



# Prepoznavanje sistemske toksičnosti lokalnih anestetika i postupci liječenja

## Recognition and management of systemic toxicity of local anesthetics

Josipa Glavaš Tahtler<sup>1,2</sup> , Ana Cicvarić<sup>1,2</sup>, Tea Vukoja Vukušić<sup>1</sup>, Slavica Kvolik<sup>1,2</sup>, Tomislav Ištvančić<sup>3</sup>, Damir Flam<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Klinika za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje, Klinički bolnički centar Osijek

<sup>2</sup> Medicinski fakultet Osijek, Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku

<sup>3</sup> Zavod za vaskularnu kirurgiju, Klinički bolnički centar Osijek

### Deskriptori

LOKALNI ANESTETICI; LEVOBUPIVAKAIN; LIDOKAIN;  
KARDIOTOKSIČNOST; LIPIDNA EMULZIJA

### Descriptors

LOCAL ANESTHETICS; LEVOBUPIVACAINE; LIDOCAINE;  
CARDIAC TOXICITY; LIPID EMULSION

**SAŽETAK.** Simptomi sistemske toksičnosti lokalnih anestetika (LA) mogu oponašati druga klinička stanja. Ponekad ih je teško razlikovati od epileptičkih napada, hipovolemije ili srčanih bolesti. U ovom članku prikazujemo dvije bolesnice koje su razvile simptome kardiotoksičnosti nakon primjene lokalnih anestetika. Kod prve, vaskularne pacijentice, nakon epiduralne anestezije levobupivakainom došlo je do duboke hipotenzije koja je oponašala anafilaktičku reakciju, ali nije bilo nikakvog odgovora na bolusu primjenu adrenalina. Kod druge pacijentice, liječene na Zavodu za intenzivnu medicinu, došlo je do srčanog zastoja nakon intravenske injekcije lidokaina, koji je bio primijenjen za liječenje aritmije. U oba slučaja intravenska primjena lipidne emulzije pomogla je brzom oporavku pacijenata. Dobar odgovor na primjenjenu lipidnu emulziju pridonio je razlikovanju kardiotoksičnosti od alergijske reakcije i srčane dekompenzacije. Usprkos mogućim komplikacijama terapije lipidnom emulzijom, istu treba rano primijeniti kod pojave kardiotoksičnosti LA u operacijskoj dvorani i u Jedinici intenzivnog liječenja. Primjereni hemodinamski monitoring može pomoći u njihovom ranom prepoznavanju i ocjeni uspješnosti primijenjene terapije.

**SUMMARY.** Systemic toxicity of local anesthetics (LA) may mimic other comorbid conditions. It may be difficult to differentiate from seizures, hypovolaemia, or heart disease. We present two patients who developed severe cardiotoxicity after LA injection. The first was a vascular patient who had severe hypotension after epidural levobupivacaine mimicking an anaphylactic reaction, which did not respond to repeated epinephrine injections. Another patient experienced cardiac arrest after intravenous lidocaine during arrhythmia treatment in the intensive care unit (ICU). In both cases, the lipid emulsion had a beneficial effect in the treatment of refractory hypotension after LA. The lipid emulsion helped to distinguish cardiotoxicity from an allergic reaction and cardiac decompensation. Despite the possible complications of intralipid therapy, it should be considered early in the treatment of systemic cardiotoxicity of local anesthetics, both in surgical theater and intensive care. Appropriate hemodynamic monitoring can also help in the early detection of cardiotoxic effects of local anesthetic and the evaluation of applied therapies.

Svi lokalni anestetici (LA) mogu dovesti do sistemske toksičnosti lokalnog anestetika (LAST) s teškim neurološkim i kardiotoksičnim učincima. Učestalost sistemske toksičnosti lokalnih anestetika nakon regionalne anestezije je 1–2 događaja na 1000 perifernih živčanih blokova (1). U 53% slučajeva sistemske toksičnosti lokalnih anestetika, prvi su se simptomi javili za manje od 10 minuta nakon primjene lokalnog anestetika, a u 19% slučajeva između 11 i 60 minuta nakon primjene lokalnog anestetika (2). Najizraženije promjene u EKG-u i hemodinamskim parametrima bile

su povezane s bupivakainom, a zatim sa ropivakainom, levobupivakainom i lidokainom (3). Iako se levobupivakain i lidokain smatraju manje kardiotoksičnim, njihova primjena također može dovesti do ozbiljnog hemodinamskog poremećaja.

