

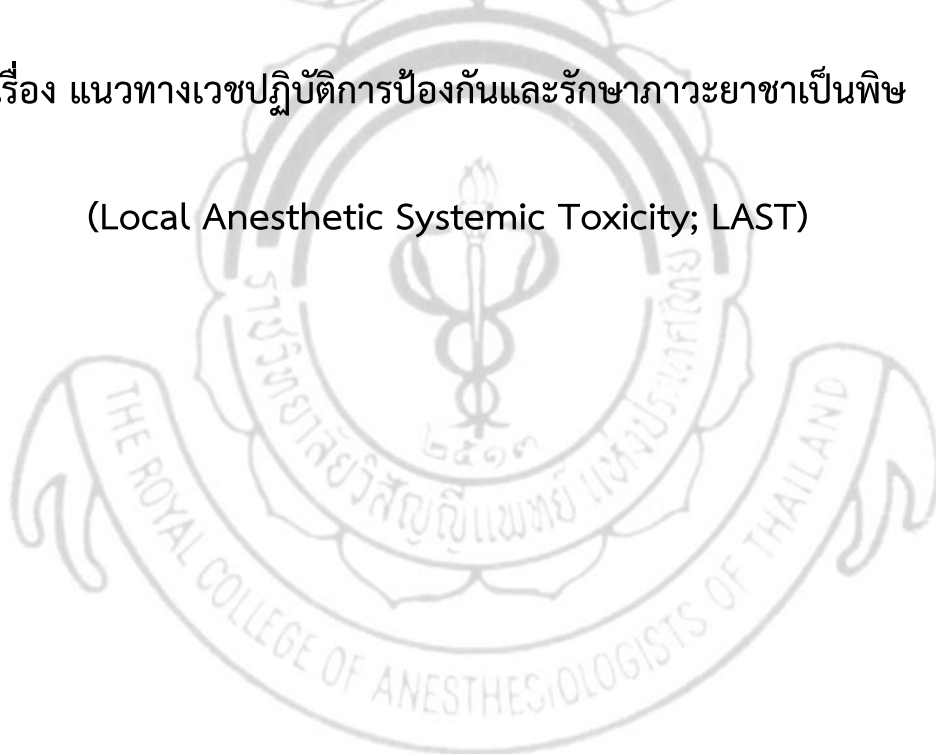


ประกาศราชวิทยาลัยวิสัญญีแพทย์แห่งประเทศไทย

ฉบับที่ /2567

เรื่อง แนวทางเวชปฏิบัติการป้องกันและรักษาภาวะยาชาเป็นพิษ

(Local Anesthetic Systemic Toxicity; LAST)



จัดทำโดย: คณะกรรมการชมรมระดับความรู้สึกละเอียดส่วนแห่งประเทศไทย (ThaiSRA) ชุดที่ 5

1. ผศ.นพ. สุตสยาม	มานวงศ์	ม.ธรรมศาสตร์	ประธานชมรมฯ
2. รศ.พญ. วไลยา	อานันทศุภกุล	รพ.รามธิบดี ม.มหิดล	รองประธานชมรมฯ
3. ผศ.นพ. จตุพร	ภักภิรมย์	ม.สงขลานครินทร์	เลขานุการ
4. รศ.พญ. ภาวิณี	ปางทิพย์อำไพ	ศิริราชพยาบาล ม.มหิดล	ประธานวิชาการ
5. ผศ.พญ. อลิสา	เสียงลือลือ	ม.ธรรมศาสตร์	เหรัญญิก
6. รศ.ดร.พญ. ปรารค์มาลี	ลือชาศรี	ม.เชียงใหม่	นายทะเบียน
7. รศ.พญ. อัมจิต	วิทยาไพโรจน์	ม.ขอนแก่น	ประชาสัมพันธ์/กรรมการ ประสานงานภาค ตะวันออกเฉียงเหนือ
8. รศ.พญ. สุวิมล	ต่างวิวัฒน์	ศิริราชพยาบาล ม.มหิดล	กรรมการกลาง
9. อ.พญ. พรรณิกา	วรพล	จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย	กรรมการกลาง
10. ผศ.นพ. ธีรวัฒน์	ชลชีวะ	รพ.รามธิบดี ม.มหิดล	กรรมการกลาง
11. รศ.(พิเศษ) พญ. วิรินารี	คำพิทักษ์	จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย	กรรมการกลาง
12. พ.อ.นพ. ธีรวัฒน์	ภูจิณญาณ	วิทยาลัยแพทยศาสตร์พระมงกุฎเกล้า	กรรมการกลาง
13. พญ. ธนาภรณ์	มะแมทอง	รพ.ราชวิถี	กรรมการกลาง
14. ผศ.ร.อ.นพ. ปฐม	หัตถ์ละเมียร	ศิริราชพยาบาล ม.มหิดล	กรรมการประสานงาน ภาคกลาง
15. ผศ.พญ. สรต์วดี	หล่อสมฤดี	ม.เชียงใหม่	กรรมการประสานงาน ภาคเหนือ
16. อ.นพ. ปณณวิชัย	เบญจลย์มาศ	ม.สงขลานครินทร์	กรรมการประสานงาน ภาคใต้
17. อ.พญ. ศิริกาญจน์	ศิริพฤกษ์พงศ์	ม.สงขลานครินทร์	อนุกรรมการ
18. ผศ.นพ. ชูศักดิ์	ตันประสิทธิ์	รพ.รามธิบดี ม.มหิดล	อนุกรรมการ
19. อ.นพ. พัฒนพล	เอ็งสุโสภณ	จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย	อนุกรรมการ

