

Системная токсичность местных анестетиков при регионарной анестезии

В. А. Корячкин, Е. В. Гераськов, В. С. Казарин, М. А. Лиськов,
М. Моханна, М. П. Мальце, Г. М. Малевич

ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт травматологии
и ортопедии им. Р. Р. Вредена» МЗ РФ, 195427, г. Санкт-Петербург

Systemic toxicity of local anesthetics in regional anesthesia

V. A. Koryachkin, E. V. Geras'kov, V. S. Kazarin, M. A. Lis'kov, M. Mokhanna, M. P. Mal'tse, G. M. Malevich

FSBI "P. P. Vreden Russian Scientific Research Institute of Traumatology and Orthopedics" MHC of RF, 195427, Saint-Petersburg

В статье описан клинический случай использования «липидной» реанимации при тяжелой токсической реакции в ответ на непреднамеренное внутрисосудистое введение раствора местного анестетика. Приводятся сведения об эпидемиологии, клинике и лечении системной токсичности местных анестетиков, рассмотрены современные представления о механизмах детоксикационного эффекта жировых эмульсий. Представлен протокол «липидной» реанимации при системной токсичности местных анестетиков. **Ключевые слова:** системная токсичность местных анестетиков, регионарная анестезия, жировая эмульсия.

Для цитирования: Регионарная анестезия и лечение острой боли. 2015; 9 (3): 45–50

The article presents description of clinical case of lipid emulsion rescue during severe toxic reaction occurred in reply to accidental intravenous injection of local anesthetic solution. The article includes comprehensive data about epidemiology, clinical course and treatment of systemic toxicity of local anesthetics. It considers up-to-date understanding of mechanisms of antitoxic effect of lipid emulsion. The protocol of lipid emulsion rescue during systemic toxicity of local anesthetics is presented in the paper. **Keywords:** systemic toxicity of local anesthetics, regional anesthesia, lipid emulsion.

Citation: Regionarnaya anesteziya i lechenie ostroy boli. 2015; 9 (3): 45–50 (In Russ.)

Жировые эмульсии довольно широко используются в повседневной клинической практике уже более 50 лет. Основным показанием для их использования является парентеральное питание с целью восполнения энергии.

Однако в последние годы стали появляться сообщения об использовании липидных эмульсий в качестве антидота при интоксикации амидными местными анестетиками.

Системная токсичность местных анестетиков (СТМА) является редким, но потенциально смертельно опасным осложнением регионарной анестезии [1]. Об опасности токсичных концентраций местных анестетиков в крови сообщалось еще в конце 1800-х гг. после внедрения в клинику кокаина. За последние годы частота токсических реакций при эпидуральном введении местных анестетиков существенно сократилась: так, в 1981 г. токсические реакции возникали с частотой 100:10 000 случаев [2],

в 1995 г. — 0,1:1000 случаев [3], в 1997 г. — 0,13:1000 случаев [4]. Y. Auroy et al. (2002) при анализе 153083 регионарных анестезий выявили только 6 случаев при блокадах плечевого сплетения и один случай при эпидуральной анестезии. На сегодняшний день частота системных токсических реакций при эпидуральных блокадах составляет 1:10000, при блокаде периферических нервных сплетений — 1:1000 [5].

В РНИИТО им. Р. Р. Вредена за период 2013–2014 гг. зарегистрировано 8 случаев непреднамеренного внутрисосудистого введения растворов местных анестетиков, в лечении которых была успешно использована «липидная» реанимация. В качестве иллюстрации приводим описание клинического случая.