Levobupivakain je amino-amidni lokalni anestetik koji ima nisku kardiovaskularnu i neurološku toksičnost (4,5). Najčešće nuspojave nakon primjene levobupivakaina, neovisno o mjestu primjene, su hipotenzija (20%), postoperativna bol (18%), povraćanje (14%), mučnina (12%), svrbež (9%), bol u leđima

A publication of this paper was approved by the Ethical committee of Osijek University Hospital no.R2:20860-4/2016.

All authors declare that they have no conflicts of interest.

### Adresa za dopisivanje:

Josipa Glavaš Tahtler, dr. med., <https://orcid.org/0000-0003-0030-1615>  
Klinika za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje,  
Klinički bolnički centar Osijek, J. Huttlera 4, 31000 Osijek;  
e-pošta: [glavasjosipa@yahoo.com](mailto:glavasjosipa@yahoo.com)

(8%), glavobolja (7%), zatvor (7%) i vrtoglavica (6%) (4). Alergijske reakcije su rijetke i mogu se manifestirati simptomima od urtikarije do anafilaktičkih reakcija (5). Smatra se da je najčešći mehanizam nastanka sistemske toksičnosti LA slučajna intravaskularna injekcija ili spora sistemska apsorpcija (4,6). Na brzini apsorpcije i razgradnje lokalnih anestetika utječe vrsta lokalnog anestetika, doza i volumen primijenjenog lijeka, mjesto primjene kao i bolesnikovi komorbiditeti (7).

Klinička prezentacija toksičnosti lokalnih anestetika u većini slučajeva započinje neurološkim simptomima, može se javiti dezorijentacija, nejasan govor, somnolencija i u nekim slučajevima toničko-klonički napadaji koji obično reagiraju na liječenje antikonvulzivima (4,8). U bolesnika kod kojih je primijenjen levobupivakain može doći do iznenadnog kardiovaskularnog kolapsa koji se u većini slučajeva lako liječi umjerenim dozama simpatomimetika (4). Slučaj toksičnosti levobupivakaina koji ovdje predstavljamo je specifičan jer je oponašao alergijsku reakciju i imao dominantne toksične učinke na kardiovaskularni sustav.

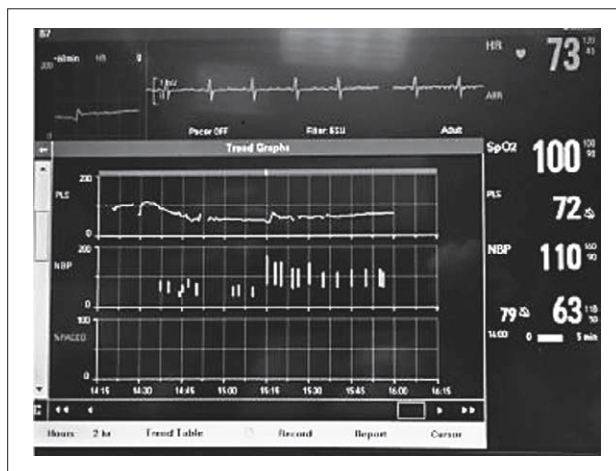
Lidokain pripada skupini amidnih lokalnih anestetika i najčešće je korišten lokalni anestetik u medicinskoj praksi (9,10). Također se koristi kao intraveniski antiaritmik za liječenje ventrikularnih aritmija (10,11). Lidokain se brzo distribuira u tijelu i metabolizira u jetri. Bilo je nekoliko izvješća o slučajevima koji pokazuju toksične učinke lidokaina u rasponu od ataksije i diplopije do napadaja i smrti (9). Slučaj koji ovdje predstavljamo je specifičan jer se VF javila brzo nakon započinjanja kontinuirane infuzije lidokaina, a pacijentica je primila dozu lidokaina ispod toksičnih doza, ali je zbog svojih komorbiditeta i lošeg općeg stanja u rizičnoj skupini za nastanak neželjenih komplikacija.

Prevenција je iznimno važna za smanjenje učestalosti i ozbiljnosti sistemske toksičnosti lokalnih anestetika. Kontinuirano praćenje bolesnika vrlo je važno za prepoznavanje simptoma kardiotoksičnosti i njihovo rano liječenje.

