

局部麻醉藥系統毒性

Local Anesthetic Systemic Toxicity (LAST)

秉坤婦幼醫院麻醉科 吳承翰醫師

前言:

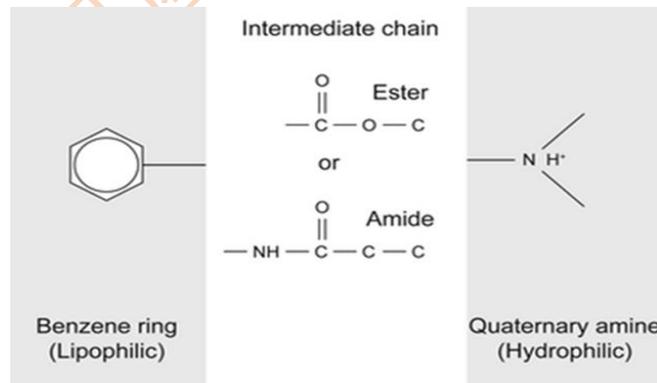
局部麻醉藥物因為其具備產生短暫的局部的或區域性減少痛覺、不影響意識、且可完全回復麻醉狀態，故在醫療上一直廣泛的被使用(1)。然而局部麻醉藥注射之後，不論是否為血管內注射皆會被身體系統吸收，若短期間內大量局部麻醉藥物進入血液循環到其他特定的組織器官，即可能產生併發症。嚴重程度依局部麻醉藥在系統濃度而有所不同，從一些輕微的非特異性症狀到致命的心跳停止都可能發生。最常見原因為人為操作錯誤，或對藥物劑量以及給藥途徑不熟悉。因此大部分情況是可預防的，而及早發現處置可避免嚴重併發症。

本文就局部麻醉藥作用機轉、藥物動力學、藥物最大劑量、局部麻醉藥系統毒性之臨床症狀與緊急處理方式加以探討，其中急救方式與一般傳統 ACLS 有些許差異，而使用脂肪乳劑(LIPID EMULSION)來治療局部麻醉藥中毒在近年已成準則。

局部麻醉藥介紹

局部麻醉藥從 1880 年左右問世以來一直持續發展，目前已有超過 20 幾種藥物，以結構來分類大致可以分成 amino-ester 和 amino-amide 兩大類，依其不同官能基有不同的藥理特性，這裡不加以探討。

每一種局部麻醉藥都含有三個部分：苯環、中間鍊、四級胺。依照中間鍊的結構不同可以分為氨基酯(Amino-ester)和氨基醯胺(aminoamide) 兩大類，其中苯環為親脂性，而四級胺為親水性。而因為其具有親脂性的部分，所以當中毒時可以用 lipid emulsion 將藥物由血漿中吸附並移除(2)。(圖一)



(圖一) 局部麻醉藥結構含有苯環、中間鍊、四級胺。其中苯環為親脂性可溶於脂肪

局部麻醉藥最大劑量

痛覺傳遞過程藉由一連串鈉離子通道(voltage gated sodium channels)的開啟，引發膜電位改變來傳遞膜性電位。局部麻醉皆屬於鈉離子通道阻斷劑，藉由阻斷痛覺神經電位的傳遞，進而達到減少疼痛感(3)。由於局部麻醉藥對於鈉離子通道的阻斷並沒有專一性，故其被全身系統性吸收後也會作用在其他器官的鈉離子通道，包含腦神經、中樞神經系統、心血管系統....等。因此各種不同麻醉藥有其最大劑量(圖二)與 24 小時最大劑量(圖三)。

此外由於各局部麻醉藥的作用機轉皆類似，各局部麻醉藥之間的劑量具有加成作用。單一種局部麻醉藥劑量已達最大劑量，再使用另一種局部麻醉藥仍會有系統性中毒的風險。

	濃度 mg/ml	最大劑量 mg/kg	成人最大用量 (ml)						
			40kg	50kg	60 kg	70 kg	80 kg	90 kg	100 kg
Lidocaine2%	20	4.5	9	11.25	13.5	15.75 ml			
Lidocaine2%+Epi(1:200000)	20	7	14	17.5	21	24.5 ml			
Bupivacaine 0/5%	5	2.5	20	25	30	35 ml			
Bupivacaine 0/5%+Epi(1:200000)	5	3	24	30	36	42 ml			
Ropivacaine 1%	10	3	12	15	18	21	24	27	30
Ropivacaine 1%+Epi(1:200000)	10	3.5	14	17.5	21	24.55	28	31.5	35

(圖二) 常用的局部麻醉藥短時間內注射最大劑量，添加 Epinephrine 可以增加最大劑量

Anesthetic route of administration	Maximum single dose without vasoconstrictor (mg/kg)	Maximum single dose with vasoconstrictor (mg/kg)	Maximum 24 hrs. dose
Lidocaine	4.5	7	2400 mg/24h
Bupivacaine	2.5	3	400 mg/24h
Mepivacaine	5	7	1000 mg/24h
Ropivacaine	3	3.5	700-800 mg/24h