“แนวทางเวชปฏิบัตินี้ไม่ใช่ข้อบังคับ ผู้ใช้สามารถปรับเปลี่ยนได้ตามความเหมาะสม ขึ้นอยู่กับสภาพแวดล้อม ความพร้อมของบุคลากร เครื่องมือและความสามารถในการส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการของสถานพยาบาลแต่ละแห่ง”

บทนำ

ภาวะยาชาเป็นพิษ (Local anesthetic systemic toxicity) เป็นภาวะวิกฤตที่เกิดขึ้นระหว่าง หรือหลังจากให้ยาชา ซึ่งอาการมีตั้งแต่เล็กน้อยจนถึงขั้นรุนแรงถึงแก่ชีวิตได้ในเวลาอันรวดเร็ว ราชวิทยาลัยวิสัญญีแพทย์แห่งประเทศไทยตระหนักถึงความจำเป็นที่จะต้องมีแนวทางเวชปฏิบัติ เพื่อให้สามารถป้องกัน รวมถึงให้การรักษาเป็นไปอย่างทันท่วงที ถูกต้องเหมาะสม และมีภาวะแทรกซ้อนเกิดตามมาน้อยที่สุด

คำจำกัดความ

ภาวะยาชาเป็นพิษ (Local Anesthetic Systemic Toxicity; LAST) หมายถึง การเกิดอาการ หรืออาการแสดงที่ผิดปกติของระบบประสาท (CNS toxicity) และ/หรือระบบหัวใจและหลอดเลือด (CVS toxicity) หลังจากได้รับยาชาเข้าไปในร่างกาย

วัตถุประสงค์

1. เพื่อให้ผู้ป่วยที่มารับการระงับความรู้สึกเฉพาะส่วนมีความปลอดภัยและไม่เกิดภาวะแทรกซ้อนจากภาวะยาชาเป็นพิษ
2. เพื่อเป็นแนวทางปฏิบัติในการป้องกันและรักษาภาวะยาชาเป็นพิษสำหรับวิสัญญีแพทย์ แพทย์สาขาอื่นๆ วิสัญญีพยาบาลและบุคลากรทางการแพทย์ที่เกี่ยวข้องทั่วประเทศไทยให้เป็นไปในแนวทางเดียวกัน

ขอบข่าย

แนวทางพัฒนาการป้องกันและรักษาภาวะยาชาเป็นพิษ จัดทำขึ้นสำหรับวิสัญญีแพทย์ แพทย์สาขาอื่นๆ วิสัญญีพยาบาล รวมทั้งบุคลากรทางการแพทย์ที่เกี่ยวข้องในด้านการปฏิบัติรักษาและการดูแลเฝ้าระวังผู้ป่วยในระหว่างและหลังการได้รับยาชา ทั้งนี้การปฏิบัติตามแนวทางนี้อาจมีข้อจำกัดในแต่ละสถานพยาบาล บุคลากรทางการแพทย์ควรให้การรักษาเบื้องต้นเท่าที่สามารถทำได้ รวมทั้งขอความร่วมมือจากผู้เกี่ยวข้องเพื่อการรักษาที่เหมาะสมต่อไป แนวทางพัฒนาฯ นี้จะถูกแก้ไขปรับปรุงเมื่อมีการศึกษายืนยันการรักษาที่แตกต่างต่อไปในอนาคต