Больной Ч., 36 лет, поступил в РНИИТО им. Р. Р. Вредена 16.07.2014 г. с диагнозом «консолидированный перелом наружной лодыжки левой голени с наличием металлоконструкций». При осмотре терапевтом выявлены ожирение II ст. и стеатоз печени. Пациент осмотрен анестезиологом, который выставил риск анестезии по ASA II и избрал в качестве метода обезболивания проводниковую

Для корреспонденции:

Корячкин Виктор Анатольевич, e-mail: vakoryachkin@mail.ru

Correspondence to:

Victor Koryachkin, e-mail: vakoryachkin@mail.ru

анестезию седалищного нерва. 17.07.2014 г. с использованием аппарата Stimuplex выполнена блокада седалищного нерва, верификация правильности расположения иглы была подтверждена сокращением левой икроножной мышцы. После выполнения аспирационной пробы, которая была отрицательной, введено 30 мл 2% раствора лидокаина и 20 мл 0,75% наропина. Через минуту после введения растворов местных анестетиков у больного развились тонико-клонические судороги с утратой сознания и асистолией. Были начаты реанимационные мероприятия, длительность которых составила 10 мин. Судорожный синдром купировался введением сибазона. После этого болюсно введено 100 мл липофундина с последующим продолжением инфузии со скоростью 0,2 мл/кг в мин. На этом фоне сердечная деятельность была восстановлена, и пациент с аппаратом ИВЛ транспортирован в отделение реанимации и интенсивной терапии. 19.07.2014 г. выполнена экстубация трахеи. Дыхание было клинически и лабораторно адекватным, гемодинамические показатели стабильными. Сознание ясное, больной ориентирован, но отмечались когнитивные нарушения в виде корсаковского синдрома. Для проведения дальнейших реабилитационных мероприятий пациент переведен в реабилитационный центр.

Классическое описание клиники СТМА включает легкую степень, которая проявляется покалыванием, зудом, онемением в области губ и языка, шумом в ушах, металлическим привкусом во рту, беспокойством, дрожью, чувством страха, фасцикуляцией мышц, рвотой, потерей ориентации. При средней степени тяжести отмечаются нарушение речи, оцепенение, тошнота, рвота, головокружение, сонливость, спутанность сознания, дрожь,

моторное возбуждение, тонико-клонические судороги, широкие зрачки, ускоренное дыхание, при тяжелой степени интоксикации — рвота, паралич сфинктеров, снижение тонуса мышц, утрата сознания, периодическое дыхание, остановка дыхания, кома, смерть [6].

Степень проявления системной токсичности напрямую зависит от концентрации анестетика в плазме крови: так, при содержании лидокаина на уровне 3–6 мкг/мл возникают субъективные жалобы больного, при 8–12 мкг/мл — судороги, при 12 мкг/мл — утрата сознания, при 20 мкг/мл — останавливается дыхание, 26 мкг/мл — остановка сердца.

Анализ 93 случаев СТМА показал, что в 60 % клиника соответствует классической, в 30,3 % случаев сердечно-сосудистые нарушения сопровождались нарушениями со стороны ЦНС, у 9,7 % больных СТМА проявлялась только нарушениями со стороны сердечно-сосудистой системы без признаков поражения ЦНС [7].

Частота клинических признаков при развитии токсического действия в случае непреднамеренного внутривенного введения местного анестетика представлена на рис. 1.

Лечение токсических проявлений местных анестетиков заключается в первую очередь в использовании противосудорожных препаратов, осуществлении интубации трахеи и проведении ИВЛ при $FiO_2 = 1,0$, массивной инфузии кровезаменителей, введении гормонов (преднизолон до 30 мг/кг), при развитии брадикардии — атропина в возрастающих дозировках [8].

