

Токсичность местных анестетиков во время беременности и родов

Е. М. Шифман

РУДН, ФПК МР, кафедра анестезиологии и реаниматологии, Москва

Local anesthetic toxicity during pregnancy and labour

E. M. Shifman

People's Friendship University of Russia, Faculty of refresher training for health care professionals,
Department of anesthesiology and resuscitation, Moscow

В обзоре обсуждается вопрос использования внутривенных жировых эмульсий (ВЖЭ) как антидота при проявлениях токсичности местных анестетиков, потенциально опасного осложнения регионарной анестезии. Токсичность местных анестетиков во время беременности остается серьезной проблемой, и использование нового способа лечения с помощью ВЖЭ принесет пользу и пациенткам, и анестезиологам-реаниматологам. Однако многие вопросы остаются еще без ответа из-за существования различных точек зрения на данную проблему, слабой доказательной базы, а также отсутствия протоколов применения ВЖЭ во время реанимационных мероприятий. *Ключевые слова:* беременность, внутривенная жировая эмульсия, липиды, местные анестетики, реанимация.

The author overviews and discusses the problem of using fat emulsion as an antidote for local anesthetic toxicity, potentially life-threatening complication of regional anesthesia. The local anesthetic toxicity during pregnancy is still a serious problem and applying a new measure of treatment using fat emulsion should be beneficial both for patients and for anesthetist. However there are many questions unanswered due to substantial difference in standpoints to this problem, poor evidence base as well as absence of protocol for applying the fat emulsion during resuscitation. *Keywords:* pregnancy, intravenous fat emulsion, local anesthetics, resuscitation.

Введение

В течение последних 10 лет обсуждается вопрос использования внутривенных жировых эмульсий (ВЖЭ) как антидота при проявлениях токсичности местных анестетиков (ТМА), потенциально опасного осложнения регионарной анестезии, возникающего в 1 из 500 случаев регионарной анестезии [1–3]. В литературе описано большое число тяжелых случаев ТМА, когда применение ВЖЭ способствовало выходу из этого состояния. Внутривенная инфузия жировой эмульсии при возникновении первых признаков ТМА уменьшает количество летальных исходов, связанных с применением липофильных местных анестетиков в результате восстановления кровообращения, когда все стандартные реанимационные мероприятия оказываются неэффективными. Эффективность ВЖЭ особенно очевидна в случае тяжелой интоксикации липофильными местными анестетиками (бупивакаин, ропивакаин), которые, как известно, вызывают необратимое кардиотоксическое действие [4–7]. Кроме того, успехи в лечении ТМА с помощью ВЖЭ привели к тому, что Ассоциация анестезиологов Великобритании и Ирландии (Association of Anaesthetists of Great Britain and Ireland (AAGBI), American Society of Regional Anesthesia and Pain

Medicine (ASRA) и другие авторитетные профессиональные организации включили ВЖЭ в рекомендации по лечению ТМА.

Беременность можно отнести к одному из состояний, при котором усиливается токсический эффект местных анестетиков [8–12]. ТМА была определена как важная потенциальная причина материнской смертности, возрастающая актуальность которой связана с увеличением возраста беременных женщин, ожирением и сочетанной сопутствующей патологией [13]. Токсичность местных анестетиков во время беременности остается серьезной проблемой, и использование нового способа лечения с помощью ВЖЭ принесет пользу и пациенткам, и анестезиологам-реаниматологам. Однако многие вопросы остаются еще без ответа из-за существования различных точек зрения на данную проблему, слабой доказательной базы, а также отсутствия протоколов применения ВЖЭ во время реанимационных мероприятий.

Токсичность местных анестетиков у беременных женщин

ТМА вызывается высокой концентрацией циркулирующего в плазме местного анестетика, которая повышается в результате случайного

внутривенного введения местного анестетика или замедления его распространения в месте введения. В 1979 г. Albright [14] впервые поднял вопрос о серьезной опасности длительного применения действующих липофильных местных анестетиков (особенно, бупивакаина и этидокаина). Осведомленность анестезиологов о проблеме ТМА послужила стимулом к изучению лежащих в основе этого явления механизмов и возможных методов лечения. Этому способствовали и несколько сообщений о случаях остановки сердца у беременных женщин со смертельным исходом в результате ТМА [15]. С тех пор было установлено, что беременность повышает риск ТМА; было запрещено применение 0,75% бупивакаина на поздних сроках беременности, т. к. данная концентрация приводила к смертельным осложнениям у беременных женщин [8].

