

 มหาวิทยาลัยมหิดล คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล	แนวทางปฏิบัติงาน เรื่อง : การดูแลผู้ป่วยกรณีเกิดภาวะแทรกซ้อนของ local anesthetic systemic toxicity (LAST)	หน้า : 1 / 9
		รหัสเอกสาร : AS-01-4-001-03 ทบทวนครั้งที่ : - วันที่ทบทวน : -
ชื่อหน่วยงาน : หน่วยวิสัญญีวิทยาชั้น 3 ภาควิชาวิสัญญีวิทยา		วันที่อนุมัติ : 23-06-2569
ผู้ตรวจสอบ : คณะกรรมการฝ่ายวิชาการ ภาควิชาวิสัญญีวิทยา		ผู้อนุมัติ : หัวหน้าภาควิชาวิสัญญีวิทยา

1. วัตถุประสงค์

- 1.1 เพื่อเป็นแนวทางการปฏิบัติสำหรับภาควิชาวิสัญญีวิทยาให้เป็นไปในทางเดียวกันเมื่อเกิดภาวะยาชาเป็นพิษ (local anesthetic systemic toxicity)
- 1.2 ทราบวิธีปฏิบัติ ได้แก่ การป้องกัน การวินิจฉัย การรักษาอย่างทันท่วงทีและมีประสิทธิภาพเมื่อเกิดภาวะยาชาเป็นพิษ (local anesthetic systemic toxicity)

2. ขอบข่าย

- 2.1 บุคลากรของภาควิชาวิสัญญีวิทยา คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล ตั้งแต่แพทย์ พยาบาล แพทย์เฟลโลว์ แพทย์ประจำบ้าน นักศึกษาวิสัญญีพยาบาล นักศึกษาแพทย์
- 2.2 แพทย์และพยาบาลที่ดูแลผู้ป่วยที่หอผู้ป่วยของโรงพยาบาลศิริราช ซึ่งจำเป็นต้องรับยาชาทางช่องเหนือกระดูกของไขสันหลัง (continuous epidural analgesia) หรือได้รับยาชารอบเส้นประสาท (continuous perineural analgesia)

3. อุปกรณ์ / เครื่องมือ

- 3.1 เครื่องมือช่วยชีวิต Advanced Cardiac Life Support เมื่อเกิดความผิดปกติของระบบหลอดเลือดและหัวใจ ระบบสมอง
- 3.2 ยาสำคัญต่างๆ เช่น benzodiazepine สำหรับหยุดชัก epinephrine, amiodarone สำหรับการเพิ่มความดันโลหิต และรักษาภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะ
- 3.3 20% lipid emulsion ปริมาณ 250 มิลลิลิตร 1 ขวด สำหรับแก้ฤทธิ์ (antidote) ของยาชา เก็บไว้ในตู้เย็นที่ห้องกลาง (medication supply) ประจำในห้องผ่าตัด ตึกสยามินทร์ ชั้น 3, 4, 5 ห้องผ่าตัดอาคารอุบัติเหตุและห้องผ่าตัด อาคาร 100 ปี สมเด็จพระศรีนครินทร์ ชั้น 4

4. ความรับผิดชอบ

วิสัญญีแพทย์

5. คำจำกัดความ

ยาชาเป็นพิษ (local anesthetic systemic toxicity; LAST) หมายถึง การเกิดอาการหรืออาการแสดงที่ผิดปกติของระบบประสาท (central nervous system; CNS) และ/หรือ ระบบหัวใจและหลอดเลือด (cardiovascular system; CVS) หลังจากรับยาชาเข้าไปในร่างกาย

 มหาวิทยาลัยมหิดล คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล	แนวทางปฏิบัติงาน	หน้า : 2 / 9
	เรื่อง : การดูแลผู้ป่วยกรณีเกิดภาวะแทรกซ้อนของ local anesthetic systemic toxicity (LAST)	รหัสเอกสาร : AS-01-4-001-03 ทบทวนครั้งที่ : -

