

Émulsions lipidiques intraveineuses : où en est-on ?

Karine Nouette-Gaulain¹, Florian Robin¹, Hélène Beloeil²

¹Laboratoire Maladies Rares: Génétique et Métabolisme (MRGM), Université Segalen Bordeaux 2, F-33076 Bordeaux, France; CHU Bordeaux, Pôle d'Anesthésie Réanimation, Centre François Xavier Michelet, F-33076 Bordeaux

²Pôle d'Anesthésie Réanimation, CHU Rennes, 2 avenue Henri Le Guilloux, 35033 Rennes, Cedex et Unité Inserm U 991, Université Rennes 1

POINTS ESSENTIELS

- L'anesthésie régionale est en plein essor et le risque de toxicité systémique augmente avec le nombre des indications.
- L'intérêt des émulsions lipidiques intraveineuses a été souligné dans de nombreux cas cliniques et études expérimentales. Une réduction du temps nécessaire pour un retour à un état hémodynamique stable et une amélioration du taux de survie est classiquement décrite sur les modèles animaux. Le manque d'études chez l'homme est responsable du faible niveau de preuve.
- Le mécanisme d'action de l'interaction entre une émulsion lipidique intraveineuse (ELI) et un anesthésique local (AL) est mal connu, et est à l'origine d'une controverse. Les interactions ELI-AL pourraient être secondaires à un phénomène de piège lipidique intravasculaire mais également pourraient s'expliquer par des modifications métaboliques intracellulaires et par une modulation de l'action de l'anesthésique local sur le canal sodique.
- L'interaction entre une émulsion lipidique intraveineuse et un anesthésique local pourrait être modifiée par de fortes doses d'adrénaline, par une hypoxie et une acidose.
- Les émulsions lipidiques intraveineuses sont recommandées par l'ASRA et par la Sfar lors d'une réanimation d'un arrêt cardio-respiratoire induit par un surdosage systémique en anesthésique local.
- Les émulsions lipidiques intraveineuses pourraient probablement être utilisées lors d'un surdosage en bêtabloquants, inhibiteurs calciques, amiodarone, psychotropes. Le risque lié à l'utilisation d'une émulsion lipidique intraveineuse est peu décrit.



Les interactions entre les agents lipophiles et les émulsions lipidiques intraveineuses (ELI) sont connues depuis 1962 : la durée d'une anesthésie par thiopental serait réduite lors de l'administration d'une émulsion lipidique chez le rat [1]. En 1998, l'équipe de Guy Weinberg décrit les premières interactions entre la bupivacaïne et les ELI [2]. Deux types de résultats sont obtenus : i) Après un prétraitement par Intralipid® chez des rats, la dose toxique de bupivacaïne entraînant un arrêt cardio-respiratoire est significativement plus élevée que chez des rats contrôles recevant uniquement du sérum salé, ii) Lors d'un arrêt cardio-respiratoire induit par une dose toxique de bupivacaïne, le taux de mortalité des rats est significativement plus faible s'ils reçoivent une solution d'Intralipid® lors de la réanimation. Suite à ces résultats, de nombreux travaux expérimentaux complémentaires ont exploré les mécanismes d'action qui pourraient expliquer ces phénomènes et la littérature a été enrichie à partir de 2006 par la publication de nombreux cas cliniques soulignant les effets bénéfiques des ELI [3]. Les ELI ont ainsi trouvé progressivement une indication dans le traitement d'un surdosage en anesthésique local (AL) puis dans les recommandations internationales [4, 5]. Mais, l'absence d'étude humaine randomisée et l'hétérogénéité des résultats des études expérimentales ont donné naissance à une controverse concernant les effets bénéfiques des interactions ELI-AL. Ces différents points seront abordés successivement dans cette revue.

MÉCANISMES POUVANT ÊTRE IMPLIQUÉS DANS L'INTERACTION ELI-AL

Suite aux effets d'une injection d'ELI sur la toxicité induite par la bupivacaïne chez le rat, ces résultats ont ensuite été retrouvés sur cœur isolé [6] et sur des chiens au cours d'une anesthésie générale [7]. Les mécanismes impliqués dans cette prévention, voire protection, ne sont pas clairement connus. Plusieurs hypothèses sont décrites, parfois complémentaires les unes des autres.