Было предложено несколько механизмов, объясняющих повышенную чувствительность к местным анестетикам во время беременности. Расширенные вены эпидурального пространства делают более вероятным внутривенное введение местных анестетиков и миграцию катетера. Увеличенный сердечный выброс способствует быстрому достижению местным анестетиком различных органов-мишеней. Связанная с беременностью гипопроотеинемия так же может способствовать увеличению свободной фракции местного анестетика в крови [16, 17], хотя данное утверждение требует дополнительных исследований [18]. Эффекты эстрадиола [10] и прогестерона [9] меняют электрофизиологию кардиомиоцитов, повышая риск аритмий и, соответственно, кардиотоксичность местных анестетиков. Повышение нейрональной чувствительности к местным анестетикам во время беременности снижает порог возникновения судорог [8].

По данным клиники Мауо 544 случая остановки сердца во время спинальной анестезии напрямую связаны с осложнениями анестезии [19]. Остановка сердца в результате ТМА остается серьезной проблемой во время родов, несмотря на применение низких концентраций местных анестетиков [20, 21]. В настоящее время для анальгезии родов используются такие низкие концентрации местных анестетиков, что терапевтическая доза препарата практически равна тест-дозе, и случайное введение местного анестетика внутривенно или интра-текально не вызовет симптомов тяжелой интоксикации, но будет способствовать развитию

недостаточного анальгетического эффекта или, наоборот, быстрому наступлению анальгезии и даже анестезии с развитием моторного блока в зависимости от введенной дозы при случайном попадании препарата в субдуральное пространство. В недавнем обзоре Regan и O'Sullivan [22] отмечается, что переход во время родов от анальгезии к анестезии может иметь серьезные медицинские последствия, и доля жизнеугрожающих осложнений в результате токсичности местных анестетиков тесно связана с продолженной эпидуральной анестезией. Беременные женщины, несмотря на более молодой возраст во время остановки сердца, имеют меньше шансов на выживание; частота благоприятных исходов в настоящее время оценивается как 6,9% [23]. Попытки реанимировать беременную женщину усложняются наличием физиологических изменений в организме во время беременности, включая аорто-кавальную компрессию увеличенной маткой, вызывающую снижение венозного возврата, сердечного выброса и артериальную гипотензию, что еще более отягощает патофизиологические изменения во время остановки кровообращения [12]. Разработка мер по предотвращению и лечению связанных с анестезией осложнений является очень важной задачей по обеспечению безопасности как матери, так и плода. Использование жировых эмульсий должно стать шагом вперед, способствующим снижению заболеваемости и летальности, связанных с системной токсичностью местных анестетиков во время беременности.

Механизм действия жировых эмульсий

Несмотря на лабораторные и клинические успехи при использовании жировых эмульсий во время реанимации, точный механизм их действия до сих пор неизвестен. В настоящее время основной теорией, объясняющей действие ВЖЭ при ТМА, остается теория «жирового резервуара». Согласно данным представлениям, быстрое внутрисосудистое введение экзогенных липидов способствует возникновению градиента концентраций между тканью и кровью, который будет «вытягивать» анестетик из тканей сердца или мозга (а также других органов с его высоким содержанием) в жидкую часть плазмы, где большое содержание липидов создает резервуар, поглощающий липофильный местный анестетик, и таким образом освобождающий плазму

и ткани от его присутствия. Предполагается, что жировая эмульсия будет обладать такими же свойствами и в организме беременной женщины, обеспечивая безопасное и эффективное связывание местного анестетика. Однако данный эффект недостаточно изучен при беременности и, возможно, жировой резервуар будет демонстрировать другие характеристики в результате связанных с беременностью изменений в объеме циркулирующей крови, сердечном выбросе, белковом составе плазмы и т.д. Кроме того, мало изучены эффекты влияния внутривенного введения жировой эмульсии на маточно-плацентарный кровоток.