6. เอกสารอ้างอิง

- Macfarlane AJR, Gitman M, Bornstein KJ, El-Boghdadly K, G.Weinberg G. Updates in our understanding of local anaesthetic systemic toxicity: a narrative review. *Anaesthesia* 2021; 76 (Suppl.1): 27-39.
- Neal JM, Barrington MJ, Fettiplace MR, Gitman M, Memtsoudis SG, Morwald EE, et al. The Third American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine practice advisory on local anesthetic systemic toxicity: executive summary 2017. *Reg Anesth Pain Med.* 2018;43(2):113-23.
- Neal JM, Bernards CM, Butterworth JF, Di GG, Drasner K, Hejtmanek MR, Mulroy MF. et al. ASRA practice advisory on local anesthetic systemic toxicity. *Reg Anesth Pain Med.* 2010;35:152-61.
- El-Boghdadly K, Pawa A, Chin KJ. Local anesthetic system toxicity: current perspective. *Local Reg Anesth.* 2018;11:35-44.
- Cuvillon P, Nouvellon E, Ripart J, Boyer JC, Dehour L, Mahamat A, et al. A comparison of the pharmacodynamics and pharmacokinetics of bupivacaine, ropivacaine (with epinephrine) and their equal volume mixtures with lidocaine used for femoral and sciatic nerve blocks: a double-blind randomized study. *Anesth Analg.* 2009;108(2):641-9.
- Neal JM, Erin J Neal EJ, Guy L Weinberg GL. American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine Local Anesthetic Systemic Toxicity checklist: 2020 version. *Reg Anesth Pain Med.* 2021;41:81-2.
- Gitman M, Fttiplace MR, Weinberg GL, Neal JM, Barrington MJ. Local anesthetic systemic toxicity: a narrative literature review and clinical update on prevention, diagnosis, and management. *Plast Reconstr Surg.* 2019;144:783-95.
- Gosselin S, Hoegberg LC, Hoffman RS, Graudins A, Stork CM, Thomas SH, et al. Evidence-based recommendations on the use of intravenous lipid emulsion therapy in poisoning (). *Clin Toxicol (Phila).* 2016;54(10):899-923.
- Ok SH, Hong JM, Lee SH, Sohn JT. Lipid Emulsion for Treating Local Anesthetic Systemic Toxicity. *Int J Med Sci.* 2018;15(7):713-22.
- Y L, S L. Local anesthetics. In: PG B, BF C, KK S, MK C, MC S, R O, editors. *Clinical Anesthesia.* 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2013. P. 561-79.
- FL A, B K, JA N. Pharmacology: local anesthetics and additive. *Ultrasound-guided Regional Anesthesia: A Practical Approach to Peripheral Nerve Blocks and Perineural Catheters.* 1st ed. Cambridge, UK: Cambridge University Press; 2011.
- B C, GB B, GR S. Local anesthetics. In: RD M, editor. *Miller's Anesthesia.* 7th ed. ed. Philadelphia, Pa: Churchill Livingstone; 2009. P. 913-39.
- Lin Y LS. Local anesthetics. *Clinical anesthesia.* 2013;7th ed:561.
- Suresh S, Ecoffey C, Bosenberg A, Lonnqvist PA, de Oliveira GS, Jr., de Leon Casasola O, et al. The European Society of Regional Anaesthesia and Pain Therapy/American Society of Regional Anesthesia and Pain

 มหาวิทยาลัยมหิดล คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล	แนวทางปฏิบัติงาน	หน้า : 3 / 9
	เรื่อง : การดูแลผู้ป่วยกรณีเกิดภาวะแทรกซ้อนของ local anesthetic systemic toxicity (LAST)	รหัสเอกสาร : AS-01-4-001-03 ทบทวนครั้งที่ :-

Medicine recommendations on local anesthetics and adjuvants dosage in pediatric regional anesthesia. Reg Anesth Pain Med. 2018;43(2):211-6.

15. Taylor A, McLeod G. Basic pharmacology of local anesthetics. BJA Educ. 2020;20(2):34-41.
16. William KA, Barker GL, Harwood RJ, Woodall NM. Combined nebulization and spray-as-you-go topical local anaesthesia of the airway. Br J Anaesth. 2005;95(4):549-53.
17. Eipe N, Gupta S, Penning J. Intravenous lidocaine for acute pain: an evidence-based clinical update. BJA Education. 2016;16(9):292-8.
18. Kouba DJ, LoPiccolo MC, Alam M, Bordeaux JS, Cohen B, Hanke CW, et al. Guidelines for the use of local anesthesia in office-based dermatologic surgery. J Am Acad Dermatol. 2016;74(6):1201-19.
19. Uttamani RR, Venkataram A, Venkataram J, Mysore V. Tumescant Anesthesia for Dermatological Procedures Other Than Liposuction. J Cutan Aesthet Surg. 2020;13(4):275-82.
20. Klein JA, Jeske DR. Estimated Maximal Safe Dosages of Tumescant Lidocaine. Anesth Analg. 2016;122(5):1350-9.
21. Douglas RN, Niesen AD, Johnson RL, Olsen DA, Taunton MJ, Portner ER, et al. A single center descriptive study of local anesthetic dose in knee arthroplasty: Was there evidence of local anesthetic systemic toxicity? J Clin Anesth. 2024;97:111534.

7. รายละเอียด

อุบัติการณ์ของการเกิดภาวะยาชาเป็นพิษ (LAST) โดยประมาณเท่ากับ 1.8:1,000 ของการฉีดยาที่เส้นประสาท¹

7.1 การวินิจฉัยภาวะยาชาเป็นพิษ (LAST)² (ภาคผนวก 8.2)

อาการและการแสดงพิษของยาชาขึ้นกับระดับความเป็นพิษในเลือด เริ่มจาก

- 7.1.1 ระดับความเป็นพิษของยาชาในเลือดต่ำจะเกิดการกระตุ้นระบบประสาท (CNS excitation) มีอาการดังนี้ มีศีรษะ (dizziness), ขมปาก (metallic taste), หูอื้อ (tinnitus), ชารอบปาก (perioral numbness)
- 7.1.2 ระดับความเป็นพิษของยาชาในเลือดสูงขึ้น เกิดการกระตุ้นระบบประสาทเพิ่มขึ้น (CNS excitation) มีอาการ วุ่นวาย สับสน (agitation), พูดไม่ชัด (slurred speech), กล้ามเนื้อกระตุก (muscle twitching), ชัก (generalized tonic-clonic seizure)
- 7.1.3 ระดับความเป็นพิษของยาชาในเลือดสูงขึ้น จะเกิดการกดระบบประสาท (CNS depression) มีอาการดังนี้ โคม่า (coma), กดระบบหายใจ (respiratory depression)
- 7.1.4 ระดับความเป็นพิษของยาชาในเลือดสูงมากขึ้น จะเริ่มแสดงอาการกระตุ้นทางระบบหัวใจ (cardiovascular (CV) excitation) มีอาการดังนี้ ความดันโลหิตสูง (hypertension), หัวใจเต้นเร็ว (tachycardia), หัวใจเต้นผิดจังหวะ (ventricular arrhythmias)
- 7.1.5 ต่อจากนั้นถ้าระดับความเป็นพิษในเลือดสูงมาก เกิดการกดระบบหัวใจ (CV depression): ความดันโลหิตต่ำ (hypotension), หัวใจเต้นช้าจนหยุดเต้น (asystole)