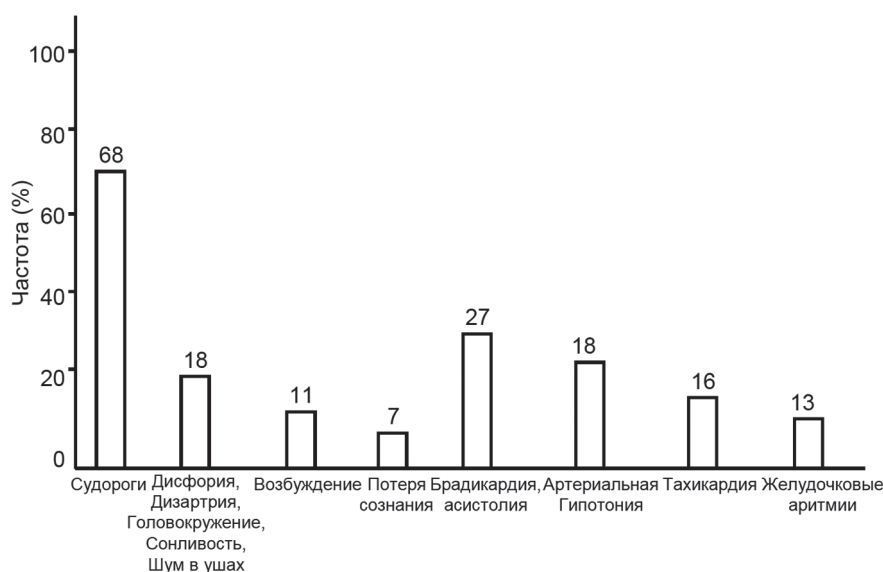


Рис. 1. Частота развития клинических признаков токсического действия случайно введенных местных анестетиков [7]

При возникновении судорог препаратами выбора являются бензодиазепины. Использование пропофола или натрия тиопентала, обладающих кардиодепрессивным эффектом, может потенцировать токсические эффекты анестетиков, поэтому рекомендуется их назначение только в случае недоступности бензодиазепинов [9].

Быстрое купирование судорог помогает предотвратить развитие ацидоза и гипоксии, которые могут усугубить кардиотоксичность анестетика. Успешная реанимация после длительной остановки сердца подтверждает, что токсичность анестетиков не вызывает необратимых повреждений миокарда.

В случае остановки сердечной деятельности проводятся реанимационные мероприятия, в комплекс которых должно быть включено введение липидной эмульсии.

Идея применения липидов возникла случайно: G. Weinberg при изучении кардиотоксичности местных анестетиков обратил внимание на то, что у животных, подвергавшихся наркозу пропофолом, были зарегистрированы существенно более высокие летальные дозы бупивакаина по сравнению с животными, у которых использовался другой метод обезболивания. В связи с этим было высказано предположение о возможном «защитном» действии липидной эмульсии, в которой был растворен пропофол.

G. Weinberg et al. (1998) в эксперименте установили, что инфузия эмульсии соевого масла может предупредить и улучшить результаты реанимации при передозировке бупивакаина. Позже было показано, что введение липидной эмульсии на фоне асистолии изолированных сердец крыс, вызванной бупивакаином, увеличивает эффективность восстановления сердечных сокращений. По данным авторов, липидная эмульсия ускоряла абсорбирование липидофильного меченного радиоактивным изотопом бупивакаина и вывод его из миоцитов. Этот феномен был назван «липидным сливом» («lipid sink»).

Клинически эффективность инфузии интраталипида при случайном внутривенном введении местных анестетиков была подтверждена в клинике при блокадах плечевого сплетения. В первом случае асистолия при реанимации длилась 20 мин [10], во втором — 10 мин [11]. В последующем больные были выписаны из стационара без какого-либо неврологического дефицита.

T. McCutchen и J. Gerancher (2008) сообщили об эффективности применения эмульсии липидов у пациентов с судорогами и желудочковой тахикардией после сочетанной блокады бедренного (ропивакаин) и седалищного (бупивакаин) нервов.

Авторы пришли к выводу о том, что раннее введение липидной эмульсии может предотвратить остановку сердца.

Успешное лечение асистолии после введения ропивакаина описано у 2-дневного новорожденного и у 92-летней женщины [12]. Эффективность применения липидных эмульсий при СТМА была подтверждена в обширном обзоре [13].

P. Marwick et al. (2009) сообщили о развитии гиперAMILаземии без признаков панкреатита у пациента после остановки сердца, связанной со случайной передозировкой бупивакаина, причем через 45 мин после прекращения инфузии липидов у больного вновь развилась нестабильность сердечно-сосудистой системы. Авторы пришли к выводу о необходимости тщательного в течение нескольких часов наблюдения за пациентами в постреанимационном периоде.

Быстрое введение при СТМА значительных объемов высококонцентрированных липидных эмульсий не сопровождалось существенными осложнениями, что подтверждается описанием клинического случая, когда 72-летней больной было ошибочно введено 2 л 20% жировой эмульсии [14].