Pharmacocinétique des anesthésiques locaux

Avant d'aborder ces hypothèses, faisons un bref rappel sur la pharmacocinétique des AL. Les AL sont des molécules liposolubles, mais dont la liposolubilité varie en fonction de la molécule. Dans le sang, les AL sont globalement soit liés à une protéine (l'albumine, l'alpha-1 glyco-protéine), soit libres et responsables de la toxicité systémique. Le métabolisme est essentiellement hépatique. Lors d'une administration intravasculaire accidentelle d'AL, l'AL va dans un premier temps diffuser dans les organes richement perfusés (le cœur, le cerveau), puis dans les organes peu perfusés tels la graisse [8].

Hypothèse du piège lipidique

L'interaction entre l'ELI et les AL pourraient s'expliquer par la formation d'un piège lipidique. En utilisant des méthodes de microcalorimétrie, le type de liaison entre ELI et AL serait probablement de nature entropique [9].

Sur cœur isolé de rat, l'administration d'ELI est associée une récupération rapide de la contraction cardiaque et à une diminution de la concentration tissulaire de bupivacaïne radio marquée [6]. Des études *in vitro* basées sur la colorimétrie [10] et sur l'étude des liaisons ELI-AL [9] sont en faveur de l'hypothèse du piège lipidique. Suite à des études expérimentales, la modélisation pharmacocinétique d'une injection intravasculaire de bupivacaïne suggère

qu'une administration d'ELI diminue de 11% la concentration tissulaire de bupivacaïne dans le cœur 3 minutes après l'injection d'ELI, et de 18% dans le cerveau, 15 min après la fin de l'injection [8]. En revanche, la concentration de bupivacaïne dans le tissu adipeux augmenterait. Dans ce modèle, l'injection d'ELI s'accompagnerait d'une augmentation de la concentration plasmatique totale de bupivacaïne associée à une diminution de la concentration de la fraction libre. Ces résultats suggèrent une liaison des AL avec l'ELI. Tandis que le délai de 3 minutes est compatible avec l'hypothèse du piège lipidique et avec les résultats décrits dans les cas cliniques, le délai d'action de 15 minutes au niveau du cerveau laisse supposer l'implication d'autres phénomènes *in vivo*.

Implication probable du métabolisme métabolique

En 1961, Shipp et al. [11] démontre que les lipides sont les substrats énergétiques essentiels pour le cardiomyocytes. Les lipides sont métabolisés via le cycle de la bêta-oxydation et vont fournir les substrats essentiels pour la synthèse de l'ATP mitochondrial.

Sur un modèle de rat *in vivo* et sur un cœur isolé de rat soumis à un phénomène d'ischémie-reperfusion, l'administration d'une ELI va diminuer la taille de l'infarctus du myocarde induite par l'ischémie, cet effet cytoprotecteur étant significativement plus important que celui induit par la cyclosporine A [12]. Ce phénomène observé lors de la reperfusion du myocarde est associé à l'activation de kinases favorisant la cytoprotection, telle la phosphorylation de l'Akt et de la GSK-3bêta.

Par opposition, les anesthésiques locaux à des fortes concentrations interagissent également avec le métabolisme mitochondrial en inhibant le transport des acides gras à chaîne longue, en diminuant le potentiel de membrane et la synthèse d'ATP mitochondriale [13, 14].

En combinant les différents effets, la charge rapide en acide gras apportée par l'administration d'ELI pourrait compenser le blocage métabolique induit par les AL. Cette théorie a été suggérée par les travaux de l'équipe de Stehr et al [15]. Sur cœur isolé de rat, un apport supplémentaire en acide gras permettait de réduire l'altération de la fonction cardiaque induite par la bupivacaïne. Cette théorie métabolique mitochondriale vient d'être complétée par une étude évaluant l'effet d'un blocage spécifique du métabolisme lipidique en association à un surdosage en AL avec administration d'ELI [16]. *In vivo*, un blocage spécifique du métabolisme lipidique par une concentration élevée de CVT-4325 lors d'un protocole bupivacaïne(10mg/kg IV)-ELI chez des rats induit un effondrement majeur de la fréquence cardiaque, de la fraction d'éjection et de la fraction de raccourcissement. Cela suggère donc qu'un prétraitement par CVT-4325 abolit l'effet d'une ELI et que le métabolisme des acides gras est impliqué dans l'interaction protectrice ELI-AL.