(圖三) 局部麻醉藥 24 小時最大劑量

局部麻醉藥中毒臨床症狀

因為各器官耐受性不同，故其全身性毒性依照局部麻醉藥血漿濃度有一定的先後發生順序。所以了解臨床症狀演進順序，對於避免進入到危急狀態是非常重要的(圖四)。

在濃度稍低的時候最先出現的是一些非特定的症狀，如頭暈不適、躁動不安。隨血漿濃度更高會開始作用到腦神經的抑制性神經元，而造成耳鳴、視力模糊、嘴巴麻、舌頭麻、金屬味覺...等，其中金屬味覺屬於局部麻醉藥中毒

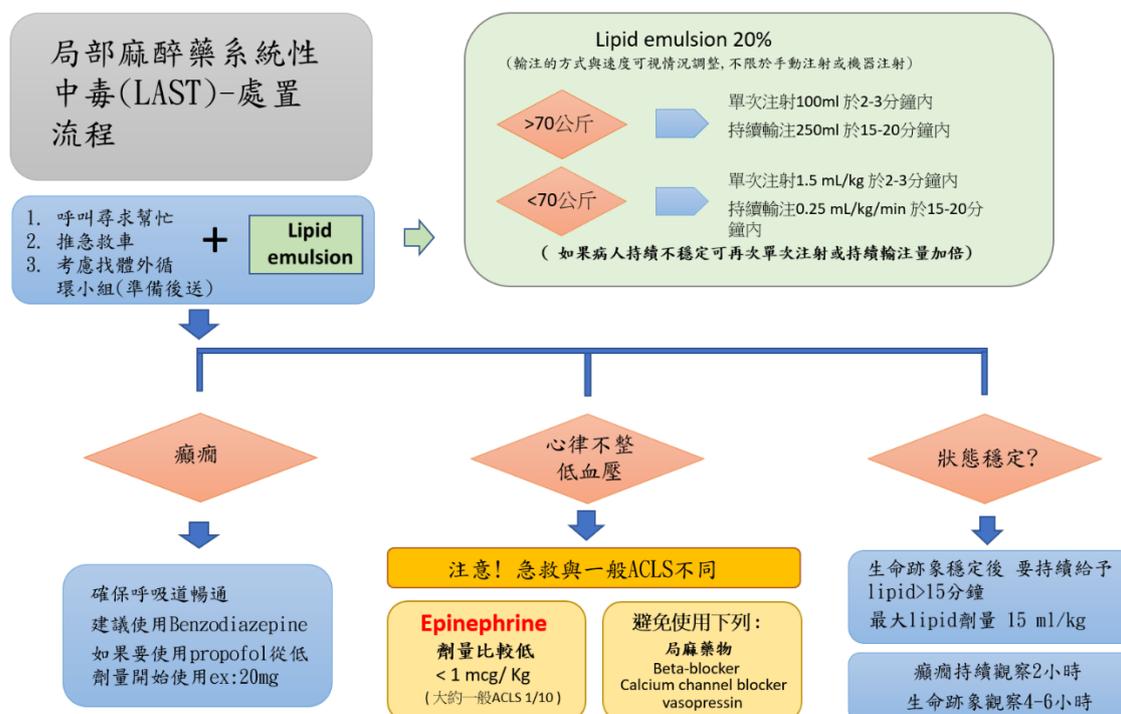
(LAST)的特殊症狀，當病患有此主訴時應特別注意有無使用過量。藥物濃度持續上升開始會出現抽蓄癲癇等症狀，接下來是深度昏迷與呼吸抑制。如果濃度再持續上升便會開始產生心臟的抑制，進而引發致命性心律不整、心跳停止。(4)

Presentation	Characteristics
Rapid onset	<5 min
Prodromal symptoms (18%)	Dizziness, drowsiness, tinnitus, confusion, dysphoria, dysarthria, auditory disturbances, circumoral numbness, metallic taste in mouth
CNS symptoms (more likely to occur with lidocaine than bupivacaine)	Prodrome symptoms, seizures, loss of consciousness, agitation
CVS symptoms	Bradycardia/asystole, tachycardia, hypotension, wide complex, ST-segment changes, pain, dyspnea, hypertension, ventricular ectopy, ventricular tachycardia, ventricular fibrillation

(圖四) 局部麻醉藥中毒臨床症狀進程

處理流程

主軸分別為：移除藥物、呼吸道處置、治療癲癇、與急救 ACLS(圖五)