 มหาวิทยาลัยมหิดล คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล	แนวทางปฏิบัติงาน	หน้า : 4 / 9
	เรื่อง : การดูแลผู้ป่วยกรณีเกิดภาวะแทรกซ้อนของ local anesthetic systemic toxicity (LAST)	รหัสเอกสาร : AS-01-4-001-03 ทบทวนครั้งที่ : -

จากการรายงานผู้ป่วยที่เกิดภาวะยาชาเป็นพิษในช่วงปี 2014-2016 พบว่ามีอาการแสดงทางระบบประสาทเพียงอย่างเดียว 43% อาการแสดงทั้งระบบประสาทและหัวใจ 33% ส่วนอาการแสดงทางระบบหัวใจเพียงอย่างเดียว 24%²

- ช่วงเวลาที่เกิด first symptom หลังจากฉีดยาชาแบบ single injection เกิดทันทีหลังฉีดยาชาบ่งบอกว่าเป็นการฉีดยาชาเข้าหลอดเลือดแดงโดยตรง ถ้าอาการเกิดในช่วงเวลา 1-5 นาทีบ่งบอกว่าเป็น partial intravascular injection, lower extremity injection ซึ่งมี circulation time นานกว่า upper extremity injection ที่สำคัญคือ 25% ของ case ที่เกิด LAST มี first symptom เมื่อเวลามากกว่า 15 นาทีหลังฉีดยาชา³ โดยช่วงเวลาที่เกิดอาการจะขึ้นกับการดูดซึมเข้าสู่กระแสเลือดและขนาดของยาชา ในตำแหน่งที่มีหลอดเลือดไปเลี้ยงมากจะเกิดอาการได้เร็วเทียบกับตำแหน่งที่มีหลอดเลือดน้อย จากการศึกษพบว่า ในการทำ transversus abdominis plane block และ rectus sheath block ระดับยาชาในเลือดจะถึงจุดสูงสุด (peak plasma concentration) ในเวลา 30-60 นาที ดังนั้นต้องเห็นความสำคัญของระยะเวลาการแผ่ระวางอย่างน้อย 30 นาทีหลังจากฉีดยาชา^{2,4}
- ควรนึกถึงอาการของ LAST เมื่อเกิดอาการดังต่อไปนี้
 - Periorbital numbness, unexplained agitation, CNS depression
 - Progressive hypotension, bradycardia, ventricular arrhythmia ถึงแม้ว่านานกว่า 15 นาทีหลังฉีดยาชาก็ตาม

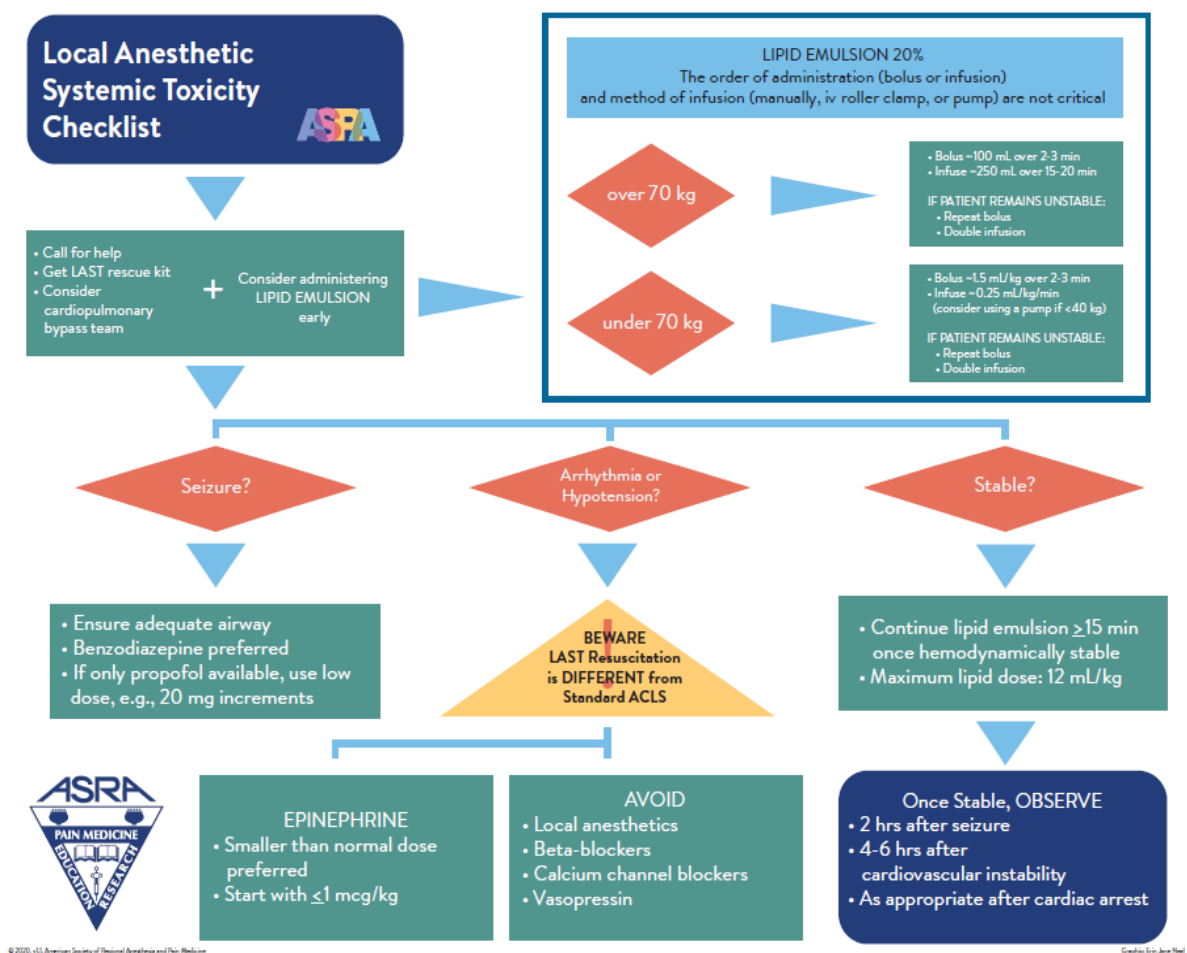
7.2 ข้อแนะนำสำหรับการป้องกันภาวะยาชาเป็นพิษ (LAST)²