1. **สถานที่** สถานที่ที่มีการใช้ยาชาในการระงับความรู้สึกเฉพาะส่วน ทั้งการฉีดยาชาเฉพาะที่ การระงับความรู้สึกเฉพาะส่วน หรือ การระงับความรู้สึกทางช่องเหนือไขสันหลัง
2. **ผู้รับบริการ** ผู้ป่วยที่ได้รับยาชาในการระงับความรู้สึกเฉพาะส่วน ทั้งการฉีดยาชาเฉพาะที่ การระงับความรู้สึกเฉพาะส่วน หรือการระงับความรู้สึกทางช่องเหนือไขสันหลัง

3.บุคลากร วิชาญญีแพทย์ แพทย์สาขาอื่นๆ วิชาญญีพยาบาล รวมทั้งบุคลากรทางการแพทย์ที่เกี่ยวข้องในการระงับความรู้สึกเฉพาะส่วน ทั้งการฉีดยาเฉพาะที่ การระงับความรู้สึกเฉพาะส่วน หรือการระงับความรู้สึกทางช่องเหนือไขสันหลัง

4.อุปกรณ์และเครื่องมือ

- 4.1 อุปกรณ์ช่วยการหายใจ ได้แก่ ท่อทางเดินหายใจ self-inflating bag ออกซิเจน
- 4.2 อุปกรณ์ช่วยชีวิต advanced cardiac life support
- 4.3 ยาที่ใช้ในการช่วยชีวิต advanced cardiac life support ได้แก่ adrenaline, atropine, amiodarone, benzodiazepine เมื่อเกิดภาวะชัก
- 4.4 เตรียม 20% intralipid emulsion อย่างน้อย 500 มิลลิลิตร ให้พร้อมใช้ ในขณะที่ทำการระงับความรู้สึกเฉพาะส่วน

แนวทางปฏิบัติเมื่อสงสัยภาวะยาชาเป็นพิษ

เมื่อมีอาการหรืออาการแสดงที่สงสัยว่าเกิดจากภาวะยาชาเป็นพิษ

1. หยุดให้ยาชาทันที
2. ขอความช่วยเหลือ
3. ดูแลทางเดินหายใจให้โล่งและให้ 100% ออกซิเจน เพื่อป้องกันภาวะขาดออกซิเจน (hypoxia) และภาวะเลือดเป็นกรด (acidosis) ซึ่งจะทำให้ภาวะยาชาเป็นพิษรุนแรงขึ้น หลีกเลี่ยงภาวะ hypoventilation/hyperventilation ทำการใส่ท่อทางเดินหายใจเมื่อจำเป็น
4. รักษาและควบคุมอาการชักด้วย benzodiazepine, propofol หรือ thiopental ขนาดต่ำ ไม่ควรใช้ propofol ขนาดสูงซึ่งมีฤทธิ์กดระบบหัวใจและหลอดเลือด หากอาการชักไม่ดีขึ้น ให้ succinylcholine หรือยาคลายกล้ามเนื้อ (neuromuscular blocking agent) อื่นขนาดต่ำ เพื่อลดภาวะขาดออกซิเจน (hypoxia) และภาวะเลือดเป็นกรด (acidosis)
5. รักษาภาวะความดันโลหิตต่ำและหัวใจเต้นช้า ถ้าเกิดภาวะหัวใจหยุดเต้น ให้ปฏิบัติตามแนวทาง Advanced Cardiac Life Support (ACLS) อย่างมีประสิทธิภาพ
 - ถ้าจำเป็นต้องใช้ epinephrine ลดขนาด epinephrine เหลือน้อยกว่า 1 ไมโครกรัม/กิโลกรัม
 - ไม่แนะนำให้ใช้ vasopressin