Введение жировой эмульсии во время реанимации

В 2010 г. ASRA рекомендовала следующие дозы 20% жировой эмульсии для внутривенного введения в качестве антидота при развитии системной интоксикации местными анестетиками (в скобках даны дозы для пациентов с массой тела 70 кг) [11]:

1. Болюс 1,5 мл/кг (в расчете на тощую массу тела) внутривенно в течение 1 мин (100 мл).
2. Постоянная инфузия 0,25 мл/кг/мин (18 мл/мин).
3. Повторные 1–2 болюса при продолжающемся сердечно-сосудистом коллапсе.
4. Увеличение скорости внутривенной инфузии в 2 раза до 0,5 мл/кг/мин при низком артериальном давлении.
5. Продолжение инфузии в течение 10 мин после достижения стабильного артериального давления.
6. Максимальная доза около 10 мл/кг в течение первых 30 мин.

Начальный внутривенный болюс 1,5 мл/кг вводится в течение 1–2 мин и повторяется через 5 мин, если не получен эффект от первоначальной дозы. За начальным болюсом следует внутривенная инфузия со скоростью 0,25 мл/кг/мин в течение 10 мин, если достигнута стабильность витальных функций. Настоящие рекомендации предлагают максимальную дозу жировой эмульсии 10 мл/кг в течение первых 30 мин, однако неизвестно, как данная доза препарата повлияет на организм беременной женщины. Возраст пациентки, предшествующее состояние, применение эпинефрина могут повлиять на общую дозу жировой эмульсии [24]. Таким образом, необходимо определить максимальную дозу жировой

эмульсии с целью выявления как достаточной дозировки для проведения эффективной реанимации, так и предупреждения неблагоприятных реакций в результате передозировки препарата.

Введение жировых эмульсий не является заменителем стандартных реанимационных мероприятий. Наоборот, ранняя диагностика осложнения, быстрое и эффективное обеспечение проходимости дыхательных путей являются более важными шагами в лечении ТМА. Успешное применение ВЖЭ требует проведения реанимационных мероприятий квалифицированным персоналом, что будет гарантировать доставку всего объема жировой эмульсии в коронарные сосуды. Неадекватное восстановление проходимости дыхательных путей приведет к недостаточной оксигенации и вентиляции, что особенно опасно на поздних сроках беременности в связи со сниженной функциональной остаточной емкостью легких.

Специфика реанимационных мероприятий во время беременности изложена в руководстве American Heart Association/Advanced Cardiac Life Support (AHA/ACLS), часть 12.3 [25]. Изменение положения тела пациентки с целью смещения матки влево – одна из важных модификаций реанимационных мероприятий, которая способствует уменьшению аорто-кавальной компрессии и, как следствие, улучшению состояния гемодинамики и качества сердечно-легочной реанимации. Учитывая смещение диафрагмы вверх во время беременности, необходимо проводить компрессии грудной клетки в более высокой точке грудины, а вентиляцию легких – меньшими объемами. Перед интубацией следует проводить преоксигенацию 100% кислородом, т.к. обеспечение проходимости дыхательных путей может быть затруднительно в связи с физиологическими изменениями слизистой оболочки дыхательных путей во время беременности и быстрой десатурацией [26–29].

Реанимационная бригада может инициировать протокол немедленного кесарева сечения, как только диагностирован сердечно-сосудистый коллапс, и есть уверенность, что родоразрешение случится в течение 4–5 мин после остановки сердца беременной женщины. Срочное кесарево сечение не только повышает выживаемость плода, но и может способствовать сохранению жизни матери, что недооценивается многими клиницистами [30]. В нескольких клинических случаях отмечалось восстановление спонтанного кровообращения только после

родоразрешения и ни в одном сообщении не отмечалось ухудшения состояния женщин после кесарева сечения [23, 31–34].