Mais d'autres voies de signalisation peuvent également être impliquées. L'administration d'ELI après une asystolie induite par une dose toxique d'AL chez le rat pourrait permettre de préserver le métabolisme calcique et d'inhiber l'ouverture du PTP [16]. De plus, les acides gras pourraient interférer sur l'action des AL sur le canal sodique [17]. Sur culture cellulaire (HEK-293 cells), l'association acide gras-bupivacaïne diminue significativement le bloc tonique et le bloc phasique, par comparaison au bloc induit par la bupivacaïne seule. Cet effet direct sur le canal sodique pourrait moduler également la toxicité induite par la bupivacaïne et pourrait contribuer à une protection cellulaire.

Effet de l'ELI sur les paramètres hémodynamiques

Lors d'un surdosage toxique systémique d'AL, les signes cardiovasculaires couramment décrits sont les troubles de la conduction, les troubles du rythme, se compliquant d'une asystolie, une diminution de la fraction d'éjection et de la fraction de raccourcissement, un effondrement du débit cardiaque et des résistances vasculaires systémiques.

En absence d'AL, l'administration isolée d'ELI chez le rat augmente significativement le flux aortique et la pression artérielle par rapport à une administration de sérum salé isotonique.

En conclusion, les interactions ELI-AL pourraient être secondaires à un phénomène de piège lipidique intravasculaire mais également pourraient s'expliquer par des modifications métaboliques intracellulaires et une modulation de l'action de l'AL sur le canal sodique.

CONTROVERSE CONCERNANT LES INTERACTIONS ENTRE DES ÉMULSIONS LIPIDIQUES ET LES ANESTHÉSIFIQUES LOCAUX

Résultats controversés des études expérimentales

Tandis que les résultats sur les modèles murins, lapins ou chiens sont assez homogènes [18], les expérimentations réalisées chez le cochon ne mettent pas en évidence un effet bénéfique de l'interaction ELI-AL. Dans ce dernier modèle, la liaison ELI-AL n'est pas démontrée et aucune amélioration du taux de survie n'est observée chez les animaux recevant une ELI [19].

Chez le volontaire sain au cours d'une étude prospective randomisée, une injection intraveineuse de bupivacaïne 0,5 mg/kg a été réalisée en 20 minutes, suivie d'une administration d'Intralipid® 20% (bolus de 1,5ml/kg en 1min puis 29 min de perfusion continue à 0,25 ml/kg/min), le groupe contrôle recevait de la bupivacaïne et du sérum salé isotonique [20]. La valeur de la concentration plasmatique de bupivacaïne (total et libre) diminuait légèrement. Le seuil des concentrations toxiques de la bupivacaïne n'étant pas atteint, les mécanismes de protection ne sont probablement pas saturés, et la différence significative entre les traitements est donc probablement difficile à mettre en évidence.

Rôle du terrain

La toxicité des anesthésiques locaux est majorée en cas d'hypoxie et d'acidose. De plus ces deux paramètres pourraient influencer l'action d'une injection d'ELI. Ainsi, l'injection d'ELI doit s'intégrer dans une stratégie de réanimation avec injection d'agent vaso-actif et des objectifs stricts.

Lors d'une asystolie induite par la bupivacaïne sur cœur isolé de rat, la récupération de la fonction cardiaque initiale est meilleure si l'organe bénéficie d'une association adrénaline (0,15 µg/kg) et ELI, plutôt que d'un seul des deux traitements [21]. En revanche, l'équipe de Guy Weinberg démontre qu'une injection d'ELI a un effet significativement meilleur que l'injection d'adrénaline (30 µg/kg) au cours d'une réanimation cardio-vasculaire chez le rat [22]. Ces résultats discordants pourraient s'expliquer par la différence de posologies d'adrénaline utilisée et donc par l'effet *use-dependence* démontré dans d'anciens travaux : les posologies d'adrénaline utilisées seraient au-delà d'un certain seuil, et donc trop

élevées pour être bénéfiques. Cette hypothèse a été confirmée dans une étude complémentaire où différentes posologies d'adrénaline (1-2,5-10 et 25 µg/kg) ont été évaluées [23]. Chez les rats, des doses d'adrénaline supérieures à 10 µg/kg s'accompagnaient d'une élévation des lactates, d'une acidose sévère, rendant la réanimation plus complexe et moins performante [23].