- หลีกเลี่ยงยากกลุ่ม calcium channel blocker และ beta-blocker
- การรักษา ventricular arrhythmia ให้รักษาด้วย amiodarone ห้ามใช้ยาชา lidocaine ในการรักษา

6. 20% lipid emulsion

- พิจารณาให้เร็วที่สุดเมื่อมีอาการและอาการแสดงทางระบบประสาท และ/หรือ ระบบหัวใจและหลอดเลือด
- ขนาดยา (น้ำหนักของผู้ป่วยคำนวณจาก ideal body weight)

20% lipid emulsion	
น้ำหนักมากกว่า 70 กิโลกรัม	น้ำหนักน้อยกว่า 70 กิโลกรัม
100 มล. ฉีดทางหลอดเลือดดำ อย่างน้อย 2-3 นาที ตามด้วย 200-250 มล. ให้ต่อเนื่องทางหลอดเลือดดำ นานกว่า 15-20 นาที	1.5 มล./กก. ฉีดทางหลอดเลือดดำ อย่างน้อย 2-3 นาที ตามด้วย 0.25 มล./กก./นาที่ (น้ำหนักคำนวณจาก ideal body weight)
ให้ lipid emulsion ต่ออย่างน้อย 15 นาทีหลังจากผู้ป่วยอาการคงที่ ถ้ายังไม่ดีขึ้น ให้ bolus ซ้ำ และเพิ่มอัตราหยดต่อเนื่องเป็น 0.5 มล./กก./นาที่ ขนาดยาสูงสุดไม่ควรเกิน 12 มล./กก. ในการให้ยาครั้งแรก (initial dosing)	

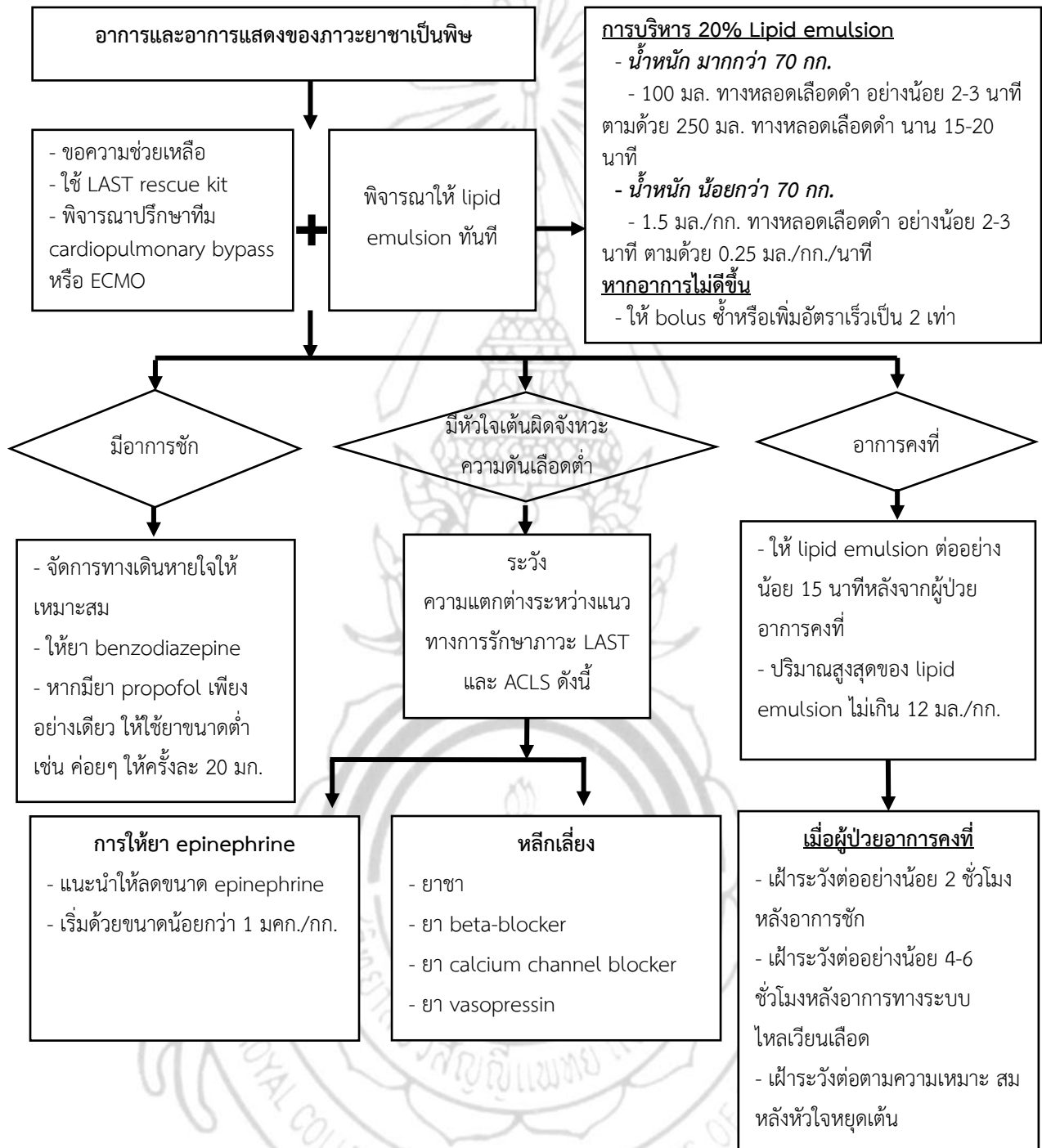
ดัดแปลงจาก Neal JM, Woodward CM, Harrison TK. The American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine Checklist for Managing Local Anesthetic Systemic Toxicity: 2017 Version. Reg Anesth Pain Med. 2018 Feb;43(2):150-3.