- 7.2.1 ไม่มีเครื่องมือใดเพียงอย่างเดียวที่ป้องกันการเกิดภาวะยาชาเป็นพิษได้ทางเวชปฏิบัติ
- 7.2.2 การฉีดยาชาระงับความรู้สึกเฉพาะที่โดยอัลตราซาวด์ ลดอุบัติการณ์การเกิดภาวะยาชาเป็นพิษ
- 7.2.3 ควรใช้ขนาดยาชาให้น้อยเท่าที่เหมาะสม
- 7.2.4 ขณะฉีดยาชาควรดูดกลับทุก 3-5 มิลลิลิตรเพื่อทดสอบว่าไม่เป็นการฉีดยาชาเข้าหลอดเลือด (วิธีอาจวินิจฉัยผิดพลาดประมาณ 2% ของผู้ป่วย)
- 7.2.5 ควรแผ่ระวางเป็นพิษในผู้ป่วยกลุ่มเสี่ยง³ ได้แก่ เด็กอายุน้อยกว่า 16 ปี ผู้สูงอายุกว่า 60 ปี ผู้หญิง ผู้ที่มีมวลกล้ามเนื้อน้อยหรือมี plasma protein binding ต่ำ คนท้องและผู้มีโรคประจำตัว คือ โรคหัวใจ โรคตับ โรคทางระบบประสาท โรคเบาหวาน โรคกลุ่ม mitochondrial disease หรือ ผู้ป่วยที่มีการขาดเอนไซม์ carnitine
- 7.2.6 Epinephrine test dosing เป็นการทดสอบเพื่อป้องกันการฉีดยาชาเข้าหลอดเลือดดำวิธีทำได้แก่
 - ใช้ epinephrine 10-15 ไมโครกรัม (เท่ากับ 2-3 มล. ของยาชาที่ผสม epinephrine 1:200,000) ร่วมกับยาชาปริมาณน้อย คือ 1-2% lidocaine ฉีดทางเข็มหรือสายให้ยาชาก่อนให้ยาชาปริมาณมาก
 - รอ 1 นาที
 - ถือว่าเป็นการฉีดเข้าหลอดเลือดเมื่ออัตราการเต้นของหัวใจเพิ่มขึ้น ≥ 10 ครั้งต่อนาที หรือค่าความดันเลือด systolic เพิ่มขึ้น ≥ 15 มิลลิเมตรปรอท (ในผู้ใหญ่)
 - สำหรับในเด็กฉีด epinephrine ขนาด 0.5 ไมโครกรัมต่อกิโลกรัม (เช่น เด็ก 10 กก. ทดสอบด้วย 1-2% lidocaine ผสม epinephrine 1:200,000 1 มล.) ถือว่าเป็นฉีดเข้าหลอดเลือดเมื่อค่าความดันเลือด systolic เพิ่มขึ้น ≥ 15 มิลลิเมตรปรอท
 - **วิธีนี้ไม่น่าเชื่อถือในผู้สูงอายุ ผู้ป่วยที่ได้รับ Beta-blocker ได้รับยาระงับความรู้สึก การดมยา หรือ spinal block

 มหาวิทยาลัยมหิดล คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล	แนวทางปฏิบัติงาน	หน้า : 5 / 9
	เรื่อง : การดูแลผู้ป่วยกรณีเกิดภาวะแทรกซ้อนของ local anesthetic systemic toxicity (LAST)	รหัสเอกสาร : AS-01-4-001-03 ทบทวนครั้งที่ : -