### Prikaz slučaja 1

Pacijentica u dobi od 64 godine primljena je na Zavod za vaskularnu kirurgiju radi revaskularizacije ilijačne arterije. Njezina anamneza uključuje dobro kontroliranu hipertenziju, rak vrata maternice zbog čega je imala histerektomiju i adjuvantnu kemoterapiju i radioterapiju. Prijašnji zahvat učinjen je u općoj anesteziji te je protekao bez komplikacija. Zabilježene preoperativne vrijednosti krvnog tlaka bile su 140/80 mmHg, a frekvencija srca 89 otkucaja/min. Ordinirana je premedikacija midazolamom. Nakon pripreme kože postavljen je epiduralni kateter u prostor L3-L4. Epiduralna anestezija postignuta je s 20 ml 0,5% levo-

bupivakaina. Odmah nakon postavljanja epiduralnog katetera primila je amoksicilin s klavulanskom kiselinom 1,2 g intraveniski. Nekoliko minuta kasnije žalila se na otežano disanje koje je bilo praćeno sniženjem krvnog tlaka na 47/35 mmHg te bradikardijom od 45 otkucaja u minuti, koje nije reagiralo na primjenu atropina i efedrina (slika 1). Na gornjim ekstremitetima zabilježen je osip. Pacijentici je postavljena maska s kisikom, ordinirano je ukupno 0.5 mg atropina i u više navrata bolusno rijeđenog epinefrina, bez učinaka na krvni tlak i puls. Kao dodatna mjera resuscitacije, ordinirana je infuzija 200 mL 20% lipidne emulzije koja je odmah uspostavila hemodinamsku stabilnost nakon čega je nastavljen kirurški postupak. I intraoperativna i postoperativna mjerenja krvnog tlaka i otkucaja srca bila su u normalnom rasponu, a SpO<sub>2</sub> je bila 95–100% bez dodatka kisika. Tijekom kirurškog zahvata dobila je ukupno 2500 mL kristaloidnih otopina. Hemodinamski parametri u postoperativnom tijeku bili su stabilni. Dan nakon operacije joj je izvađen dren, a 24 sata kasnije otpuštena je kući. Uzeti su uzorci krvi za određivanje IgE. Ukupni i amoksicilin-specifični IgE bili su normalni. Ovi laboratorijski nalazi potvrdili su sumnju da je teška hipotenzija kod ove pacijentice bila manifestacija kardiotoksičnosti levobupivakaina,



SLIKA 1. PROMJENE KRVNOG TLAKA NAKON EPIDURALNE INJEKCIJE LEVOBUPIVAKAINA KOD NAŠE PACIJENTICE. KRVNI TLAK SE NORMALIZIRAO ODMAH NAKON PRIMJENE 200 ML 20% OTOPINE LIPIDA.

FIGURE 1. BLOOD PRESSURE CHANGES AFTER AN EPIDURAL INJECTION OF LEVOBUPIVACAINE IN OUR PATIENT. BLOOD PRESSURE WAS RESTORED IMMEDIATELY AFTER THE INJECTION OF 200 ML OF 20% LIPID SOLUTION.

### Prikaz slučaja 2

Pacijentica su dobi od 47 godina primljena je u Zavod za intenzivnu medicinu nakon hitne operacije zbog karcinoma endometrija. Prije operativnog zahvata pacijentica je bila teškog općeg stanja, dispnoična i tahikardna. Akutni koronarni sindrom isključen je

kao uzrok ovih simptoma. A daljnjom obradom pokazano je kako je porast intraabdominalnog tlaka zbog kompresije tumorom i ascitesa uzrok pogoršanja stanja pacijentice, te se pristupi hitnom operativnom zahvatu u općoj anesteziji kojim je odstranjeno je 10 l ascitesa i 3,5 kg tumorske mase. U postoperativnom razdoblju bolesnica je bila tahipnoična, tahikardna i hipertenzivna, te je konzultiran kardiolog. Učinjena ehokardiografija pokazala je ejectionsku frakciju lijevog ventrikula 35%, dok je NT pro-BNP bio 10635 H pg/ml (referentni raspon < 125). Plućna embolija isključena je kao uzrok ovih simptoma, a bolesnik je liječen infuzijom nitroglicerina i bolusima urapidila. Sljedećeg dana pacijentica je razvila ventrikularnu tahikardiju, a potom i ventrikularnu fibrilaciju. Započeta je KPR, a nakon defibrilacije i 2 mg adrenalina uspostavljen je sinusni ritam. U dogovoru s kardiologom, bolesnica je liječena bisoprololom (Concor®) 2,5 mg i lidokainom u kontinuiranoj infuziji (1g/12 sati) nakon čega je ponovno razvila ventrikularnu fibrilaciju, te je uz standardne mjere reanimacije primila i 200 ml lipidne emulzije što dovodi do povratka spontane cirkulacije i uspostavljanja hemodinamske stabilnosti. Učinjena je koronarna intervencija tijekom koje je postavljena stent u desnu koronarnu arteriju i automatski implanabilni kardioverter-defibrilator.