По поводу трудностей, связанных с транспортировкой беременной женщины в операционную для немедленного кесарева сечения, уже возникла дискуссия, следует ли умышленно задерживать начало реанимационных мероприятий по причине срочного родоразрешения [35]. В одной из статей сообщается о преимуществах срочного кесарева сечения вне операционной. Хотя многие акушеры не придерживаются такого мнения, одновременное выполнение реанимационных мероприятий и кесарева сечения может способствовать сохранению жизни матери. Принимая во внимание узкий 5-минутный промежуток между остановкой сердца женщины и рождением ребенка, следует учитывать возможность проведения срочного кесарева сечения и вне операционной.

Безопасность внутривенного введения жировых эмульсий

При поиске литературы по данной теме было найдено сообщение о случае реанимации [37] первобеременной женщины в сроке 38 недель во время индукции родов, когда случайное внутривенное введение бупивакаина привело к поражению центральной нервной системы. У пациентки появилась артериальная гипертензия, тахикардия, возбуждение, а затем произошла потеря сознания. Хотя все было готово для проведения срочного кесарева сечения, анестезиолог начал введение ВЖЭ. Через 30 с пациентка пришла в себя и была транспортирована в операционную. Данный случай подчеркивает преимущества применения ВЖЭ у беременных женщин, но не исключает необходимости дальнейших исследований. Максимальный предел назначения жировой эмульсии неизвестен, но в то же время могут возникнуть легочные и неврологические осложнения как следствие высокой дозировки препарата. В недавнем исследовании Hiller et al. [38] обсуждается вопрос максимальной дозы жировой эмульсии у крыс. Были продемонстрированы нормальные гистологические образцы после назначения 20% жировой эмульсии в дозах, значительно больших, чем сообщалось в литературе (4 мл/кг). Летальная доза (LD50) после 30 мин инфузии составила 65 мл/кг. Однако неизвестно, как сопоставить данную величину с максимально переносимой дозой у человека;

но при этом ясно, что существует достаточный предел безопасности ВЖЭ, особенно в жизнеугрожающих ситуациях [11].

В другой важной статье описываются неблагоприятные реакции, которые могут развиваться при одновременном назначении с липидами других препаратов. На модели передозировки бупивакаина у крыс [39] обсуждалось совместное применение адреналина и ВЖЭ. Интересно, что адреналин в дозе свыше 10 мкг/кг препятствует эффективному действию ВЖЭ при передозировке бупивакаина, возможно, вследствие развития ацидоза и гиперлактатемии. При этом не было обнаружено ухудшения эффекта ВЖЭ при совместном назначении с бикарбонатом натрия, атропином или кальцием [40, 41]. Тем не менее лекарственные взаимодействия при назначении ВЖЭ по-прежнему остаются предметом дискуссий.

Потенциальные осложнения при беременности

Необходимо учитывать возможные осложнения терапии ВЖЭ как для матери, так и для плода. В литературе описываются случаи удачной реанимации беременных женщин с помощью ВЖЭ и не упоминается ни одного неблагоприятного эффекта [37]. Поскольку рандомизированные контролируемые исследования отсутствуют по этому поводу, потенциальные осложнения необходимо обсуждать с точки зрения предыдущих исследований. Исходы беременностей после назначения полного парентерального питания беременным женщинам могут пролить свет на некоторые эффекты жировых эмульсий, применяемых с целью лечения интоксикации местными анестетиками. В одном из исследований производился контроль за состоянием плода с помощью ультрасонографии во время курса полного парентерального питания у женщин с пониженным питанием [42], результаты которого говорят о положительном влиянии данной терапии как на состояние матери, так и на развитие плода.

В другом исследовании производилась оценка влияния парентерального питания на состояние плаценты [43]. В нем описываются 20 случаев с использованием жировых эмульсий у беременных женщин, у каждой из которых плацента находилась в нормальном состоянии. Однако в одном случае у 31-летней беременной женщины, которая получала полное парентеральное

питание с ежедневным назначением жировых эмульсий в течение 8 недель, были обнаружены жировые отложения в плаценте перед тем, как произошла антенатальная гибель плода в сроке 22 недель. Данный случай – единственный, сообщающий об отложении жира в плаценте, однако очевидна необходимость дальнейших исследований по поводу возможного поражения плаценты при однократном назначении жировых эмульсий.

