel on kardiovaskulaarse toksilisuse tekke risk suurem (13, 19). Kõrges vanuses patsientidel on samuti LAST tekke risk suurem, sest neil on füsioloogiliselt aeglustunud vereringe (soodustab imendumist) ning häirunud maksafunktsioon, mis aeglustab LA kliirensit (9, 13). Raseduse

ajal langeb veres α_1 -happelise glükoproteiini kontsentratsioon, valkudega seostumata LA osakaal kasvab, suurendades omakorda LAST tekkeriski (4, 19).

Lapsed on LAST tekke riskirühm. Esiteks, laste kehamass on oluliselt väiksem kui täiskasvanutel, seega võib juba vähene üledoos tekitada aine potentsiaalselt ohtliku kontsentratsiooni veres. Teiseks, imikueas (alla 4 kuu vanustel) on lastel vereplasma α_1 -happelise glükoproteiini kontsentratsioon väike ja LA kliirens aeglasem (13). Väikelastel on kirjeldatud LAST-juhtumeid suukaudse mürgistuse tagajärjel. Suukaudse mürgistuse järgne LAST ravi ei erine ravist muudel LAST puhkudel, välja arvatud maoloputus, mis on vajalik imendumise vähendamiseks (21).

Lokaalanesteetikumide erisused

KNSi toksilisuse ja KV toksilisuse nähud ilmnevad erinevate LA plasmakontsentratsioonide korral (vt joonis 1). Erinevate LAde puhul on need tasemed ka erinevad. KNSi jaoks toksilise kontsentratsiooni ja KV jaoks toksilise kontsentratsiooni suhet nimetatakse KVi/KNSi suhteks. See suhe peegeldab LA toksilisuse potentsiaali (22). Erinevad uuringud on näidanud, et see suhe on bupivakaiini puhul 2, lidokaiini puhul 7,1 ning ropivakaiini puhul 2,2. Mida väiksem on KNSi/KV suhe, seda suurem on toksilisuse potentsiaal (23–26).

Bupivakaiini plasmakontsentratsioon 1–2 mg/ml põhjustab esimesi KNSi toksilisuse sümptomeid (20). Kontsentratsioonid, mis võivad põhjustada nii KNSi kui ka KV toksilisust, on 2–4 mg/ml (27). Bupivakaiini arütmogeenne toime südamelihasele on väljendunud võrreldes teiste lokaalanesteetikumidega. Bupivakaiini seostumine Na^+ -ga on tugevam kui ropivakaiini või lidokaiini puhul (29). Bupivakaiini suur plasmakontsentratsioon on võimeline esile kutsuma südame erutusjuhtesüsteemi häireid kuni erinevate südameblokaadideni (22, 28, 29).

Szabó ja kaastöötajate uuringus südame *in vitro* mudelil selgus, et bupivakaiin ja ropivakaiin mõjutavad veel teisigi ioonkanaleid südamelihases peale Na^+ -kanalite. See võib viidata erinevustele kardiovaskulaarse toksilisuse tekkemehhanismides eelnevate ja teiste, vähem potentsete LAde vahel (22, 30). Teiselt poolt, bupivakaiin on oluliselt afiinsem Na^+ -kanalite suhtes, see omakorda

võib olla KV toksilisuse tekke erinevuste alternatiivne põhjus (22).

Lidokaiini plasmakontsentratsioon 5–7 mg/ml kutsub esile KNSi stimulatsiooni, kontsentratsioon üle 7,5 mg/ml võib põhjustada toonilis-kloonilisi epileptilisi hooge ja kontsentratsioon üle 10 mg/ml tingib juba KNSi depressiooni. Lidokaiinil on vereplasma kontsentratsiooni 1,8–5 mg/ml korral antiarütmiline toime, kuid kontsentratsiooni 5–10 mg/ml korral pikeneb juba impulsi juhtimise aeg südame erutusjuhtesüsteemis ning see võib omakorda põhjustada bradükardiat, perifeerset vasodilatatsiooni ning avaldada negatiivset kromo- ja inotropset toimet (10, 16) (vt joonis 1). Arvatakse, et lidokaiin põhjustab KV toksilisust müokardi kontraktiilsuse depressiooni kaudu (11, 22, 29).