L'interaction ELI-AL semblerait modifiée en cas d'hypoxie. En effet, dans les deux études suivantes, des doses d'adrénaline entre 40 et 200 µg/kg se révèlent plus efficaces que l'ELI si une période d'hypoxie est appliquée à l'animal. Ainsi, si l'injection de 5 mg/kg de bupivacaïne 0,5% est suivie d'une période d'hypoxie d'une à deux minutes, le taux de survie des rats est meilleur dans le groupe adrénaline-vasopressine que dans le groupe ELI seule [24]. De même, sur un modèle de lapin avec clampage de la trachée lors d'une injection toxique de bupivacaïne, la réanimation (ventilation, massage cardiaque, adrénaline) d'un ACR est moins performante si une ELI est administrée chez l'animal, le groupe témoin recevant du sérum salé [25].

Le pH pourrait également modifier l'interaction ELI-AL. Après injection de 10mg/kg de bupivacaïne chez le porc, une réanimation est réalisée avec ventilation, massage cardiaque et adrénaline. Une injection d'ELI ou de sérum salé isotonique est ensuite réalisée. Dans les deux groupes, le taux de survie n'est significativement différent. En revanche, l'analyse des résultats révèle une acidose majeure lors de la réanimation des animaux, suggérant une interaction entre l'acidose et l'administration d'ELI possible [26].

L'ensemble de ces résultats suggère une titration des doses d'adrénaline, des objectifs de normoxie et normocapnie lors d'une réanimation d'une asystolie induite par les AL.

Propriétés biochimiques des ELI et AL : quel rôle ?

Schématiquement, les ELI sont composées d'acides gras à chaîne longue (exemple Intralipid[®]) ou d'un mélange chaîne longue et chaîne intermédiaire (exemple Medialipid[®]). Les propriétés liposolubles sont différentes pour chaque AL. Des études in vitro ont évalué l'interaction ELI-AL en fonction des propriétés de chaque solution. En présence d'une solution tampon, la solubilité et la capacité de liaison d'une solution d'acides gras à chaîne longue sont significativement meilleures que celles d'une solution comprenant un mélange d'acide gras à chaîne longue et intermédiaire [9]. En revanche, en présence de sérum humain, une ELI composée d'un mélange d'acides gras à chaîne longue et intermédiaire paraît plus performante pour séquestrer les AL [27]. Il paraît donc difficile de conclure au vu des résultats très divergents de ces études in vitro. Testée chez le rat, cette hypothèse serait en faveur d'une ELI composée uniquement d'acides gras à chaîne longue : le taux de rats survivant à une réanimation classique est supérieur dans le groupe Intralipid[®] que dans le groupe recevant une ELI composée d'un mélange acides gras à chaîne longue et intermédiaire [28]. Chez le cochon, les deux ELI (Intralipid[®] et un mélange acides gras à chaîne longue et intermédiaire) permettaient une meilleure récupération des paramètres cardiaques et hémodynamiques que dans le groupe sérum salé isotonique, mais le manque de puissance de l'étude ne permet pas de mettre en évidence une différence significative entre les ELI [29].

PLACE DES ÉMULSIONS LIPIDIQUES DANS LES RECOMMANDATIONS PROFESSIONNELLES LORS D'UN SURDOSAGE SYSTÉMIQUE EN ANESTHÉSIE LOCAL

Anesthésiques locaux et risque de toxicité systémique

L'administration locale d'AL peut se compliquer d'une injection directe vasculaire ou d'une diffusion vasculaire passive, les deux cas conduisant à un surdosage toxique systémique d'AL. Ces surdosages sont caractérisés par des signes neurologiques et/ou cardiaques dont les cas les plus sévères conduisent à des convulsions, un coma et/ou un arrêt cardio-respiratoire.