- 7.2.7 การเสี่ยงของภาวะยาชาเป็นพิษจากการฉีดยาชาที่ลำตัว (truncal blocks) ควรใช้ยาชาขนาดไม่เกิน lean body weight ผสม epinephrine รอสังเกตอาการอย่างน้อย 30 นาที
- 7.2.8 ในผู้ป่วยที่ได้รับ general anesthesia หลังจากได้รับ epinephrine test dosing ให้ดูคลื่นหัวใจ ถ้า T wave สูงขึ้น >25% ของ baseline ถือว่าเป็นการฉีดยาชาหลอดเลือด³
- 7.2.9 สำหรับผู้ป่วยตั้งครรภ์ สามารถใช้ epinephrine ทดสอบได้เช่นกัน โดยการเพิ่มขึ้นของการเต้นของหัวใจมารดา มากกว่า 10 beats/min นาน 30-60 วินาที⁹ ไม่ควรใช้ epinephrine test dosing ในผู้ป่วยที่มีความดันโลหิตสูง pre-eclampsia หรือ uteroplacental blood flow ต่ำ หรือใช้ fentanyl 100 ไมโครกรัม เป็น testing agent ถือว่าเป็นการฉีดยาชาหลอดเลือดเมื่อผู้ป่วยมีอาการซึมหรือง่วง³

7.3 แผนภูมิแสดงการรักษาภาวะการเกิดยาชาเป็นพิษ (LAST)¹⁰



ASRA ได้นำเสนอแนวทางการรักษา LAST ในปี 2020 ตามแผนผังด้านบน โดยเมื่อทีมผู้ดูแลสงสัยภาวะ LAST ควรขอความช่วยเหลือ ตามกล่องยาที่ใช้ในการรักษา LAST หรือที่เรียกว่า LAST rescue kit ถ้าอาการรุนแรงมากให้พิจารณาตามทีมที่สามารถทำ cardiopulmonary bypass ได้ สำหรับ lipid emulsion ควรให้เมื่อเริ่มเกิดอาการยาชาเป็นพิษที่อันตราย (first sign of serious LAST)⁷ เช่น หหมดสติ ชัก หัวใจเต้นผิดปกติรุนแรง เช่น ventricular tachycardia หรือ ventricular fibrillation ความดันต่ำ หัวใจหยุดเต้น สำหรับอาการที่ไม่รุนแรง เช่น สับสน หัวใจเต้นผิดปกติที่ยังมีความดันปกติ เช่น stable sinus tachycardia อาจทำการรักษาตามอาการก่อนได้⁸ แต่ควรเฝ้าระวัง ถ้ามีโอกาสที่อาการจะรุนแรงขึ้นหรือไม่สามารถรักษาได้ด้วยยาอื่น พิจารณาให้ lipid emulsion

 มหาวิทยาลัยมหิดล คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล	แนวทางปฏิบัติงาน	หน้า : 6 / 9
	เรื่อง : การดูแลผู้ป่วยกรณีเกิดภาวะแทรกซ้อนของ local anesthetic systemic toxicity (LAST)	รหัสเอกสาร : AS-01-4-001-03 บทวนครั้งที่ : -

ก่อนได้ โดยการรักษาด้วย lipid emulsion ถือเป็นการรักษาที่ความเสี่ยงไม่สูงมาก เนื่องจากมีผลข้างเคียงไม่รุนแรงมาก เช่น ภาวะไขมันในเลือดสูง แพ้ บางรายอาจพบภาวะตับโต เอนไซม์ตับขึ้นชั่วคราว⁹ โดยขนาดของ lipid emulsion ที่แนะนำคือ 1.5 mL/kg ทางหลอดเลือดดำใน 2-3 นาที และให้ยาต่อเนื่องในอัตรา 1.5 mL/kg/min ต่ออีกประมาณ 15-20 นาที ในรายที่ไม่ดีขึ้น อาจพิจารณาให้ 1.5 mL/kg ซ้ำ หรือเพิ่มขนาดของยาที่ให้ต่อเนื่องและขนาดสูงสุดที่ได้คือ 12 mL/kg²

สำหรับผู้ที่มีการชักแนะนำให้ใช้ยากลุ่ม benzodiazepine เนื่องจากกดระบบหัวใจน้อย ถ้าไม่ดีขึ้น สามารถให้ propofol ได้ แต่ให้เริ่มที่ขนาดน้อย เช่น 20 mg สำหรับปัญหาทางระบบหัวใจและหลอดเลือด การรักษาภาวะยาพิษเป็นพิษต่างจาก standard advanced cardiac life support (ACLS) คือ ขนาดยา epinephrine 1 มก. IV พบว่า ยิ่งทำให้เกิดหัวใจเต้นผิดจังหวะ (arrhythmogenic) ทำให้ pulmonary gas exchange แย่ลง มีการเพิ่มขึ้นของ lactate และ afterload ซึ่งทำให้เกิดผลข้างเคียงมากขึ้นเทียบกับการรักษาแบบ lipid-based resuscitation ดังนั้น แนะนำว่าให้ใช้ epinephrine ในขนาดน้อยเริ่มต้นที่ ≤ 1 ไมโครกรัม/กก.¹ ไม่แนะนำให้ใช้ vasopressin เพราะมีฤทธิ์ vasoconstriction อย่างมากมีผลต่อการลด tissue perfusion และลด cardiac output เกิดผลร้ายตามมาในสัตว์ทดลอง¹ และควรเลี่ยงยา beta blocker และ calcium channel blocker