Lokaalanesteetikumide süsteemse toksilisuse ravi

Regionaalanesteesias protseduuride tegemisel on pidevalt vaja hinnata patsiendi seisundit, lähtudes neuroloogilistest ja kardiovaskulaarsetest näitajatest, sest varajane LAST diagnoosimine võib päästa patsiendi elu (9).

LAST sümptomite tekke või kahtluse korral peab viivitamata peatama LA manustamise. LAST sümptomaatiline ravi ja LAST-situatsioonis tegutsemine sõltub tekkinud sümptomitest. Regionaalanesteesia läbiviimisel peab olema olemas valmidus manustada lisahapnikku, tagada avatud hingamisteed, ravida epilepsiahoogu ja elustada patsienti (9, 21, 29). LAST käsitluse algoritm on esitatud joonisel 3 (31).

Propofooli kasutamisel epileptilise hoo kupeerimiseks peab ettevaatlik olema kardiovaskulaarsete tüsistuste olemasolu korral, sest propofool võib kardiovaskulaarset puudulikkust oluliselt süvendada. Kardiovaskulaarsete sümptomite ravi on paljuski sümptomaatiline, kuid võimaluse korral tuleks vältida lidokaiini, β -blokaatorite, kaltsiumikanali blokaatorite ja vasopressiini kasutamist, sest loomkatsetes on need negatiivse mõjuga elulemusele. Kliinilise surma korral tuleb tegutseda elustamisjuhenditest lähtudes. Erandina peab välja tooma adrenaliini annuse, mis LASTst tingitud südameseiskuse korral on soovituslikult kuni 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$, sest suuremad annused mõjusid loomkatsetes elulemusele negatiivselt (5).

Rasvemulsiooni manustamine

20% rasvemulsioon on LA mürgistuse korral antidoot ja tema kasutamine on näidustatud LASTst tingitud elustamise ning eluohtliku seisundi korral. Intralipidi (20%) kasutamise kohta on enim publikatsioone, aga kasutada võib ka teisi preparaate. Soovituslikud annused on näidatud joonisel 3 (21, 31, 33). Mitteeeluhtlike toksilisuse sümptomite korral ei ole rasvemulsiooni kasutamine loomkatses selgeid eeliseid andnud ja seetõttu ei ole ka kliinilises praktikas soovitatav (34).

Rasvemulsiooni toimemehhanismid LAST korral ei ole lõplikult teada. Võimalikud toimemehhanismid võiksid olla järgmised.

Esiteks, LAd on enamasti rasvlahustuvad ained ning rasvemulsiooni manustamisel vereringesse liiguvad LA molekulid kudedest verre. Kirjanduse andmeil vähendab rasvemulsiooni manustamine bupivakaiini kontsentratsiooni südamelihases 3 minuti jooksul 11% võrra ja bupivakaiini kontsentratsiooni ajus 15 minuti jooksul 18% võrra (11, 38). LA molekulid seostuvad rasvemulsiooniga ning liiguvad vereringega lihas- ja rasvkoesse, mis toimivad LA reservuaarina (32, 35–37). Teiseks on näidatud, et bupivakaiin pärssib rakusiseselt rasvhapete transporti tsütoplasmast mitokondritesse, see omakorda vähendab kardiomyotsüütide energiavaru. Rasvhapete kontsentratsiooni suurenemine pärast rasvemulsiooni manustamist soodustab rasvhapete normaalset liikumist mitokondritesse, seega vähendab südamerakkude energia defitsiiti (3).

Kõige sagedasemad rasvemulsiooni kasutamise kõrvaltoimed üle 500 ml dooside korral on muutused vere analüüsides (nt triglütseriidisisalduse suurenemine) (35). Tõsisemateks kõrvaltoimeteks on pankreatiit, kopsukahjustus, sealhulgas ägeda respiratoorse düstressi sündroom (ARDS), äge maksapuudulikkus, süvaveenide tromboos (9, 32). Tõsised kõrvaltoimed võivad tekkida rasvemulsiooni kasutamisel väga suures annuses (pigem liitrites kui milliliitrites) (35).