(圖五)局部麻醉藥系統中毒處理流程與脂肪乳劑劑量

移除藥物

當懷疑時應避免持續使用局部麻醉藥，應確認藥物有無其他途徑進入全身系統，包含靜脈輸注、硬膜外導管、皮下注射、神經阻斷、區域麻醉，甚至有案例報告是局部麻醉藥劑經由傷口敷料進入(5)。

使用脂肪乳劑 (Lipid Emulsion Therapy)

脂肪乳劑除了使用於全靜脈營養(TPN)之外，目前其在治療局部麻醉藥中毒(LAST)的腳色已經越來越重要。諸多協會如 American Society of Regional Anesthesia (ASRA) 強烈建議在局部麻醉藥中毒的病患使用 Lipid Emulsion Therapy。而美國心臟學會 2015 年的 GUIDLINE 亦建議在局部麻醉要中毒導致心臟停止個案的急救中使用 Lipid Emulsion Therapy。其最廣為認同的作用機轉為脂肪乳劑(Lipid Emulsion)進入血漿中形成脂肪微粒，這些脂肪微粒會吸附含有親脂性苯環的局部麻醉藥進而減少血漿中游離局部麻醉藥濃度(圖一)，達到治療效果(6)。與其治療效果相比副作用相對輕微，與使用全靜脈營養輸液 TPN 給予脂肪乳劑的副作用大致相同，包括感染、高血脂、急性胰臟炎、降低免疫功能等。(7)

ASRA 建議使用劑量(8)如下:

以市售最常見的 Lipid emulsion 20%為例 (圖五):

- 大於 70 公斤病患於 2-3 分鐘內單次注射 100ml 接著於 15-20 分鐘內持續輸注 250ml
- 小於 70 公斤病患於 2-3 分鐘內單次注射 1.5 mL/kg 接著於 15-20 分鐘內持續輸注 0.25 mL/kg/min
- 如果病人持續不穩定可再次單次注射或持續輸注量加倍
- 最大劑量每 12mg/kg，超過此劑量還沒效果可能要考慮非局部麻醉藥中毒而有其他因素

註: 避免使用 PROPOFOL 當作脂肪乳劑，其只含有 5%脂肪且 PROPOFOL 會造成血壓進一步下降

呼吸道處置

立即的呼吸道處置至關重要，可以避免缺氧、酸血症、與心血管系統崩潰。包含暢通呼吸道、給氧、與插管

治療癲癇

藥物治療首選短效的 BZD 藥物如 midazolam，如果手邊沒有 BZD 藥物則可以考慮使用 thiopental 或 propofol、但必須從小劑量開始視情況酌量增加如 propofol 20mg，因 thiopental 與 propofol 本身具有降低血壓的作用。

急救

如果發生致命的心律不整或是心跳停止的狀態必須立即採取急救，其方式與一般 ACLS 大致相同，除了以下幾點：

1. Epinephrine 的劑量應比一般急救劑量低，必須 $<1\text{mcg/kg}$ ，大約是一般急救的 1/10。
2. 避免使用下列：血管加壓素 vasopressin、鈣離子阻斷劑 Calcium channel blocker、乙型交感阻斷劑 beta blocker

結語

預防更重於治療，局部麻醉藥中毒多為醫源性的併發症，因人員對劑量不熟悉或給藥的方式錯誤導致，婦產科不僅是生產、減痛分娩、甚至手術都可能廣泛使用到局部麻醉藥，因此相關醫療人員更應該知道其局部麻醉藥風險與系統毒性相關處理避免憾事發生。

參考資料

1. Ruetsch YA, Böni T, Borgeat A. From cocaine to ropivacaine: the history of local anesthetic drugs. *Curr Top Med Chem*. 2001 Aug;1(3):175-82. doi: 10.2174/1568026013395335. PMID: 11895133.
2. Ruetsch YA, Böni T, Borgeat A. From cocaine to ropivacaine: the history of local anesthetic drugs. *Curr Top Med Chem*. 2001 Aug;1(3):175-82.
3. A. Taylor* and G. McLeod. Basic pharmacology of local anaesthetics. *BJA Education*, 20(2): 34e41 (2020)
4. Di Gregorio G Neal JM Rosenquist RW et al. . Clinical presentation of local anesthetic systemic toxicity: a review of published cases. 1979 to 2009. *Reg Anesth Pain Med*. 2010;35(2):181–18
5. Miller's anesthesia 8th edition, Chapter 36 Local Anesthetics
6. Cave G, Harvey M. Intravenous lipid emulsion as antidote beyond local anesthetic toxicity: a systematic review. *Acad Emerg Med*. 2009 Sep;16(9):815-24.
7. Ok SH, Hong JM, Lee SH, Sohn JT. Lipid Emulsion for Treating Local Anesthetic Systemic Toxicity. *Int J Med Sci*. 2018;15(7):713-722.
8. American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine Local Anesthetic Systemic Toxicity checklist: 2020 version