8. ภาควิชา

8.1 ยาชา(local anesthetic)¹⁰⁻¹²

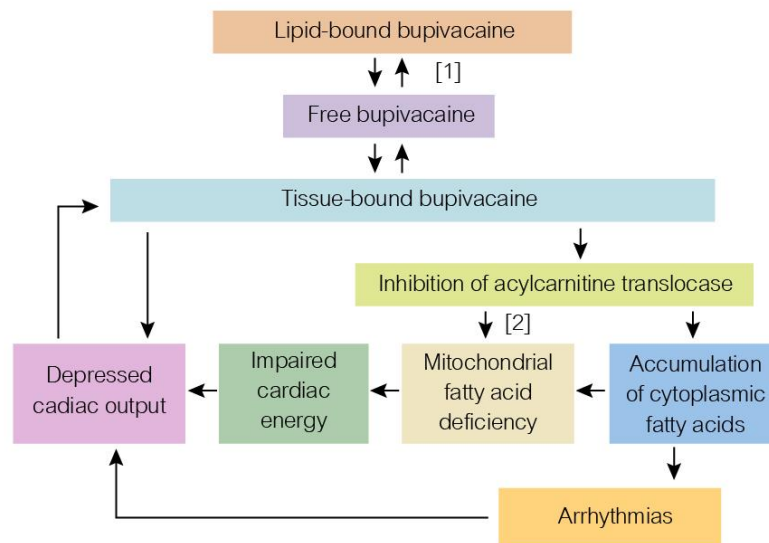
ยาชามีผล cardiotoxicity คือ ทำให้ cardiac conduction ผิดปกติการบีบตัวของหัวใจแย่งมีการเปลี่ยนแปลงของ myocardial metabolism โดยที่กลไกของการเกิดที่แน่นอนยังไม่ทราบชัดเจน

ยาชาแต่ละชนิดมีผลต่อระบบประสาทและระบบหัวใจที่ต่างกันเรียกว่า CVS/CNS ratio หมายถึง อัตราส่วนระหว่างขนาดยาที่ทำให้ระบบหัวใจและหลอดเลือดล้มเหลวเทียบกับระดับยาที่ทำให้เกิดการชักโดยถ้า CVS/CNS ratio กว้าง แปลว่า คนไข้จะมีการชัคนำมาก่อนค่อนข้างนานแล้ว จึงมีความดันตกหรือหัวใจเต้นผิดจังหวะรุนแรง ซึ่งทำให้ทีมแพทย์ที่ดูแลรักษาภาวะ LAST ได้ทันก่อนที่จะมี CVS collapse โดยที่ margin of safety ต่อระบบหัวใจของยาชาที่เป็น long-acting มีค่าที่แคบกว่า short-acting local anesthetics⁴

จากการทดลองในหนู¹¹ ใช้ค่าของ prolongation ของ QRS interval วัด electrophysiological toxicity พบว่าค่า CVS/CNS ratio ของ racemic bupivacaine, levobupivacaine และ ropivacaine เท่ากับ 2.1, 1.2, 1 ตามลำดับ แสดงว่ายาชาชนิด long-acting ที่ใช้อยู่ในปัจจุบันมีพิษต่อหัวใจตามลำดับดังนี้ racemic bupivacaine > levobupivacaine > ropivacaine นอกจากยาชาทำให้เกิดความผิดปกติของ cardiac conduction และ contractility แล้วยังทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของ myocardial metabolism ดังนี้ คือ จากรายงาน¹³ ที่เกิด cardiotoxicity ในผู้ป่วยที่ได้รับ bupivacaine 22 มิลลิกรัมฉีดใต้ผิวหนัง ทำให้เกิดความสงสัยว่า carnitine เกี่ยวข้องอย่างไรกับยาชาเป็นพิษ carnitine เป็น amino acid ชนิดหนึ่ง เด็กเล็กและเด็กทารกจะได้ carnitine จากอาหารจำพวกเนื้อสัตว์และนม ส่วนเด็กโตและผู้ใหญ่สร้าง carnitine เองได้ carnitine มีหน้าที่นำ fatty acid ผ่าน inner mitochondrial membrane เข้าไปเพื่อสลายเป็นพลังงานและยังเป็นสารที่จับกับ organic acids ผ่าน mitochondrial membrane ออกมาแล้วขับออกทางปัสสาวะ ผู้ป่วย carnitine deficiency ซึ่งเป็นโรคพันธุกรรมเมตาบอลิก ไม่สามารถใช้พลังงานจากไขมันได้เต็มที่

จากการศึกษาของ Weinberg และคณะ ทำให้ทราบว่า bupivacaine นั้นมีฤทธิ์ inhibit carnitine acylcarnitine translocase ซึ่งเป็นเอนไซม์ที่มีผลต่อ carnitine ซึ่งเป็นตัวนำ fatty acid ให้ mitochondria ทำให้ mitochondria ของกล้ามเนื้อหัวใจขาดพลังงาน ดังภาพที่ 1

 มหาวิทยาลัยมหิดล คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล	แนวทางปฏิบัติงาน	หน้า : 7 / 9
	เรื่อง : การดูแลผู้ป่วยกรณีเกิดภาวะแทรกซ้อนของ local anesthetic systemic toxicity (LAST)	รหัสเอกสาร : AS-01-4-001-03 ทบทวนครั้งที่ : -