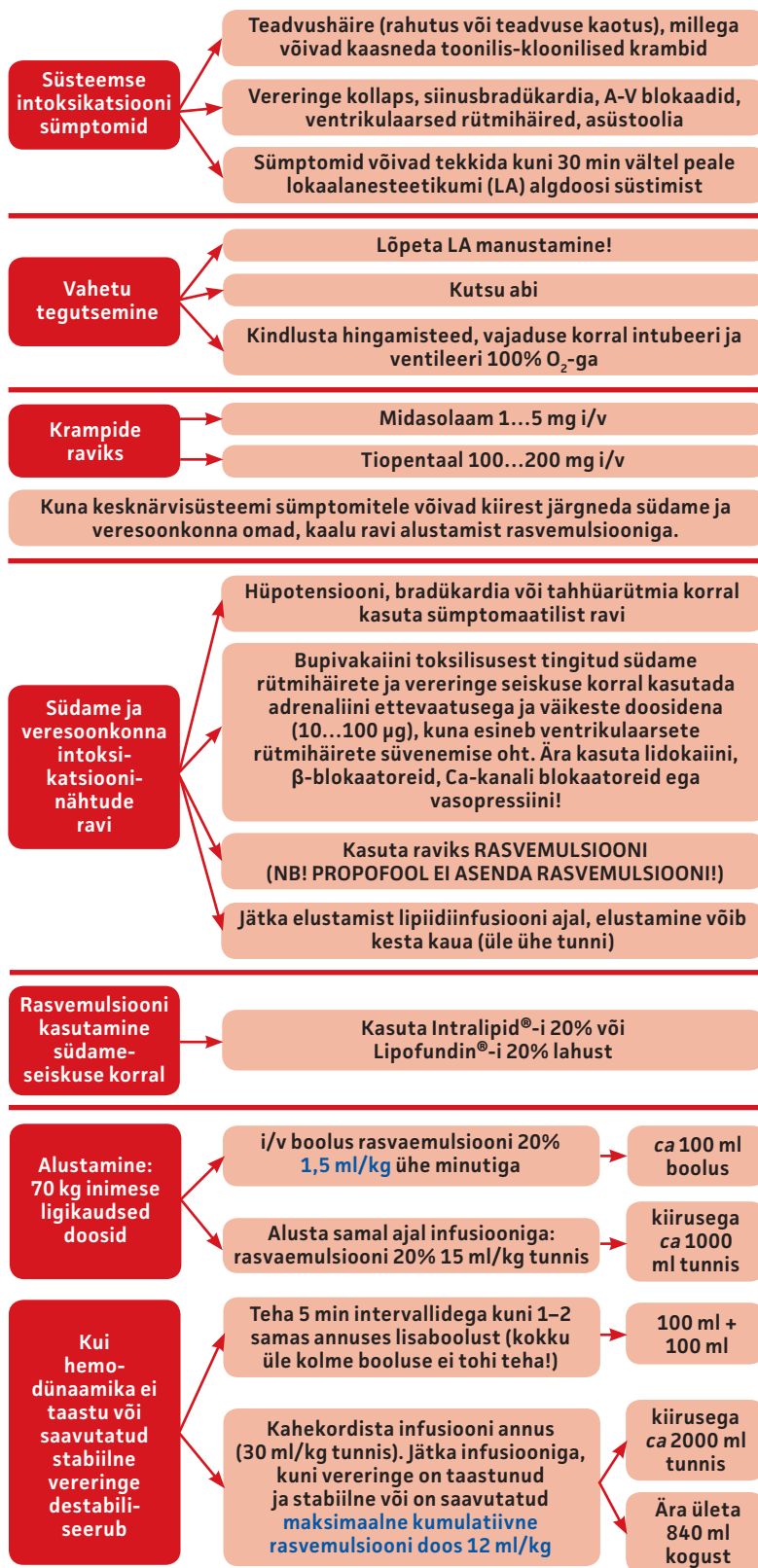
Lokaalanesteetikumide süsteemse toksilisuse ennetamine

1. LA valik ja annustamine

Valima peaks võimalikult vähem toksilise LA. Potentsiaalse toksilisuse pingerida Eestis levinumate LAde korral on järgmine: lidokaiin < ropivakaiin < bupivakaiin (18).