Одно из исследований проследило связь между назначением жировых эмульсий новорожденным и жировой эмболией легких. При окрашивании посмертных образцов легочной ткани новорожденных у 15 из 30 детей была обнаружена жировая эмболия мелких легочных капилляров [44]. Другое исследование, проведенное среди детей, поступивших в отделение интенсивной терапии, установило, что повреждение легочной ткани развивалось значительно быстрее у детей, получавших полное парентеральное питание [45]. Однако авторы статьи утверждают, что вывод о прямой связи между повреждением легких и парентеральным питанием является преждевременным из-за существования ряда других отягчающих факторов.

Потенциальные осложнения терапии ВЖЭ затрагивают вопрос о времени введения препарата беременной женщине, желательно после рождения ребенка, если это возможно. К тому же АНА/ACLS поддержала срочное кесарево сечение с целью спасения жизни и плода, и матери [25, 30]. При одновременном проведении реанимационных мероприятий и кесарева сечения воздействие жировой эмульсии на плод будет очень непродолжительным. Беспокойство по поводу возможных жировых отложений выглядит недостаточно обоснованным и не должно препятствовать использованию во время реанимации ВЖЭ как средства лечения ТМА у беременных женщин. Кроме того, необходимо помнить, что лучшее средство спасения плода – это спасение жизни матери.

Обучение медицинского персонала

Первым шагом в уменьшении заболеваемости и смертности, связанных с ТМА, является обучение медицинского персонала. По последним данным медицинский персонал недостаточно осведомлен о специфике реанимационных мероприятий у беременных женщин [30, 46]. Образовательные программы предусматривают

использование соответствующего оборудования, способствующего повышению безопасности пациентов; инсценировка подобной ситуации также поможет в диагностике, предотвращении и лечении LAST. Сообщение Smith et al. [47] свидетельствует о быстроте действия медицинского персонала в реальных условиях после учебной инсценировки LAST. В действительности пациентка потеряла сознание, затем у нее развились генерализованные тонико-клонические судороги и остановка сердца. Реанимационная бригада быстро приступила к сердечно-легочной реанимации и использовала ВЖЭ, что привело вскоре к восстановлению синусового ритма и сознания пациентки. Авторы объясняют успешное лечение ТМА предшествовавшей этому тренировке, акцентирующей внимание на подготовке врачей к координированным действиям в условиях возникновения потенциально смертельного осложнения с использованием инновационного метода лечения в рамках, рекомендованных ACLS.

Последние исследования

В настоящее время рассматриваются несколько механизмов возникновения повышенной чувствительности к местным анестетикам у беременных женщин. Случай «липидной реанимации» с благоприятным исходом у беременной женщины доказывает безопасность данной терапии. Настоящие руководства и клинические случаи предлагают вводить большой болюс жировой эмульсии при первых признаках системной токсичности препаратами, который, считается, может предотвратить сердечно-сосудистый коллапс.

Заключение

Жировые эмульсии используют как средство борьбы с интоксикацией местными анестетиками в условиях рефрактерности к традиционным методам реанимационных мероприятий, проводимых в данной ситуации. В 2010 г. ASRA выпустило практическое руководство по лечению ТМА [11], одобряющее терапию ВЖЭ в соответствующих дозировках. Успешное лечение LAST с помощью ВЖЭ означает, что данный вид терапии сможет уменьшить материнскую смертность и заболеваемость в результате ТМА. Медицинский персонал должен быть осведомлен о возможности использования ВЖЭ во время реанимации беременных женщин в соответствии с рекомендациями АНА/ACLS [25]. При этом

необходимо эффективно поддерживать проходимость дыхательных путей, строго придерживаться рекомендуемых дозировок ВЖЭ и незамедлительно выполнять кесарево сечение.

Клинические случаи и лабораторные исследования вместе способствовали применению данного метода лечения на практике и в дальнейшем могут помочь лучшему пониманию механизма действия ВЖЭ. Врачам также следует документировать все случаи использования ВЖЭ на образовательных сайтах: www.lipidrescue.org и www.lipidregistry.org, поскольку это может быть полезно для проспективных и ретроспективных исследований. Будущие лабораторные исследования и более полная регистрация случаев липидной терапии также важны для оценки эффективности данной терапии и выявления ее побочных эффектов во время беременности. В особенности должен быть изучен эффект ВЖЭ на маточно-плацентарный кровоток так же, как механизм действия, дозировка и время назначения ВЖЭ у беременных женщин.