Понимание механизмов, которые лежат в основе эффектов детоксикации при инфузии эмульсии липидов, способствует расширению спектра их применения.

Существует мнение о том, что в крови липиды связываются с местным анестетиком, тем самым, снижают его системный токсический эффект. Косвенным доказательством в поддержку этой теории является то, что липиды снижают выраженность проявлений нейро- и кардиотоксичности.

Экспериментально показано, что после болюсной инъекции радиоактивно меченного бупивакаина в буфер перфузии изолированных сердец крыс последующая инфузия липидов приводила к более быстрому снижению содержания бупивакаина, чем в контрольной группе [15].

В аэробных условиях липиды используются клетками миокарда как энергетический субстрат, на основании чего было высказано предположение о возможном влиянии липидных эмульсий на функции сердечной мышцы, поскольку высокая концентрация липидов препятствует ингибированию метаболизма жирных кислот, вызванного бупивакаином.

Экспериментальное подтверждение этой теории содержится в работе P. Partownavid et al. (2012), в которой показано, что ингибирование окисления жирных кислот предотвращает кардиотоксичность бупивакаина (метаболический эффект). В экспериментах на изолированном сердце крысы авторы

установили прямое кардиотоническое действие липидной эмульсии, которое связано с цитопротекторным эффектом, обусловленном ингибированием липидами митохондриальной проницаемости, нарушение которой является одним из звеньев апоптоза.

A. Mottram et al. (2011) показали, что свободные жирные кислоты уменьшали ингибирование бупивакаинового тока в натриевых каналах. Авторы предположили, что модуляция натриевых каналов в сердце может способствовать снижению токсичности бупивакаина. В эксперименте установлено, что инфузия липидов ослабляла реперфузионные повреждения ишемизированного миокарда, уменьшала митохондриальную проницаемость и апоптоз [16].

Таким образом, основными механизмами действия эмульсии липидов при СТМА является связывание анестетика (внутрисосудистый) с метаболическим (внутриклеточным) и мембранным (натриевым) каналами. Эти и некоторые другие механизмы схематично отражены на рис. 2.

Во время проведения в Финляндии форума Euroanesthesia-2010 Европейский совет по анестезиологии (European Board of Anesthesiology) в сотрудничестве с Европейским обществом

анестезиологии (European Society of Anesthesiology) приняли Хельсинкскую декларацию по безопасности пациентов в анестезиологии, которая впоследствии была одобрена Всемирной организацией здравоохранения (World Health Organization), Всемирной федерацией обществ анестезиологов (World Federation of Societies of Anesthesiologists) и Федерацией пациентов Европы (European Patients' Federation).

Хельсинкская декларация предполагает, что «все учреждения должны иметь протоколы и средства, необходимые в ситуации системной токсичности местных анестетиков...». На основе декларации в каждой стране разработаны свои протоколы липидной реанимации.

Отметим, что выбор конкретной липидной эмульсии (интралипид, липосин, липофундин, целепид и пр.) в качестве антидота существенного значения не имеет, поскольку нет доказанных преимуществ одних жировых эмульсий перед другими [18].

Ниже приводим протокол использования липидной эмульсии при остановке сердца в случае случайного внутрисосудистого введения местного анестетика [17].