LOKAALANESTEETIKUMI INTOKSIKATSIOON

Tegevusjuhend



Joonis 3. Lokaalanesteetikumide süsteemse toksilisuse (LAST) käsitlemise algoritm (13).

Tabel 2. Lubatud maksimumannused tavalahuses ja koos adrenaliiniga lahuses (mg/kg – lastel kasutatav annus, mg – fikseeritud annus täiskasvanutel) (1, 10)

Aine	Tavaline lahus		Adrenaliiniga lahus	
	Maksimaalne annus (mg/kg)	Maksimaalne annus (mg)	Maksimaalne annus (mg/kg)	Maksimaalne annus (mg)
Lidokaiin	5	350	7	500
Bupivakaiin	2	175	3	225
Ropivakaiin	3	200	3	250

Tuleks valida väikseim doos, mis võimaldab saavutada anesteesia soovitava määra ja kestuse. Kasutatav LA ja selle annus tuleks valida individuaalselt iga patsiendi jaoks, samal ajal mitte ületades LA maksimaalset lubatud doosi (5, 9, 15) (vt tabel 2). LA annust peab korrigeerima, lähtudes patsiendi vanusest, kaasuvatest haigustest, füsioloogilistest teguritest (nt rasedus), kaalu ja protseduuriks valitud paikse anesteesia omadustest (9, 19).

2. LA manustamine

LA kasutamisel suures koguses (rohkem kui 5 ml) on vajalik aeglane fraktsioneeritud (korruga 3–5 ml) manustamine. Pärast iga LA koguse manustamist peaks hindama patsiendi seisundit ja jälgima muutusi 30 sekundi jooksul enne järgmise koguse manustamist. Aeglane manustamine võimaldab potentsiaalselt avastada ekslikku soonesisest manustamist. Enne iga uue koguse manustamist peab alati eelnevalt süstla kolbi tagasi tõmbama, veendumaks, et süstenõel ei paikne veresoones (6, 9, 15, 18).

3. Markerite lisamine LA lahusesse

Markeriks on lokaalanesteesia tegemisel aine, mis võimaldab kindlaks teha LA eksliku soonesisese manustamise. Sagedamini kasutatakse selleks adrenaliini. Näiteks intravaskulaarse 10–15 µg adrenaliini eksliku süstimise sümptomid täiskasvanul on südame löögisageduse kasv 10 või enama löögi võrra ja/või süstoolse vererõhku tõus 15 mm Hg võrra või rohkem. Laste puhul võib märgata näiteks 0,5 µg/kg adrenaliini intravaskulaarse manustamise korral süstoolse vererõhku tõusu vähemalt 15 mm Hg võrra (5, 18, 39).

Patsientidel vanuses üle 40 eluaasta võib üldanesteesia korral või sedatiivsete ravimite kasutamise järel vastus 10–15 µg adrenaliini testdoosile olla vähenenud. Samas võib suuremate adrenaliinidooside manustamine

põhjustada juba olulisi kardiovaskulaarseid kõrvaltoimeid (18, 40, 41). Patsientidel, kes kasutavad igapäevaselt β-blokaatoreid, võib adrenaliini testdoosile vastusena puududa südame löögisageduse kasv, kuid süstoolne arteriaalne vererõhk tõuseb siiski vähemalt 15 mm Hg võrra (5, 42).

4. Ultraheli kasutamine

Ultraheli kasutamine regionaalanesteesia protseduuri tegemiseks vähendab LAST esinemissagedust. Esiteks, nõela otsesel visualiseerimisel ultraheliga on juhuslik soonesisene manustamine vähem tõenäoline, ja teiseks, ultraheli kasutamine võimaldab vähendada LA kogust võrreldes pimesi manustamisega. Efektiveks anesteesiaks piisab näiteks LA kogusest, mis ümbritseb närvi, ja koguse suurendamine on täiendava mõjuta (5, 18).