Во многих операционных и родовых палатах в настоящее время есть запасы жировых эмульсий. Этот случай быстрого принятия ВЖЭ терапии показывает, что национальные руководства,

научные статьи и обзоры помогают внедрению новых видов лечения [48]. Необходимо иметь более развернутые рекомендации по лечению ТМА и клинические руководства по реанимации беременных женщин в условиях ТМА с целью уменьшения ошибок медицинского персонала.

Предрасположенность беременных женщин к развитию ТМА – давно известная и опасная проблема, однако ВЖЭ может оказаться сохраняющим жизнь средством, уменьшающим заболеваемость и летальность от связанных с анестезией осложнений во время беременности.

Поскольку в настоящее время отмечается как увеличение возраста беременных женщин, так и случаев ожирения, то новые технологии призваны изменить показатели материнской смертности и общей заболеваемости от анестезиологических осложнений в лучшую сторону (жировые эмульсии эффективны при интоксикации липофильными препаратами и могут быть использованы в акушерской практике при системной токсичности местных анестетиков). Акушеры должны быть осведомлены о возможностях «липидной реанимации» и готовы к применению данной терапии в соответствии с разрабатываемыми клиническими рекомендациями ФАР.

Литература

1. Groban L., Butterworth J. Lipid reversal of bupivacaine toxicity: has the silver bullet been identified? *Reg Anesth Pain Med.* 2003; 28: 167–169.
2. Weinberg G., Ripper R., Feinstein D. L., Hoffman W. Lipid emulsion infusion rescues dogs from bupivacaine-induced cardiac toxicity. *Reg Anesth Pain Med.* 2003; 28: 198–202.
3. Weinberg G. L. Lipid infusion therapy: translation to clinical practice. *Anesth Analg.* 2008; 106: 1340–1342.
4. Litz R. J., Roessel T., Heller A. R., Stehr S. N. Reversal of central nervous system and cardiac toxicity after local anesthetic intoxication by lipid emulsion injection. *Anesth Analg.* 2008; 106: 1575–1577; table of contents.
5. Rosenblatt M. A., Abel M., Fischer G. W. et al. Successful use of a 20% lipid emulsion to resuscitate a patient after a presumed bupivacaine-related cardiac arrest. *Anesthesiology.* 2006; 105: 217–218.
6. Warren J. A., Thoma R. B., Georgescu A., Shah S. J. Intravenous lipid infusion in the successful resuscitation of local anesthetic-induced cardiovascular collapse after supraclavicular brachial plexus block. *Anesth Analg.* 2008; 106: 1578–1580; table of contents.
7. Weinberg G. L., Ripper R., Murphy P. et al. Lipid infusion accelerates removal of bupivacaine and recovery from bupivacaine toxicity in the isolated rat heart. *Reg Anesth Pain Med.* 2006; 31: 296–303.
8. Santos A. C., DeArmas P. I. Systemic toxicity of levobupivacaine, bupivacaine, and ropivacaine during continuous intravenous infusion to nonpregnant and pregnant ewes. *Anesthesiology.* 2001; 95: 1256–1264.
9. Moller R. A., Datta S., Fox J. et al. Effects of progesterone on the cardiac electrophysiologic action of bupivacaine and lidocaine. *Anesthesiology.* 1992; 76: 604–608.
10. Moller R. A., Datta S., Strichartz G. R. Beta-estradiol acutely potentiates the depression of cardiac excitability by lidocaine and bupivacaine. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1999; 34: 718–727.
11. Neal J. M., Bernards C. M., Butterworth J. Ft. et al. ASRA practice advisory on local anesthetic systemic toxicity. *Reg Anesth Pain Med.* 2010; 35: 152–161. The American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine Practice Advisory on Local Anesthetic Systemic Toxicity assimilates and summarizes current knowledge regarding the prevention, diagnosis, and treatment of this potentially fatal complication.
12. Kasten G. W., Martin S. T. Resuscitation from bupivacaine-induced cardiovascular toxicity during partial inferior vena cava occlusion. *Anesth Analg.* 1986; 65: 341–344.
13. Arendt K. W., Segal S. Present and emerging strategies for reducing anesthesia-related maternal morbidity and mortality. *Curr Opin Anesthesiol.* 2009; 22: 330–335.
14. Albright G. A. Cardiac arrest following regional anesthesia with etidocaine or bupivacaine. *Anesthesiology.* 1979; 51: 285–287.
15. Agarwal A., Kishore K. Complications and controversies of regional anaesthesia: a review. *Indian J. Anaesth.* 2009; 53: 543–553.