Aujourd'hui, une quarantaine de cas cliniques publiés souligne l'effet bénéfique d'une administration d'ELI lors de la survenue d'un surdosage en AL, tels que la bupivacaïne et la ropivacaïne, chez la plupart des patients. Dans le premier cas clinique publié en 2006, un homme de 58 ans avait bénéficié d'un bloc interscalénaire avec mépivacaïne et bupivacaïne [3]. A la fin du bloc, le patient a présenté des signes neurologiques graves puis un arrêt cardio-respiratoire. Après 20 minutes de réanimation et la persistance d'une instabilité hémodynamique, l'administration de 100 ml d'Intralipid® 20% a été suivie par une amélioration très rapide des paramètres hémodynamiques et électriques, le patient ne présentant par la suite aucune complication neurologique. Ces résultats ont été décrits chez les adultes, mais également chez des enfants, dès la période néonatale [30]. Très schématiquement, lors d'une réanimation standard survenant après un surdosage en AL, tandis que le patient est massé avec injection d'adrénaline, oxygéné et ventilé, l'administration complémentaire d'ELI s'accompagne le plus souvent d'une amélioration des signes cliniques dans un délai rapide d'environ 5 à 10 minutes.

Nous devons cependant rester vigilants sur les relations de causes à effets car : i) une sous-estimation du nombre d'échecs de la thérapie par ILE ne peut pas être exclues, ii) les études prospectives et randomisées sur ce sujet ne sont pas possibles

Recommandations internationales

Ainsi depuis plusieurs années, l'« American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine » a publié une *check-list* à suivre en cas d'arrêt cardio-respiratoire induit par une injection toxique d'AL. Cinq points sont clairement identifiés en 2012 [4] :

- Appel à l'aide
- Démarche initiale
 - o Gestion des voies aériennes et ventilation avec 100% d'oxygène
 - o Prise en charge des troubles neurologiques graves : les benzodiazépines en premier lieu, et ne pas injecter de propofol
 - o Organiser la possibilité d'une CEC
- Prise en charge de l'asystolie
 - o Massage cardiaque prolongé
 - o Éviter la vasopressine, les inhibiteurs calciques, les bêtabloquants, ou d'autres anesthésiques locaux
 - o Titration des doses d'adrénaline (<1 µg/kg)
- Traitement par ELI (20%)
 - o Bolus initial de 1,5 ml/kg IV en 1 minute

- Perfusion continue de 0,25 ml/kg/min
 - Répéter le bolus une ou deux fois en cas de collapsus cardiovasculaire persistant
 - Perfusion continue au moins 10 min après le retour à un équilibre hémodynamique satisfaisant
 - Éviter de dépasser la dose maximale de 10ml/kg au cours des 30 premières minutes
- Déclaration de l'événement indésirable grave sur le site <http://www.lipidrescue.org/>

Finalement, les auteurs proposent une surveillance prolongée supérieure à 12 heures justifiée par un risque de récurrence à l'arrêt de l'ELI.

Les recommandations disponibles sur le site de la SFAR (<http://www.sfar.org/accueil/article/340/toxicite-systemique-aigue-des-anesthésiques-locaux>) diffèrent en quelques points, dont le recours non indispensable à la perfusion continue et la durée de surveillance réduite à 6 heures.

RISQUES ET PERSPECTIVES

Perspectives

Aujourd'hui, la littérature a été enrichie de cas cliniques au cours desquels l'ELI a été utilisée pour antagoniser des surdosages d'autres agents liposolubles [31]. Ainsi, les ELI ont été utilisées en cas de surdosages en bêtabloquants, en amiodarone, en inhibiteurs calciques, en psychotropes. Mais la description des interactions ELI-agents liposolubles a les mêmes limites que celles décrites avec les AL : peu d'études sur modèle animal, essentiellement des cas cliniques. De plus, se pose le problème du patient qui arrive aux urgences pour une prise médicamenteuse dont la nature n'est pas connue : existe-t-il un risque à administrer une ELI ?