HUVIKONFLIKTI DEKLARATSIOON

Artikli autoril puudub huvikonflikt seoses artikliga.

SUMMARY

Systemic toxicity of local anaesthetics

Dmitri Stepanov¹

Supervisor: Juri Karjagin²

LAST is a serious adverse event of LA use which potentially might cause the patient's death. In order to prevent LAST, it is necessary to take precaution measures, to use less toxic drugs in their minimal effective doses, to implement administration of the drug while constantly observing the patient, to frequently aspirate and execute procedures under ultrasound control. Immediate discontinuation of LA administration is of vital importance in the case of LAST formation. If the patient develops

¹ student, Faculty of Medicine, University of Tartu, Tartu, Estonia,

² Department of Anaesthesiology and Intensive Care, University of Tartu, Tartu, Estonia

Correspondence to: Dmitri Stepanov dmitristepanov94@gmail.com

Keywords: local anaesthetics, toxicity, prevention, lipid emulsion

life-threatening symptoms and/or clinical death, lipid emulsion should be administered during resuscitation.

KIRJANDUS/REFERENCES

1. Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ. Clinical anesthesiology. New York: Lange Medical Books/McGraw Hill Medical Pub. Division; 2006.
2. Mattison JB. Cocaine poisoning. The Indian medical gazette 1895;30:82.
3. Drasner K. Local anesthetic systemic toxicity: a historical perspective. Reg Anesth Pain Med 2010;35:162–6.
4. Dun-Chi Lin J, Sivanesan E, Horlocker TT, Missair A. Two for one: a case report of intravenous lipid emulsion to treat local anesthetic systemic toxicity in term pregnancy. A & A case reports 2017;8:235–7.
5. El-Boghdady K, Chin KJ. Local anesthetic systemic toxicity: Continuing professional development. Can J Anaesth 2016;63:330–49.
6. Aggarwal N. Local anesthetics systemic toxicity association with exparel (bupivacaine liposome)- a pharmacovigilance evaluation. Expert Opin Drug Saf 2018;17:581–7.
7. 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.
8. Noble KA. Local anesthesia toxicity and lipid rescue. J PeriAnesthesia Nurs 30:321–35.
9. Wadlund DL. Local Anesthetic systemic toxicity. AORN Journal 106:367–77.
10. Becker DE, Reed KL. Essentials of local anesthetic pharmacology. Anesth Prog 2006;53:98–109.
11. Lirk P, Picardi S, Hollmann MW. Local anaesthetics: 10 essentials. Eur J Anaesthesiol 2014;31:575–85.
12. Hansen TG, Ilett KF, Reid C, Lim SI, Hackett LP, Bergesio R. Caudal ropivacaine in infants: population pharmacokinetics and plasma concentrations. Anesthesiology 2001;94:579–84.
13. Di Gregorio G, Neal JM, Rosenquist RW, Weinberg GL. Clinical presentation of local anesthetic systemic toxicity: a review of published cases, 1979 to 2009. Reg Anesth Pain Med 2010;35:181–7.
14. 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.
15. Jayanthi R, Nasser K, Monica K. Local anesthetics systemic toxicity. J Assoc Physic India 2016;64:92–3.
16. Mehra P, Caiazzo A, Maloney P. Lidocaine toxicity. Anesth Prog 1998;45:38–41.
17. Piskin O, Ayoglu H. Effects of remifentanyl pretreatment on bupivacaine cardiotoxicity in rats. Cardiovasc Toxicol 2018;18:56–62.
18. Mulroy MF, Hejtmanek MR. Prevention of local anesthetic systemic toxicity. Reg Anesth Pain Med 2010;35:177–80.
19. Barrington MJ, Weinberg GL, Neal JM. A call to all readers: educating all surgeons on preventing and treatment of local anaesthetic systemic toxicity. ANZ J Surg 2016;86:636–7.
20. Ferraro LHC, Takeda A, Barreto CN, Faria B, Assuncao NA. [Pharmacokinetic and clinical effects of two bupivacaine concentrations on axillary brachial plexus block]. Rev Bras Anesthesiol 2018;68:115–21.