### Rasprava

Sistemska toksičnost lokalnih anestetika teška je komplikacija koja može dovesti do povećanog perioperativnog morbiditeta i mortaliteta, može produljiti boravak u bolnici i povećati troškove liječenja. Mulroy i Hejtmanek u svom pregledu istaknuli su važnost prevencije LAST-a(6). Sustavna toksičnost može se smanjiti primjenom najniže učinkovite doze lokalnog anestetika u kombinaciji s postepenim injiciranjem uz aspiraciju kako bi se izbjeglo intravaskularna primjena lijeka(6,8).

Dureau i suradnici uspjeli su pokazati da je pri umjereno toksičnim dozama levobupivakaina, vršna koncentracija lokalnog anestetika smanjena za 26 do 30% u onih ispitanika koji su primali lipidnu emulziju 2 minute nakon primjene lokalnog anestetika (12). Prema Brullu (13), toksičnost središnjeg živčanog sustava može se uspješno liječiti s nekoliko lijekova (benzodiazepini, barbiturati i izopropil fenol), dok je srčana toksičnost izrazito otporna na većinu konvencionalnih reanimacijskih tehnika.

Kod prvog prikaza slučaja simptomi su upućivali na kardiotoksičnost s dubokom hipotenzijom. Dijagnoza i liječenje bili su otežani jer prisutni simptomi oponašaju anafilaksiju, jer je istodobno s lokalnim anestetikom primijenjena je i antibiotska terapija. Perzistiranje hipotenzije nakon primjene adrenalina ukazuje na kardiotoksičnost levobupivakaina kao mogući uzrok

hemodinamske nestabilnosti. Povratak cirkulacijske stabilnosti nakon infuzije lipida potvrdio je ovu sumnju. Unatoč mogućim komplikacijama intralipidne terapije, čini se razumnim primijeniti lipidnu emulziju pri prvim simptomima neželjenog učinka lokalnih anestetika, uz konvencionalne metode liječenja koji uključuju oksigenaciju i ventilaciju, antikonvulzive i mjere naprednog održavanja života (13).

De Queiroz i suradnici izvijestili su da je lipidna emulzija, sa ili bez adrenalina, u usporedbi sa samim adrenalinom bila jednako učinkovita u reanimaciji nakon razvijene toksičnosti izazvane levobupivakainom u novorođenih prasadi (14). Također, sama lipidna emulzija u usporedbi s adrenalinom samim ili u kombinaciji s intralipidom značajno je smanjila EKG abnormalnosti (14).

Optimalna doza lipidne emulzije nije istražena. Buduće studije trebale bi potvrditi optimalnu dozu lipida i vrijeme primjene u smislu prevencije i poništavanja toksičnosti lokalnih anestetika. Preporuča se primijeniti početni bolus od 1,5 ml/kg tijekom 2–3 minute, nakon čega slijedi infuzija od 0,25 ml/kg/min dok se bolesnik ne stabilizira (1,7).

Iako se uobičajena doza lidokaina od 1–1,5 mg/kg iv smatra sigurnom, postoje pojedinačni čimbenici koji mogu promijeniti odgovor na primijenjeni lijek. Ozbiljne nuspojave mogu se pojaviti i kod primjene preporučene doze lokalnih anestetika (15). Krhki pacijenti, starije osobe i oni sa srčanim bolestima imaju povećan rizik od sistemske toksičnosti lokalnih anestetika. (1,16,17).

Oba pacijenta koja smo prikazali imali su faktore rizika za nastanak sistemske toksičnosti lokalnih anestetika. Pacijentica iz prvog prikaza slučaja starije je životne dobi, primala je kemoradioterapiju i ima perifernu vaskularnu bolest, dok je pacijent iz drugog prikaza slučaja imao nedavnu srčanu dekompenzaciju. Takva kategorija bolesnika sklona je hemodinamskoj nestabilnosti tijekom aestezioloških postupaka, te je teško razlučiti radi li se o pogoršanju kardiološkog sustava zbog osnovne bolesti ili je u pitanju sistemska toksičnost lokalnih anestetika. Anesteziolozi moraju biti svjesni mogućih komplikacija tijekom primjene lokalnih anestetika u ovoj specifičnoj populaciji. Osim standardnih mjera opreza za sprječavanje sistemske toksičnosti lokalnih anestetika, hemodinamsko praćenje koje se primjenjuje trebalo bi u ovoj populaciji biti opsežnije nego kod prethodno zdravih pacijenata.