- เฝ้าระวังภาวะเกล็ดเลือดต่ำ เม็ดเลือดขาวต่ำ fat overloading syndrome ดีซ่าน ค่าเอนไซม์ตับเพิ่มสูงขึ้น ตับและม้ามโต ตับอ่อนอักเสบ

- ติดตามระดับ amylase และ lipase

7. ไม่แนะนำการใช้ propofol เพื่อทดแทน lipid emulsion
8. ถ้าอาการผู้ป่วยยังไม่ดีขึ้นหลังให้การรักษาด้วย lipid emulsion และ vasopressor พิจารณาใช้ cardiopulmonary bypass หรือ extracorporeal membrane oxygenation (ECMO)
9. ติดตามเฝ้าระวังสัญญาณชีพต่อไปอย่างน้อย 2 ชั่วโมงหลังจากมีการเปลี่ยนแปลงทางระบบประสาท หรืออย่างน้อย 4-6 ชั่วโมงหลังจากมีการเปลี่ยนแปลงของระบบหัวใจและหลอดเลือด

แผนผังแนวทางการรักษาภาวะยาชาเป็นพิษ



ดัดแปลงจาก Neal JM, Neal EJ, Weinberg GL. American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine Local Anesthetic Systemic Toxicity checklist: 2020 version. Reg Anesth Pain Med. 2021 Jan;46(1):81-82.

ภาคผนวก

รายละเอียด

กลไกภาวะยาชาเป็นพิษต่อระบบหัวใจและหลอดเลือด

พยาธิสภาพของภาวะยาชาเป็นพิษต่อกล้ามเนื้อหัวใจเกิดจากยาชาขัดขวางการทำงานของ sodium channel ป้องกันการเกิด depolarization ขัดขวาง repolarization ผ่านทาง potassium channel และขัดขวาง sarcoplasmic reticulum voltage-dependent calcium channel ทำให้ระดับแคลเซียมในเซลล์ไม่เพียงพอต่อขบวนการ excitation-contraction coupling ทำให้การทำงานของ mitochondria ผิดปกติจากการยับยั้งการสร้าง ATP

นอกจากนี้ยาชายังมีผลทางอ้อมผ่านการยับยั้งระบบประสาทอัตโนมัติทั้งซิมพาเทติกและ พาราซิมพาเทติก ทำให้หลอดเลือดขยาย และยับยั้ง baroreceptor reflex

การวินิจฉัยภาวะยาชาเป็นพิษ ความรุนแรงของอาการและอาการแสดงขึ้นกับระดับของยาชาในเลือด อาการแบ่งเป็น 2 ระบบ คือ