21. Dias R, Dave N, Tullu MS, Deshmukh CT. Local anaesthetic systemic toxicity following oral ingestion in a child: Revisiting dibucaine. Indian J Anaesth 2017;61:587–9.
22. Butterworth JFt. Models and mechanisms of local anesthetic cardiac toxicity: a review. Reg Anesth Pain Med 2010;35:167–76.
23. Ohmura S, Kawada M, Ohta T, Yamamoto K, Kobayashi T. Systemic toxicity and resuscitation in bupivacaine-, levobupivacaine-, or ropivacaine-infused rats. Anesth Analg 2001;93:743–8.
24. Chadwick HS. Toxicity and resuscitation in lidocaine- or bupivacaine-infused cats. Anesthesiol 1985;63:385–90.
25. Feldman HS, Arthur GR, Covino BG. Comparative systemic toxicity of convulsant and supraconvulsant doses of intravenous ropivacaine, bupivacaine, and lidocaine in the conscious dog. Anesth Analg 1989;69:794–801.
26. Liu PL, Feldman HS, Giasi R, Patterson MK, Covino BG. Comparative CNS toxicity of lidocaine, etidocaine, bupivacaine, and tetracaine in awake dogs following rapid intravenous administration. Anesth Analg 1983;62:375–9.
27. Springer BD, Mason JB, Odum SM. Systemic Safety of Liposomal Bupivacaine in Simultaneous Bilateral Total Knee Arthroplasty. J Arthroplasty 2018;33:97–101.
28. Pitkanen M, Feldman HS, Arthur GR, Covino BG. Chronotropic and inotropic effects of ropivacaine, bupivacaine, and lidocaine in the spontaneously beating and electrically paced isolated, perfused rabbit heart. Reg Anesth 1992;17:183–92.
29. Wolfe JW, Butterworth JF. Local anesthetic systemic toxicity: update on mechanisms and treatment. Curr Opin Anaesthesiol 2011;24:561–6.
30. Szabo A, Szentandrassy N, Birinyi P, et al. Effects of ropivacaine on action potential configuration and ion currents in isolated canine ventricular cardiomyocytes. Anesthesiol 2008;108:693–702.
31. Lokaalanesteetikumi intoksikatsiooni tegevusjuhend. Eesti Anestesioloogide Selts; 2013. <http://www.anest.ee/public/files/LAintoksikatsioon.pdf>.
32. Harvey M, Cave G. Lipid emulsion in local anesthetic toxicity. Curr Opin Anesthesiol 2017;30:632–8.
33. Gosselin S, Hoegberg LC, Hoffman RS, et al. Evidence-based recommendations on the use of intravenous lipid emulsion therapy in poisoning(). Clin Toxicol 2016;54:899–923.
34. Hoegberg LC, Bania TC, Lavergne V, et al. Systematic review of the effect of intravenous lipid emulsion therapy for local anesthetic toxicity. Clin Toxicol 2016;54:167–93.
35. Weinberg G. Current evidence supports use of lipid rescue therapy in local anaesthetic systemic toxicity. Acta Anaesthesiol Scand 2017;61:365–8.
36. 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.
37. Shi K, Xia Y, Wang Q, et al. The effect of lipid emulsion on pharmacokinetics and tissue distribution of bupivacaine in rats. Anesth Analg 2013;116:804–9.
38. Kuo I, Akpa BS. Validity of the lipid sink as a mechanism for the reversal of local anesthetic systemic toxicity: a physiologically based pharmacokinetic model study. Anesthesiol 2013;118:1350–61.
39. Guay J. The epidural test dose: a review. Anesth Analg 2006;102:921–9.
40. Guinard JP, Mulroy MF, Carpenter RL. Aging reduces the reliability of epidural epinephrine test doses. Reg Anesth 1995;20:193–8.
41. Tanaka M, Sato M, Kimura T, Nishikawa T. The efficacy of simulated intravascular test dose in sedated patients. Anesth Analg 2001;93:1612–7.
42. Guinard JP, Mulroy MF, Carpenter RL, Knopes KD. Test doses: optimal epinephrine content with and without acute beta-adrenergic blockade. Anesthesiol 1990;73:386–92.