ภาพที่ 1: Sites of maintenance and potentiation of bupivacaine cardiotoxicity

การให้ lipid ในกรณีที่เกิดยาชาเป็นพิษสันนิษฐานจากหลายกลไกที่เด่นๆ คือ (1) lipid sink ไปกับยาชา ทำให้ลด free bupivacaine ซึ่งจะมีพิษต่อหัวใจ (2) lipid-providing substrate เป็นการทดแทนพลังงานส่วน fatty acid ให้กับกล้ามเนื้อหัวใจ

8.2 ขนาดของยาชาที่แนะนำในการระงับความรู้สึกเฉพาะส่วนในเด็ก⁷

ตำแหน่งที่ทำ RA	น้ำหนักเด็ก	ปริมาณ (มก/กก.)	ชนิดของยาชา
Spinal block	< 4 กก. 5-15 กก. > 15 กก.	1 0.4 0.3	heavy bupivacaine 0.5%
Caudal block - sacral dermatome - lumbar dermatome - thoracic dermatome		ขนาดยา < 2.5 มก/กก. (2 มก/กก. ใน ropivacaine) ปริมาตรยา 0.5 มล/กก. 1.0 มล/กก. 1.25 มล/กก.	Levobupivacaine 0.25% /หรือ bupivacaine 0.25% หรือ ropivacaine 0.2%
Lumbar/thoracic epidural		< 1.7 มก/กก.	Levobupivacaine หรือ bupivacaine หรือ ropivacaine
Continuous epidural analgesia infusion	< 3 เดือน 3 เดือน-1 ปี > 1 ปี	0.2 มก/กก/ชม. 0.3 มก/กก/ชม. 0.4 มก/กก/ชม.	
USG upper extremity PNB		0.5-1.5 มก/กก.	
USG lower extremity PNB			

 มหาวิทยาลัยมหิดล คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล	แนวทางปฏิบัติงาน	หน้า : 8 / 9
	เรื่อง : การดูแลผู้ป่วยกรณีเกิดภาวะแทรกซ้อนของ local anesthetic systemic toxicity (LAST)	รหัสเอกสาร : AS-01-4-001-03 ทบทวนครั้งที่ : -

ตำแหน่งที่ทำ RA	น้ำหนักเด็ก	ปริมาณ (มก/กก.)	ชนิดของยาชา
USG fascial plane block		0.25-0.75 มก/กก.	
Continuous PNB		0.1-0.3 มก/กก/ชม.	

ขนาดสูงสุดของยาชาที่ใช้บ่อยสำหรับการระงับความรู้สึกเฉพาะส่วนในผู้ใหญ่^{7,11} ตามน้ำหนักตัวผู้ป่วยเป็น lean body weight

	ไม่มี epinephrine (มก/กก.)	มี epinephrine (มก/กก.)
2-Chloroprocaine	11	14
Lidocaine	5	7
Mepivacaine	5	7-9
Bupivacaine	3 (max dose 150 mg)	3 (max dose 150 mg)
Levobupivacaine	3 (max dose 150 mg)	3 (max dose 150 mg)
Ropivacaine	3 (max dose 225 mg)	3 (max dose 225 mg)

ระดับยาชาในเลือดจะขึ้นกับเภสัชจลนศาสตร์ ซึ่งประกอบด้วย การดูดซึม การกระจายตัว การเปลี่ยนแปลงยา และการขับออก โดยปัจจัยที่ส่งผลต่อเภสัชจลนศาสตร์ คือ ชนิดและขนาดของยาชา ถ้าเป็น aminoamide จะถูกแปลงยาที่ตับโดยใช้ CYP450 ถ้ากลุ่ม aminoester จะแปลงยาโดยกระบวนการ hydrolysis โดย plasma cholinesterase⁴ ตำแหน่งที่ฉีดยา โดยตำแหน่งที่มี systemic absorption มาก จะมีระดับยาในเลือดสูงขึ้น โดยเรียงตามลำดับดังนี้

Intrapleural > intercostal > lumbar epidural > brachial plexus > subcutaneous > sciatic > femoral¹⁵ สารที่ผสมในยาชา (adjuvant) เช่น epinephrine จะทำให้มี vasoconstriction ลดการดูดซึมยาได้ ระดับ alpha 1 glycoprotein เนื่องจากเป็นโปรตีนหลักที่จับกับยาชา ถ้าโปรตีนนี้ลดลงจะทำให้ยาอยู่ในรูป free form มากขึ้น

8.3 การรักษาโดยให้ Lipid emulsion ทางหลอดเลือดดำ^{2,3}

ได้มีการกล่าวถึงการรักษาโดยให้ lipid emulsion สำหรับยาชาเป็นพิษตั้งแต่ในการประชุมทางการแพทย์ปี 2001 จากนั้นเริ่มมีการให้ lipid มากขึ้นในทางปฏิบัติ โดยมีการศึกษาครั้งแรกของ Guy L Weinberg ตั้งแต่ปี 1998 โดยรายงานถึงประโยชน์ของการรักษาโดยให้ lipid emulsion ในหนูที่ทำให้เกิดหัวใจหยุดเต้นจาก bupivacaine และมีประโยชน์ในการแก้พิษของ bupivacaine ในสุนัข เริ่มมีการนำมาใช้ในผู้ป่วยจริงโดยจากรายงานของแพทย์หญิง Meg Rosenblatt และคณะในปี 2006 ที่นำ lipid มาใช้ในกรณีที่เกิดภาวะหัวใจหยุดเต้นจากพิษของยาชา จากนั้นเริ่มมีรายงานมากขึ้นจากการให้ lipid ในรายงานผู้ป่วยที่เกิดยาชาเป็นพิษ เชื่อว่าการรักษาภาวะยาชาเป็นพิษด้วย lipid emulsion ออกฤทธิ์จากกลไก²