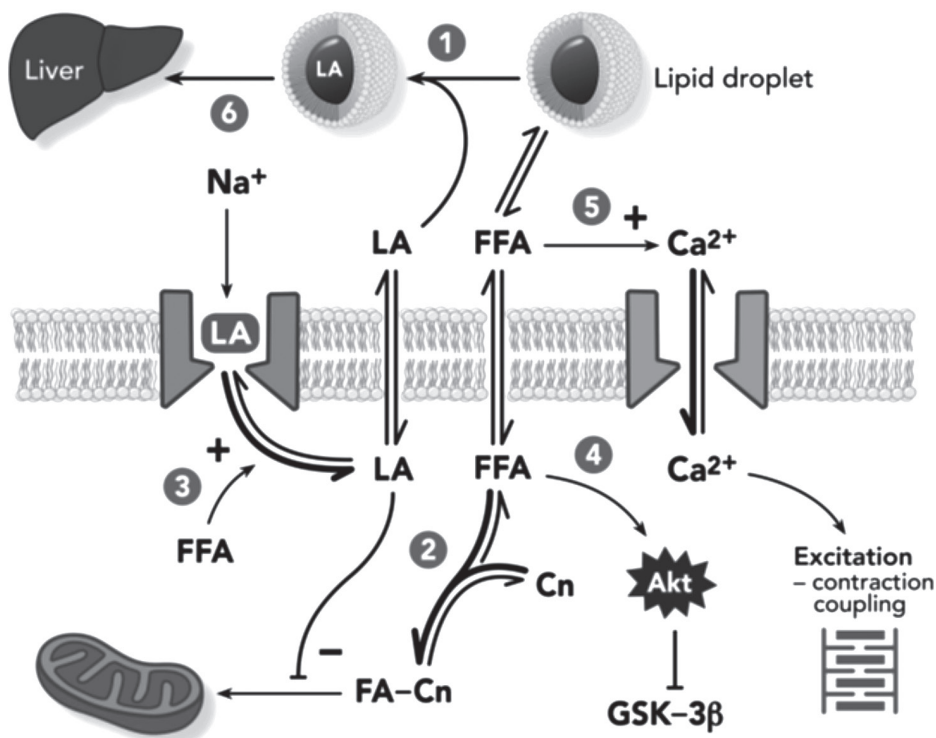


Рис. 2. Механизм действия липидов при системной токсичности местных анестетиков [17].

- 1) Связывание жировой эмульсии с местным анестетиком (липидный слив); 2) увеличение захвата жирных кислот митохондриями (метаболический эффект); 3) взаимодействие местных анестетиков с натриевыми каналами (мембранный эффект); 4) активация протеинкиназы B ведет к ингибированию гликогенсинтазы-3 (цитопротективный эффект); 5) способствование поступлению кальция через вольтаж-зависимые кальциевые каналы (инотропный эффект); 6) увеличение шунтирования (фармакокинетический эффект). Ca^{+2} – ионы кальция; Cn – карнитин; FA (ЖК) – жирные кислоты; Cn: жирные ацилкарнитин; FFA (СЖК) – свободные жирные кислоты; GSK-3 – гликоген-синтаза-киназа-3; LA (МА) – местный анестетик; Na^{+} – ион натрия

**Протокол интенсивной терапии
остановки кровообращения,
вызванной реакцией системной
токсичности местного анестетика**
(ошибочное внутрисосудистое введение
в сосудистое русло)

Протокол применяется как дополнение в случае неэффективности стандартных реанимационных мероприятий. В каждом отделении, где используется регионарная анестезия, следует иметь набор для липидной реанимации:

1. Жировая эмульсия 20% раствор – 500 мл (оптимально 1 л).
2. Два шприца объемом 50 мл.
3. Две внутривенных иглы 14–16 G.
4. Два периферических катетера 14–16 G.
5. Система для инфузии.
6. Копия протокола липидной реанимации.

Протокол липидной реанимации

На фоне проводимых реанимационных мероприятий (непрямой массаж сердца, ИВЛ и др.) после купирования судорожного синдрома:

1. Внутривенно болюсно в течение одной минуты вводится 20% раствор жировой эмульсии в дозе 1,5 мл/кг (100 мл для пациента массой тела 70 кг).
2. Затем продолжается внутривенная инфузия 20% раствора жировой эмульсии со скоростью 0,25 мл/кг × мин.

3. Продолжать реанимационные мероприятия, включая непрямой массаж сердца для обеспечения циркуляции жировой эмульсии в сосудистом русле.

4. Повторять болюсное введение 20% раствора жировой эмульсии в дозе до 3 мг/кг каждые 3–5 мин до полного восстановления сердечной деятельности.

5. Продолжать непрерывную внутривенную инфузию жировой эмульсии до полной стабилизации гемодинамики. В случае продолжающейся гипотензии увеличить скорость инфузии до 0,5 мл/кг/мин.