1. อาการและอาการแสดงทางระบบประสาท อาการไม่จำเพาะ ได้แก่ ชารอบปาก ลิ้นชา เห็นภาพซ้อน มีเสียงในหู เวียนศีรษะ อาการและอาการแสดงจำเพาะเริ่มจากระบบประสาทส่วนกลางถูกกระตุ้น (CNS excitation) ได้แก่ กระสับกระส่าย สับสน กล้ามเนื้อกระตุกและชัก ตามด้วยอาการและอาการแสดงของระบบประสาทส่วนกลางถูกกด (CNS depression) ได้แก่ ง่วงซึม หมดสติและหยุดหายใจ ซึ่งความรุนแรงของอาการและอาการแสดงขึ้นกับระดับของยาชาในเลือด

2. อาการและอาการแสดงทางระบบหัวใจและหลอดเลือด มักเกิดตามหลังอาการและอาการแสดงทางระบบประสาท ได้แก่ ความดันเลือดสูง หัวใจเต้นเร็ว และหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิด ventricular arrhythmia ตามด้วยความดันเลือดต่ำ หัวใจเต้นช้า หัวใจเต้นผิดจังหวะ หรือภาวะหัวใจหยุดเต้น

อาการและอาการแสดงของภาวะยาชาเป็นพิษ สามารถพบได้ทั้งอาการทางระบบประสาทและระบบหัวใจและหลอดเลือดร่วมกัน หรือ มีแต่อาการและอาการแสดงทางระบบประสาทหรือระบบหัวใจและหลอดเลือดอย่างเดียวอย่างหนึ่งเท่านั้น ถ้ามีอาการและอาการแสดงอย่างใดอย่างหนึ่งดังกล่าวข้างต้นควรนึกถึงภาวะยาชาเป็นพิษได้เสมอ

การรักษาภาวะยาชาเป็นพิษโดย Intravascular lipid emulsion (ILE)

ปัจจุบัน เชื่อว่าการให้ intravascular lipid emulsion (ILE) สามารถแก้ฤทธิ์พิษต่อระบบหัวใจและหลอดเลือดจากยาชาได้จากทฤษฎี

1. **Shuttling effects** ขณะนี้ยังไม่ทราบกลไกที่แท้จริงของการที่ lipid droplets จับกับยาชา แต่อย่างไรก็ตาม ILE สามารถดึงยาชาออกมาจากอวัยวะที่มีอัตราเลือดไปเลี้ยงมาก (high blood flow organs) เช่น หัวใจ สมอง และ redistribute ไปยังอวัยวะที่เก็บหรือ ทำลายยาชา ได้แก่ กล้ามเนื้อ และตับ ตามลำดับ
2. **Cardiotonic effects** โดย ILE เป็นแหล่งพลังงานโดยตรงของกล้ามเนื้อหัวใจ มีฤทธิ์ต่อต้านกลไกของยาชาที่มีผลต่อการลำเลียงกรดไขมัน เพิ่มการทำงานของ mitochondria respiration ในหัวใจ เพิ่มการสร้าง ATP จึงเพิ่ม cardiac output เพิ่ม triglyceride ที่ cardiac calcium channel ทำให้ความเข้มข้นของแคลเซียมมากขึ้น ส่งผลเพิ่มการทำงานของหัวใจ (contractility)
3. **Postconditioning effect** โดย ILE ป้องกันการบาดเจ็บของหัวใจจากกลไกของ cardiac ischemic-reperfusion injury

ห้ามใช้ ILE ในผู้ป่วยที่มีภาวะ

1. Fat metabolism disorder
2. แพ้ไข่ แพ้ถั่วเหลือง

ระมัดระวังการใช้ ILE ในผู้ป่วยที่มีภาวะ

1. กล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด (Acute myocardial infarction)
2. โลหิตจาง
3. โรคตับรุนแรง
4. การแข็งตัวของเลือดผิดปกติ (Coagulopathy)
5. โรคปอด
6. ผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่อการเกิด fat embolism

อาการไม่พึงประสงค์จาก ILE ที่พบบ่อยคือ การปนเปื้อนและระคายเคืองที่ตำแหน่งให้ ILE

- *อาการระยะแรก* ได้แก่ อาการแพ้ ปวดศีรษะ ง่วง เวียนศีรษะ เหงื่อออกมาก หายใจลำบาก คลื่นไส้ อาเจียน อุนหภูมิสูง และเลือดแข็งตัวมากผิดปกติ