16. Santos A. C., Pedersen H., Harmon T. W. et al. Does pregnancy alter the systemic toxicity of local anesthetics? *Anesthesiology*. 1989; 70: 991–995.
17. Tsen L. C., Tarshis J., Denson D. D. et al. Measurements of maternal protein binding of bupivacaine throughout pregnancy. *Anesth Analg*. 1999; 89: 965–968.
18. Denson D. D., Coyle D. E., Thompson G. A. et al. Bupivacaine protein binding in the term parturient: effects of lactic acidosis. *Clin Pharmacol Ther*. 1984; 35: 702–709.
19. Kopp S. L., Horlocker T. T., Warner M. E. et al. Cardiac arrest during neuraxial anesthesia: frequency and predisposing factors associated with survival. *Anesth Analg*. 2005; 100: 855–865; table of contents.
20. Auroy Y., Narchi P., Messiah A. et al. Serious complications related to regional anesthesia: results of a prospective survey in France. *Anesthesiology* 1997; 87: 479–486.
21. Brown D. L., Ransom D. M., Hall J. A. et al. Regional anesthesia and local anesthetic-induced systemic toxicity: seizure frequency and accompanying cardiovascular changes. *Anesth Analg*. 1995; 81: 321–328.
22. Regan K. J., O'Sullivan G. The extension of epidural blockade for emergency Caesarean section: a survey of current UK practice. *Anaesthesia*. 2008; 63: 136–142.
23. Dijkman A., Huisman C. M., Smit M. et al. Cardiac arrest in pregnancy: increasing use of perimortem caesarean section due to emergency skills training? *BJOG* 2010; 117: 282–287. Since implementing a course of Managing Obstetric Emergencies and Trauma (MOET) in the Netherlands, the use of perimortem Caesarean section has increased but the outcomes remain poor. This article points to the importance of the timely application of this life-saving procedure in order to improve maternal and neonate outcomes.
24. Rosenberg P. H., Veering B. T., Urmey W. F. Maximum recommended doses of local anesthetics: a multifactorial concept. *Reg Anesth Pain Med*. 2004; 29: 564–575; discussion 24.
25. Vanden Hoek T. L., Morrison U., Shuster M. et al. Part 1 2: cardiac arrest in • special situations: 2010 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation*. 2010; 122 (Suppl 3): S829–S861. These are the most recent AHA guidelines for special situations. Part 12.3 discusses cardiac arrest associated with pregnancy and gives key interventions to prevent arrest. The importance of treating reversible causes of cardiac arrest is addressed, including local anesthetic toxicity.
26. Elkus R., Popovich J. Jr. Respiratory physiology in pregnancy. *Clin Chest Med*. 1992; 13: 555–565.
27. Lapinsky S. E., Kruczynski K., Slutsky A. S. Critical care in the pregnant patient. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995; 152: 427–455.
28. Izci B., Vennelle M., Liston W. A. et al. Sleep-disordered breathing and upper airway size in pregnancy and postpartum. *Eur Respir J*. 2006; 27: 321–327.
29. Cheun J. K., Choi K. T. Arterial oxygen desaturation rate following obstructive apnea in parturients. *J Korean Med Sci*. 1992; 7: 6–10.
30. Cohen S. E., Andes L. C., Carvalho B. Assessment of knowledge regarding cardiopulmonary resuscitation of pregnant women. *Int J Obstet Anesth*. 2008; 17: 20–25.
31. Page-Rodriguez A., Gonzalez-Sanchez J. A. Perimortem caesarean section of twin pregnancy: case report and review of the literature. *Acad Emerg Med*. 1999; 6: 1072–1074.