1) รับยาชาจากหัวใจและสมอง ส่งไปยังกล้ามเนื้อและตับ (shuttling effect) อาศัยความสามารถในการละลายไขมัน (lipophilicity) และการแตกตัวเป็นประจุของยาชา มาจับประจุลบของ lipid emulsion ทำให้ค่าครึ่งอายุ (elimination half-life) ของยาชา เช่น bupivacaine, lidocaine, mepivacaine สั้นลง

2) เพิ่มการบีบตัวของหัวใจ (cardiotonic effects) ส่งผลให้เลือดบีบตัวออกจากหัวใจต่อนาที (cardiac output) และความดันเลือดเพิ่มขึ้น

 มหาวิทยาลัยมหิดล คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล	แนวทางปฏิบัติงาน	หน้า : 9 / 9
	เรื่อง : การดูแลผู้ป่วยกรณีเกิดภาวะแทรกซ้อนของ local anesthetic systemic toxicity (LAST)	รหัสเอกสาร : AS-01-4-001-03 ทบทวนครั้งที่ : -

3) ป้องกันการบาดเจ็บของหัวใจ (cardioprotective pathway) จากกลไกของ cardiac ischemia-reperfusion injury เรียกว่า postconditioning effect

8.4 เทคนิคอื่นที่ใช้ยาชา

- Topical anesthesia of airway mucosa ขนาดยา lidocaine สูงสุดที่แนะนำใน airway mucosa คือ 9 mg/kg¹⁶ เนื่องจากขณะพ่นยาอาจมียาชาที่ระเหยในอากาศหรือในบางรายกลืนลงไปทำให้ยาชาบางส่วนไม่ได้รับการดูดซึม แต่อย่างไรก็ตามบุคลากรทางวิสัญญีควรระมัดระวังการให้ยาในกลุ่มคนไข้เสี่ยง เพราะยังสามารถเกิด LAST ได้
- Intravenous local anesthesia มีหลักฐานว่าการให้ lidocaine ทางหลอดเลือดดำช่วยลดความเจ็บได้ โดยเฉพาะในการผ่าตัดทางเดินอาหาร โดยขนาดที่แนะนำ คือ lidocaine 1-2 mg/kg และให้ต่อทางหลอดเลือดดำในอัตรา 0.5-3 mg/kg/hr¹⁷
- Tumescent anesthesia นิยามคือ การใช้ยาชาความเข้มข้นต่ำปริมาณมากฉีดที่ชั้นไขมันใต้ผิวหนัง (subcutaneous tissue) ยาชาที่นิยมใช้คือ lidocaine ความเข้มข้น 0.05-0.1% ผสมกับ epinephrine โดยนิยมใช้ในการดูดไขมัน (liposuction) ขนาดของยาชาที่แนะนำโดย American Academy of Dermatology (AAD) คือ lidocaine 55 mg/kg¹⁸ โดยที่สามารถใช้ยาชาขนาดสูงได้อาจเป็นเพราะยาชาฉีดที่ชั้นไขมันและมีการดูดไขมันออกในภายหลัง¹⁹ แต่ต่อมาได้มีการใช้ tumescent ในหัตถการอื่นๆ ที่ไม่ใช้การดูดไขมัน เช่น การผ่าตัดเลเซอร์เส้นเลือดขอด ขนาดของยาชาที่แนะนำ คือ 28 mg/kg²⁰
- Combined technique ในปัจจุบันจะพบการให้ยาชาหลายเทคนิคร่วมกัน เช่น ในการผ่าตัดเปลี่ยนข้อเข่า มีหลักฐานว่าการทำ PNB ร่วมกับ periarticular block จะทำให้ผู้ป่วยปวดน้อยลง เคลื่อนไหวได้เร็ว ลดการใช้ยา opioid เทียบกับการทำ periarticular block อย่างเดียว จากการศึกษาของ Rachel N. et al. ในการเปลี่ยนเข่า 4527 เข่า พบว่า 75% ของผู้ป่วยจะได้ยาชาเกินขนาด โดยค่ากลาง คือ bupivacaine 4.4 mg/kg ไม่มีผู้ป่วยคนใดมีอาการที่แสดงว่าเป็น LAST ชัดเจน แต่เนื่องจากเป็นเพียง observational research ยังไม่มีหลักฐานที่ชัดเจนว่าสามารถฉีดยาชาเกินขนาดได้อย่างปลอดภัย และถ้าพิจารณาถึงเภสัชจลนศาสตร์ของ 2 เทคนิค จะพบว่าเวลาที่ระดับยาชาในเลือดขึ้นสูงสุดจะแตกต่างกัน โดย adductor canal block คือ 30-45 นาที และในกรณีของ periarticular block ระดับยาจะขึ้นสูงสุดประมาณ 6-24 ชั่วโมงหลังปลด tourniquet²¹

Expiry date : 23-06-2572