- อาการระยะหลัง ได้แก่ เกล็ดเลือดต่ำ เม็ดเลือดขาวต่ำ fat overloading syndrome ดีซ่าน เอนไซม์ตับเพิ่มขึ้น ตับและม้ามโต ตับอ่อนอักเสบ

อาการที่อาจสัมพันธ์กับขนาดและอัตราเร็วในการให้ ILE ได้แก่ pulmonary embolism, fat embolism และ pulmonary vasoconstriction

ข้อแนะนำสำหรับการป้องกันภาวะยาชาเป็นพิษ

ไม่มีเครื่องมือ อุปกรณ์ หรือวิธีการใดเพียงอย่างเดียวที่จะสามารถป้องกันการเกิดยาชาเป็นพิษได้แน่นอน ผู้ทำหัตถการจึงจำเป็นต้องทำหัตถการการระงับความรู้สึกเฉพาะส่วนอย่างระมัดระวัง และเฝ้าระวังหลังการทำหัตถการ โดยมีข้อแนะนำดังต่อไปนี้

1. ควรใช้ขนาดยาให้น้อยที่สุดเท่าที่ทำได้
2. กรณีเทคนิคการฉีดยาการระงับความรู้สึกเฉพาะส่วน ทุกครั้งที่ฉีดยาชาให้ดูดยาชากลับ (aspirate) ผ่านทางเข็มหรือสายให้ยาชา (catheter) ก่อนฉีดยาชาทุกครั้ง และแบ่งฉีดยาชาครั้งละ 3-5 มิลลิลิตร หยดรอเพื่อป้องกันการฉีดยาชาเข้าหลอดเลือด ครั้งละ 15-30 วินาที การใช้เทคนิคต่างๆ ในการฉีดยาชาที่ตำแหน่งเดียว เช่น การใช้ตำแหน่งกายวิภาค การใช้ paresthesia การใช้ nerve stimulator ระยะเวลาระหว่างการพักหยุดฉีดยา ควรครอบคลุมเวลา 1 circulation time (ประมาณ 30-45 วินาที) ซึ่งหากเป็นการฉีดยาที่ระยะกึ่งท่อนล่าง ระยะหยุดฉีดยาจะนานขึ้นกว่านี้
3. กรณีที่ใช้ยาชาปริมาณมาก ให้พิจารณาใช้ร่วมกับ epinephrine เพื่อทดสอบการฉีดยาชาเข้าหลอดเลือด โดยในผู้ใหญ่ขนาด epinephrine 10-15 ไมโครกรัม จะทำให้ชีพจรเต้นเร็วขึ้น 10 ครั้ง/นาที หรือความดันเลือด systolic เพิ่มขึ้น 15 มิลลิเมตรปรอท ซึ่งอาจไม่พบอาการแสดงเหล่านี้กรณีผู้ป่วยได้รับ beta-blocker ผู้ป่วยเจ็บครรภ์คลอด ผู้ป่วยสูงอายุ ทารกแรกเกิดหรือคลอดก่อนกำหนด ผู้ป่วยได้รับการระงับความรู้สึกแบบทั่วไป หรือระงับความรู้สึกเฉพาะส่วนร่วมด้วย สำหรับผู้ป่วยเด็ก ขนาด epinephrine 0.5 ไมโครกรัม/กิโลกรัม จะพบความดันเลือด systolic เพิ่มขึ้น 15 มิลลิเมตรปรอท
4. เทคนิคการฉีดยาการระงับความรู้สึกเฉพาะส่วนโดยใช้เครื่องอัลตราซาวด์ ช่วยลดการฉีดยาชาเข้าหลอดเลือด
5. การระงับประสาท (sedation) หรือการระงับความรู้สึกแบบทั่วไปร่วมด้วยขณะให้ยาชาอาจลดความเสี่ยงของการชักแต่อาจบดบังอาการต่างๆ ของภาวะยาชาเป็นพิษได้
6. เฝ้าระวังติดตามสัญญาณชีพ อาการและอาการแสดงของภาวะยาชาเป็นพิษ เนื่องจากภาวะยาชาเป็นพิษโดยส่วนมากสามารถพบได้ทันทีจนถึง 30 นาทีหลังฉีดยาชาเสร็จสิ้น