Risques liés à une perfusion d'ELI

En cas de surdosage systémique en AL, il est recommandé d'éviter de dépasser la dose maximale de 10 ml/kg au cours des 30 premières minutes. Cette recommandation peut s'expliquer sur les arguments suivants. Sur modèle animal, la perfusion d'ELI lors d'un arrêt cardio-respiratoire induit par un surdosage en AL va majorer la vasoconstriction et l'hyperlactatémie induite par l'adrénaline [23]. Lors d'une antagonisation d'un surdosage en amiodarone avec une ELI, une coloration cutanée rouge est parfois décrite. Lors d'injection de grand volume d'ELI chez le rat, une élévation des triglycérides est observée au cours des 48 premières heures, associée à une élévation de l'amylase et des ASAT [32]. Ces résultats biologiques sont décrits dans certains cas cliniques [5]. En histologie chez le rat, une administration de 60 à 80 ml/kg en 30 minutes d'ELI s'accompagne de lésions histologiques au niveau des poumons (infiltration de neutrophiles et microhémorragies intra-alvéolaires) et du foie (stéatose microvasculaire) [32]. Si nous gardons en tête que le facteur de conversion théorique des doses d'ELI entre le rat et l'homme recommandé par la FDA est de 6, il est justifié de ne pas dépasser la dose maximale de 10 ml/kg au cours des 30 premières minutes [12].

CONCLUSION

Au vu des données issues des études expérimentales et des cas cliniques, les ELI font aujourd'hui partie des recommandations à suivre lors d'un arrêt cardio-respiratoire induit par un surdosage systémique en anesthésique local. Les ELI ne doivent pas être substituées aux autres moyens de réanimation, mais sont un élément supplémentaire. Des études expérimentales complémentaires et un registre de cas cliniques permettront probablement de mieux caractériser l'interaction ELI-AL et de mieux connaître les éléments qui aujourd'hui amènent parfois à des controverses. De même, des travaux complémentaires permettront de mieux définir la place des ELI au cours de surdosages avec d'autres agents liposolubles.

RÉFÉRENCES

1. Russell RL, Westfall, BA. Alleviation of barbiturate depression. *Anesthesia Analgesia* 1962; 41:582-5.
2. Weinberg GL, VadeBoncouer T, Ramaraju GA, Garcia-Amaro MF, Cwik MJ. Pretreatment or resuscitation with a lipid infusion shifts the dose-response to bupivacaine-induced asystole in rats. *Anesthesiology* 1998; 88:1071-5.
3. Rosenblatt MA, Abel M, Fischer GW, Itzkovich CJ, Eisenkraft JB. Successful use of a 20% lipid emulsion to resuscitate a patient after a presumed bupivacaine-related cardiac arrest. *Anesthesiology* 2006; 105:217-8.
4. 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; 37:16-8.
5. Weinberg GL. Lipid emulsion infusion: resuscitation for local anesthetic and other drug overdose. *Anesthesiology* 2012; 117:180-7.
6. 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; 31:296-303.
7. Weinberg G, Ripper R, Feinstein DL, Hoffman W. Lipid emulsion infusion rescues dogs from bupivacaine-induced cardiac toxicity. *Reg Anesth Pain Med* 2003; 28:198-202.
8. Kuo I, Akpa BS. Validity of the lipid sink as a mechanism for the reversal of local anesthetic systemic toxicity: a physiologically based pharmacokinetic model study. *Anesthesiology* 2013; 118:1350-61.
9. Mazoit JX, Le Guen R, Beloeil H, Benhamou D. Binding of long-lasting local anesthetics to lipid emulsions. *Anesthesiology* 2009; 110:380-6.
10. Papadopoulou A, Willers JW, Samuels TL, Uncles DR. The use of dye surrogates to illustrate local anesthetic drug sequestration by lipid emulsion: a visual demonstration of the lipid sink effect. *Reg Anesth Pain Med* 2012; 37:183-7.
11. Shipp JO, LH; Challoner D. Fatty acid and glucose metabolism in the perfused heart. *Nature* 1961; 189:1018-9.