Максимальная рекомендуемая доза 20% раствора жировой эмульсии – 8 мл/кг.

Пример расчета дозы введения жировой эмульсии при массе тела больного 70 кг:

- наберите по 50 мл жировой эмульсии в каждый шприц и введите ее внутривенно (100 мл);
- инфузия жировой эмульсии в течение 15 мин;
- при отсутствии эффекта – дважды введите начальную дозу.

Таким образом, показана высокая эффективность внутривенного введения липидной эмульсии

при проявлениях токсического действия местных анестетиков, что значительно расширяет арсенал врача-анестезиолога-реаниматолога. Необходимы дальнейшие исследования с целью определения места липидных эмульсий как антидота в клинической анестезиологии и интенсивной терапии.

Литература

1. Корячкин В. А. Нейроаксиальные блокады — СПб: Издательство: ЭЛБИ-СПб, 2013; 544 с.
2. Kenepp N. B., Gutsche B. B. Inadvertent intravascular injections during lumbar epidural anesthesia. *Anesthesiology*. 1981 Feb; 54(2): 172–173.
3. Brown D. L., Ransom D. M., Hall J. A., Leicht C. H., Schroeder D. R., Offord K. P. Regional anesthesia and local anesthetic-induced systemic toxicity: seizure frequency and accompanying cardiovascular changes. *Anesth. Analg.* 1995 Aug; 81(2): 321–328.
4. Auroy Y., Narchi P., Messiah A., Litt L., Rouvier B., Samii K. Serious complications related to regional anesthesia: results of a prospective survey in France. *Anesthesiology*. 1997 Sep; 87(3): 479–486.
5. Finucane B. T., editor. Complications of Regional Anesthesia. 2nd Edn. New York: Springer; 2007 p.
6. Корячкин В. А., Эмануэль В. Л., Страшнов В. И. Диагностика в анестезиологии и интенсивной терапии. Спецлит. СПб, 2011; 414 с.
7. Di Gregorio G., Neal J. M., Rosenquist R. W., Weinberg G. L. Clinical presentation of local anesthetic systemic toxicity: a review of published cases, 1979 to 2009. *Reg. Anesth. Pain Med.* 2010 Mar-Apr; 35(2): 181–187.
8. Корячкин В. А., Страшнов В. И. Анестезия и интенсивная терапия. С.-Петербург. мед. изд-во. СПб, 2004; 465 с.
9. Neal J. M., Bernardis C. M., Butterworth J. F. 4th, et al. ASRA practice advisory on local anesthetic systemic toxicity. *Reg. Anesth. Pain Med.* 2010 Mar-Apr; 35(2): 152–161.
10. Rosenblatt M. A., Abel M., Fischer G. W., Itzkovich C. J., Eisenkraft J. Successful use of a 20% lipid emulsion to resuscitate a patient after a presumed bupivacaine-related cardiac arrest. *Anesthesiology*. 2006 Jul; 105(1): 217–218.
11. Litz R. J., Popp M., Stehr S. N., Koch T. Successful resuscitation of a patient with ropivacaine-induced asystole after axillary plexus block using lipid infusion. *Anaesthesia*. 2006 Aug; 61(8): 800–801.
12. Shah S., Gopalakrishnan S., Apuya J., Martin T. Use of Intralipid in an infant with impending cardiovascular collapse due to local anesthetic toxicity. *J Anesth.* 2009; 23: 439–441.
13. Jamaty C., Bailey B., Larocque A., Notebaert E., Sanogo K., Chauny J. M. Lipid emulsions in the treatment of acute poisoning: A systematic review of human and animal studies. *Clin Toxicol (Phila)*. 2010; 48: 1–27.
14. West P. L., McKeown N. J., Hendrickson R. G. Iatrogenic lipid emulsion overdose in a case of amlodipine poisoning. *Clin Toxicol (Phila)*. 2010; 48: 393–396.
15. Weinberg G. L., Ripper R., Murphy P., Edelman L. B., Hoffman W., Strichartz G., Feinstein D. L. Lipid infusion accelerates removal of bupivacaine and recovery from bupivacaine toxicity in the isolated rat heart. *Reg Anesth Pain Med.* 2006; 31: 296–303.
16. Rahman S., Li J., Bopassa J. C., Umar S., Iorga A. et al. Phosphorylation of GSK-3 mediates intralipid induced cardioprotection against ischemia/reperfusion injury. *Anesthesiology*. 2011; 115: 242–253.