32. Cardosi R. J., Porter K. B. Cesarean delivery of twins during maternal cardiopulmonary arrest. *Obstet Gynecol* 1998; 92: 695–697.
33. McDonnell N. J. Cardiopulmonary arrest in pregnancy: two case reports of • successful outcomes in association with perimortem Caesarean delivery. *Br J Anaesth*. 2009; 103: 406–409. The AHA recommends the commencement of a perimortem Caesarean delivery within 4 min of the onset of maternal arrest to improve survival in both mother and fetus. This short window presents significant logistical challenges to obstetric care providers and has been the source of major discussion. This report describes two cases of cardiac arrest in pregnancy in which a perimortem Caesarean was performed as part of the resuscitation process and resulted in excellent maternal and neonate outcomes.
34. Katz V., Balderston K., DeFreest M. Perimortem caesarean delivery: were our assumptions correct? *Am J Obstet Gynecol*. 2005; 192: 1916–1920; discussion 1920–1921.
35. Lofsky A. Doctors company reviews maternal arrests cases: APSF Newsletter. Summer 2007; 22: 28–30.
36. Carvalho B., Cohen S. E. Resuscitation after maternal arrest clarified: APSF Newsletter. Winter. 2007; 22: 80.
37. Spence A. G. Lipid reversal of central nervous system symptoms of bupivacaine toxicity. *Anesthesiology*. 2007; 107: 516–517.
38. Hiller D. B., Di Gregorio G., Kelly K. et al. Safety of high volume lipid emulsion infusion: a first approximation of LD50 in rats. *Reg Anesth Pain Med*. 2010; 35: 140–144.
39. Hiller D. B., Gregorio G. D., Ripper R. et al. Epinephrine impairs lipid resuscitation from bupivacaine overdose: a threshold effect. *Anesthesiology*. 2009; 111: 498–505.
40. Bania T. C., Chu J., Perez E. et al. Hemodynamic effects of intravenous fat emulsion in an animal model of severe verapamil toxicity resuscitated with atropine, calcium, and saline. *Acad Emerg Med*. 2007; 14: 105–111.
41. Harvey M., Cave G. Intralipid outperforms sodium bicarbonate in a rabbit model of clomipramine toxicity. *Ann Emerg Med*. 2007; 49: 178–185; 185 e1–e4.
42. Caruso A., De Carolis S., Ferrazzani S. et al. Pregnancy outcome and total parenteral nutrition in malnourished pregnant women. *Fetal Diagn Ther*. 1998; 13: 136–140.
43. Jasnosz K. M., Pickeral J. J., Graner S. Fat deposits in the placenta following maternal total parenteral nutrition with intravenous lipid emulsion. *Arch Pathol Lab Med*. 1995; 119: 555–557.
44. Puntis J. W., Rushton D. I. Pulmonary intravascular lipid in neonatal necropsy specimens. *Arch Dis Child*. 1991; 66: 26–28.
45. Ramos-Silva V., Castello J. S., da Motta L. L. et al. Pulmonary lesions and total parenteral nutrition in children admitted to a pediatric intensive care unit. *J Pediatr (Rio J)*. 2005; 81: 155–161.
46. Einav S., Matot I., Berkenstadt H. et al. A survey of labour ward clinicians' knowledge of maternal cardiac arrest and resuscitation. *Int J Obstet Anesth*. 2008; 17: 238–242.
47. Smith H. M., Jacob A. K., Segura L. G. et al. Simulation education in anesthesia training: a case report of successful resuscitation of bupivacaine-induced cardiac arrest linked to recent simulation training. *Anesth Analg*. 2008; 106: 1581–1584; table of contents.
48. Williamson R. M., Haines J. Availability of lipid emulsion in obstetric anaesthesia in the UK: a national questionnaire survey. *Anaesthesia*. 2008; 63: 385–388.