### Zaključak

Toksičnost lokalnih anestetika može predstavljati ozbiljnu prijetnju pacijentu, posebno kod pacijenata starije životne dobi i krhkih pacijenata. Pažljivo odabran monitoring i praćenje kliničkog stanja pacijenta

moгу pomoći u ranom prepoznavanju ove komplikacije te pravodobnom liječenju. Stoga se preporučuje imati standardizirani protokol liječenja sistemske toksičnosti lokalnih anestetika, koji uključuje lijekove, monitoring i opremu za reanimaciju, odmah dostupnim na svakom mjestu gdje se izvodi regionalna anestezija.

## LITERATURA

1. Macfarlane AJR, Gitman M, Bornstein KJ, El-Boghdadly K, Weinberg G. Updates in our understanding of local anaesthetic systemic toxicity: a narrative review. *Anaesthesia*. 2021; 76(S1):27–39.
2. Kim JY, Park B Il, Heo MH, Kim KW, Lee S-I, Kim K-T, et al. Two cases of late-onset cardiovascular toxicities after a single injection of local anesthetics during supraclavicular brachial plexus block – A report of two cases -. *Anesth Pain Med*. 2022;17(2):228–34.
3. McClellan KJ, Spencer CM. Levobupivacaine. *Drugs* [Internet]. 1998;56(3):355–62.
4. Burlacu CL. Update on local anesthetics: focus on levobupivacaine. *Ther Clin Risk Manag* [Internet]. 2008;4:381–92.
5. Bajwa SJ, Kaur J. Clinical profile of levobupivacaine in regional anesthesia: A systematic review. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol*.
6. Mulroy MF, Hejtmanek MR. Prevention of Local Anesthetic Systemic Toxicity. *Reg Anesth Pain Med*. 2010;35(2):177–80
7. Gitman M, Fettiplace MR, Weinberg GL, Neal JM, Barrington MJ. Local Anesthetic Systemic Toxicity. *Plast Reconstr Surg*. 2019;144(3):783–95.
8. Lazar AE, Gurzu S, Kovacs A, Perian M, Cordos B, Gherghinescu MC, et al. Cardio Protective Effects of Lipid Emulsion against Ropivacaine-Induced Local Anesthetic Systemic Toxicity—An Experimental Study. *J Clin Med*. 2022;11(10):2784.
9. Lutwak N, Howland MA, Gambetta R, Dill C. Even “safe” medications need to be administered with care. *Case Reports*. 2013;2013(jan02 1):bcr2012006204–bcr2012006204.
10. Beaussier M, Delbos A, Maurice-Szamburski A, Ecoffey C, Mercadal L. Perioperative Use of Intravenous Lidocaine. *Drugs*. 2018;78(12):1229–46.
11. Daraz YM, Abdelghffar OH. Lidocaine Infusion: An Antiarrhythmic With Neurologic Toxicities. *Cureus*. 2022:19.
12. Dureau P, Charbit B, Nicolas N, Benhamou D, Mazoit J-X. Effect of Intralipid® on the Dose of Ropivacaine or Levobupivacaine Tolerated by Volunteers. *Anesthesiology* [Internet]. 2016;125(3):474–83.
13. Brull SJ. Lipid emulsion for the treatment of local anesthetic toxicity: patient safety implications. *Anesth Analg* [Internet]. 2008;106(5):1337–9.
14. de Queiroz Siqueira M, Chassard D, Musard H, Heilporn A, Cejka J-C, Leveneur O, et al. Resuscitation with lipid, epinephrine, or both in levobupivacaine-induced cardiac toxicity in newborn piglets †. *Br J Anaesth* [Internet]. 2014;112(4):729–34.
15. Ayas M, İsik B. Does Low Dose Lidocaine Cause Convulsions? *Turkish J Anesth Reanim* [Internet]. 2014;42(2):106–8.
16. El-Boghdadly K, Pawa A, Chin KJ. Local anesthetic systemic toxicity: current perspectives. *Local Reg Anesth* [Internet]. 2018;11:35–44.
17. Waldinger R, Weinberg G, Gitman M. Local Anesthetic Toxicity in the Geriatric Population. *Drugs Aging* [Internet]. 2020; 37(1):1–9.