7. ควรเฝ้าระวังเป็นพิเศษในผู้ป่วยที่มีโรคทางระบบหัวใจ ระบบหายใจ โรคตับ ผู้ป่วยสูงอายุ และเด็กอายุต่ำกว่า 6 เดือน

เอกสารอ้างอิง

1. Neal JM, Bernards CM, Butterworth JF 4th, Di Gregorio G, Drasner K, Hejtmanek MR et al. ASRA Practice advisory on local anesthetic systemic toxicity. Reg Anesth Pain Med 2010; 35(2): 152-61.
2. Neal JM, Mulroy MF, Weinberg GL. American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine checklist for managing local anesthetic systemic toxicity: 2012 version. Reg Anesth Pain Med 2012; 37(1): 16-8.
3. Neal JM, Woodward CM, Harrison TK. The American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine Checklist for Managing Local Anesthetic Systemic Toxicity: 2017 Version. Reg Anesth Pain Med. 2018 Feb;43(2):150-3.
4. Neal JM, Neal EJ, Weinberg GL. American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine Local Anesthetic Systemic Toxicity checklist: 2020 version. Reg Anesth Pain Med. 2021 Jan;46(1):81-82.
5. Clarkson CW, Hondeghem LM. Mechanism for bupivacaine depression of cardiac conduction: Fast block of sodium channels during the action potential with slow recovery from block during diastole. Anesthesiology 1985;62(4):396-405.
6. Butterworth JF. Models and mechanisms of local anesthetic cardiac toxicity: A review. Reg Anesth Pain Med 2010; 35(2): 167–176.
7. Mio Y, Fukuda N, Kusakari Y, Amaki Y, Tanifuji Y, Kurihara S. Comparative effects of bupivacaine and ropivacaine on intracellular calcium transients and tension in ferret ventricular muscle. Anesthesiology 2004; 101(4): 888–894.
8. Nouette-Gaulain K, Jose C, Capdevila X, Rossignol R. From analgesia to myopathy: When local anesthetics impair the mitochondrion. Int J Biochem Cell Biol 2011; 43(1): 14–9.
9. Royse CF, Royse AG. The myocardial and vascular effects of bupivacaine, levobupivacaine, and ropivacaine using pressure volume loops. Anesth and Analg 2005; 101(3): 679–87.

10. Chang KS, Morrow DR, Kuzume K, Andresen MC. Bupivacaine inhibits baroreflex control of heart rate in conscious rats. *Anesthesiology* 2000; 92(1): 197–207.
11. Ciechanowicz S, Patil V. Lipid emulsion for local anesthetic systemic toxicity. *Anesthesiol Res Pract.* 2012;2012:131784. doi: 10.1155/2012/131784. Epub 2011 Sep 29. PMID: 21969824; PMCID: PMC3182561.
12. Zausig YA, Graf BM, Zink W. Is it “lipid sink,” hemodilution, or both?. *Crit Care Med* 2009; 37(10): 2863.
13. Weinberg GL, Di Gregorio G, Ripper R, Kelly K, Massad M, Edelman L et al. Resuscitation with lipid versus epinephrine in a rat model of bupivacaine overdose. *Anesthesiology* 2008; 108(5): 907–13.
14. Weinberg GL, Ripper R, Murphy P, Edelman LB, Hoffman W, Strichartz G et al. Lipid infusion accelerates removal of bupivacaine and recovery from bupivacaine toxicity in the isolated rat heart. *Reg Anesth Pain Med* 2006; 31(4): 296–303.
15. Silveira L, Hirabara SM, Alberici LC, Lambertucci RH, Peres CM, Takahashi HK et al. Effect of lipid infusion on metabolism and force of rat skeletal muscles during intense contractions. *Cell Physiol Biochem* 2007; 20(1–4): 213–26.
16. Coat M, PennecJP, Guillouet M, Arvieux CC, Gueret G. Haemodynamic effects of intralipid after local anaesthetics intoxication may be due to a direct effect of fatty acids on myocardial voltage-dependent calcium channels. *AnnFr Anesth Reanim* 2010; 29(9): 661.
17. Felice K, Schumann H. Intravenous lipid emulsion for local anesthetic toxicity: A review of the literature. *J Med Toxicol* 2008; 4(3): 184–91.