17. Weinberg G. L. Lipid emulsion infusion: resuscitation for local anesthetic and other drug overdose. *Anesthesiology*. 2012 Jul; 117(1): 180–187.
18. Ruan W., French D., Wong A., Drasner K., Wu A. H. A mixed (long- and medium-chain) triglyceride lipid emulsion extracts local anesthetic from human serum in vitro more effectively than a long-chain emulsion. *Anesthesiology*. 2012 Feb; 116(2): 334–339.
19. Auroy Y., Benhamou D., Bagues L., Ecoffey C. et al. Major complications of regional anesthesia in France: The SOS Regional Anesthesia Hotline Service. *Anesthesiology*. 2002 Nov; 97(5): 1274–1280.
20. Marwick P. C., Levin A. I., Coetzee A. R. Recurrence of cardiotoxicity after lipid rescue from bupivacaine-induced cardiac arrest. *Anesth Analg*. 2009; 108: 1344–1346.
21. McCutchen T., Gerancher J. C. Early intralipid therapy may have prevented bupivacaine-associated cardiac arrest. *Reg Anesth Pain Med*. 2008; 33: 178–180.
22. Mottram A. R., Valdivia C. R., Makielski J. C. Fatty acids antagonize bupivacaine-induced I(Na) blockade. *Clinical toxicology*. 2011; 49: 729–733.
23. Partownavid P., Umar S., Li J., Rahman S., Eghbali M. Fatty-acid oxidation and calcium homeostasis are involved in the rescue of bupivacaine-induced cardiotoxicity by lipid emulsion in rats. *Crit Care Med*. 2012 Aug; 40(8): 2431–2437.
24. Weinberg G. L., VadeBoncouer T., Ramaraju G. A., Garcia-Amaro M. F., Cwik M. J. Pretreatment or resuscitation with a lipid infusion shifts the dose-response to bupivacaine-induced asystole in rats. *Anesthesiology*. 1998 Apr; 88(4): 1071–1075.
9. Neal J. M., Bernards C. M., Butterworth J. F. 4th, et al. ASRA practice advisory on local anesthetic systemic toxicity. *Reg. Anesth. Pain Med*. 2010 Mar-Apr; 35(2): 152–161.
10. Rosenblatt M. A., Abel M., Fischer G. W., Itzkovich C. J., Eisenkraft J. Successful use of a 20% lipid emulsion to resuscitate a patient after a presumed bupivacaine-related cardiac arrest. *Anesthesiology*. 2006 Jul; 105(1): 217–218.
11. Litz R. J., Popp M., Stehr S. N., Koch T. Successful resuscitation of a patient with ropivacaine-induced asystole after axillary plexus block using lipid infusion. *Anaesthesia*. 2006 Aug; 61(8): 800–801.
12. Shah S., Gopalakrishnan S., Apuya J., Martin T. Use of Intralipid in an infant with impending cardiovascular collapse due to local anesthetic toxicity. *J Anesth*. 2009; 23: 439–441.
13. Jamaty C., Bailey B., Larocque A., Notebaert E., Sanogo K., Chauny J. M. Lipid emulsions in the treatment of acute poisoning: A systematic review of human and animal studies. *Clin Toxicol (Phila)*. 2010; 48: 1–27.
14. West P. L., McKeown N. J., Hendrickson R. G. Iatrogenic lipid emulsion overdose in a case of amlodipine poisoning. *Clin Toxicol (Phila)*. 2010; 48: 393–396.
15. Weinberg G. L., Ripper R., Murphy P., Edelman L. B., Hoffman W., Strichartz G., Feinstein D. L. Lipid infusion accelerates removal of bupivacaine and recovery from bupivacaine toxicity in the isolated rat heart. *Reg Anesth Pain Med*. 2006; 31: 296–303.
16. Rahman S., Li J., Bopassa J. C., Umar S., Iorga A. et al. Phosphorylation of GSK-3 mediates intralipid induced cardioprotection against ischemia/reperfusion injury. *Anesthesiology*. 2011; 115: 242–253.
17. Weinberg G. L. Lipid emulsion infusion: resuscitation for local anesthetic and other drug overdose. *Anesthesiology*. 2012 Jul; 117(1): 180–187.
18. Ruan W., French D., Wong A., Drasner K., Wu A. H. A mixed (long- and medium-chain) triglyceride lipid emulsion extracts local anesthetic from human serum in vitro more effectively than a long-chain emulsion. *Anesthesiology*. 2012 Feb; 116(2): 334–339.
19. Auroy Y., Benhamou D., Bagues L., Ecoffey C. et al. Major complications of regional anesthesia in France: The SOS Regional Anesthesia Hotline Service. *Anesthesiology*. 2002 Nov; 97(5): 1274–1280.
20. Marwick P. C., Levin A. I., Coetzee A. R. Recurrence of cardiotoxicity after lipid rescue from bupivacaine-induced cardiac arrest. *Anesth Analg*. 2009; 108: 1344–1346.
21. McCutchen T., Gerancher J. C. Early intralipid therapy may have prevented bupivacaine-associated cardiac arrest. *Reg Anesth Pain Med*. 2008; 33: 178–180.
22. Mottram A. R., Valdivia C. R., Makielski J. C. Fatty acids antagonize bupivacaine-induced I(Na) blockade. *Clinical toxicology*. 2011; 49: 729–733.
23. Partownavid P., Umar S., Li J., Rahman S., Eghbali M. Fatty-acid oxidation and calcium homeostasis are involved in the rescue of bupivacaine-induced cardiotoxicity by lipid emulsion in rats. *Crit Care Med*. 2012 Aug; 40(8): 2431–2437.
24. Weinberg G. L., VadeBoncouer T., Ramaraju G. A., Garcia-Amaro M. F., Cwik M. J. Pretreatment or resuscitation with a lipid infusion shifts the dose-response to bupivacaine-induced asystole in rats. *Anesthesiology*. 1998 Apr; 88(4): 1071–1075.

References

1. Koryachkin V. A. Neuroaxial blocks. Saint-Petersburg: EL-BI-SPb; 2013. (In Russian)
2. Kenepp N. B., Gutsche B. B. Inadvertent intravascular injections during lumbar epidural anesthesia. *Anesthesiology*. 1981 Feb; 54(2): 172–173.
3. Brown D. L., Ransom D. M., Hall J. A., Leicht C. H., Schroeder D. R., Offord K. P. Regional anesthesia and local anesthetic-induced systemic toxicity: seizure frequency and accompanying cardiovascular changes. *Anesth. Analg*. 1995 Aug; 81(2): 321–328.
4. Auroy Y., Narchi P., Messiah A., Litt L., Rouvier B., Samii K. Serious complications related to regional anesthesia: results of a prospective survey in France. *Anesthesiology*. 1997 Sep; 87(3): 479–486.
5. Finucane B. T., editor. *Complications of Regional Anesthesia*. 2nd Edn. New York: Springer; 2007 p.
6. Koryachkin V.A., Emanuel V.L., Strashnov V.I. *Diagnostics in anesthesiology and intensive therapy*. Saint Petersburg: Spetslit; 2011. (In Russian)
7. Di Gregorio G., Neal J. M., Rosenquist R. W., Weinberg G. L. Clinical presentation of local anesthetic systemic toxicity: a review of published cases, 1979 to 2009. *Reg. Anesth. Pain Med*. 2010 Mar-Apr; 35(2): 181–187.
8. Koryachkin V. A., Strashnov V. I. *Anesthesia and Intensive Therapy*. Saint Petersburg: Saint Petersburg medical publisher; 2004. (In Russian)