12. Fettiplace MR, Ripper R, Lis K, Lin B, Lang J, Zider B, et al. Rapid Cardiotoxic Effects of Lipid Emulsion Infusion*. *Crit Care Med* 2013; 41:e156-e62.
13. Nouette-Gaulain K, Bellance N, Prevost B, Passerieux E, Pertuiset C, Galbes O, et al. Erythropoietin protects against local anesthetic myotoxicity during continuous regional analgesia. *Anesthesiology* 2009; 110:648-59.
14. Nouette-Gaulain K, Forestier F, Malgat M, Marthan R, Mazat JP, Sztark F. Effects of bupivacaine on mitochondrial energy metabolism in heart of rats following exposure to chronic hypoxia. *Anesthesiology* 2002; 97:1507-11.
15. Stehr SN, Ziegeler JC, Pexa A, Oertel R, Deussen A, Koch T, Hubler M. The effects of lipid infusion on myocardial function and bioenergetics in l-bupivacaine toxicity in the isolated rat heart. *Anesth Analg* 2007; 104:186-92.
16. 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; 40:2431-7.
17. Mottram AR, Valdivia CR, Makielski JC. Fatty acids antagonize bupivacaine-induced I(Na) blockade. *Clin Toxicol (Phila)* 2011; 49:729-33.
18. Jamaty C, Bailey B, Larocque A, Notebaert E, Sanogo K, Chauny JM. Lipid emulsions in the treatment of acute poisoning: a systematic review of human and animal studies. *Clin Toxicol (Phila)* 2010; 48:1-27.
19. Litonius ES, Niiya T, Neuvonen PJ, Rosenberg PH. Intravenous lipid emulsion only minimally influences bupivacaine and mepivacaine distribution in plasma and does not enhance recovery from intoxication in pigs. *Anesth Analg* 2012; 114:901-6.
20. Litonius E, Tarkkila P, Neuvonen PJ, Rosenberg PH. Effect of intravenous lipid emulsion on bupivacaine plasma concentration in humans. *Anaesthesia* 2012; 67:600-5.
21. Liu L, Xia Y, Chen Y, Wang Q, Shi T, Wang F, et al. The comparative effects of lipid, epinephrine, and their combination in the reversal of bupivacaine-induced asystole in the isolated rat heart. *Anesth Analg* 2012; 114:886-93.
22. 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; 108:907-13.
23. Hiller DB, Gregorio GD, Ripper R, Kelly K, Massad M, Edelman L, et al. Epinephrine impairs lipid resuscitation from bupivacaine overdose: a threshold effect. *Anesthesiology* 2009; 111:498-505.
24. Mayr VD, Mitterschiffthaler L, Neurauder A, Gritsch C, Wenzel V, Muller T, et al. A comparison of the combination of epinephrine and vasopressin with lipid emulsion in a porcine model of asphyxial cardiac arrest after intravenous injection of bupivacaine. *Anesth Analg* 2008; 106:1566-71, table of contents.
25. Harvey M, Cave G, Kazemi A. Intralipid infusion diminishes return of spontaneous circulation after hypoxic cardiac arrest in rabbits. *Anesth Analg* 2009; 108:1163-8.
26. Hicks SD, Salcido DD, Logue ES, Suffoletto BP, Empey PE, Poloyac SM, et al. Lipid emulsion combined with epinephrine and vasopressin does not improve survival in a swine model of bupivacaine-induced cardiac arrest. *Anesthesiology* 2009; 111:138-46.

27. Ruan W, French D, Wong A, Drasner K, Wu AH. 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; 116:334-9.
28. Li Z, Xia Y, Dong X, Chen H, Xia F, Wang X, et al. Lipid resuscitation of bupivacaine toxicity: long-chain triglyceride emulsion provides benefits over long- and medium-chain triglyceride emulsion. *Anesthesiology* 2011; 115:1219-28.
29. Candela D, Louart G, Bousquet PJ, Muller L, Nguyen M, Boyer JC, et al. Reversal of bupivacaine-induced cardiac electrophysiologic changes by two lipid emulsions in anesthetized and mechanically ventilated piglets. *Anesth Analg* 2010; 110:1473-9.
30. Shah S, Gopalakrishnan S, Apuya J, Shah S, Martin T. Use of Intralipid in an infant with impending cardiovascular collapse due to local anesthetic toxicity. *J Anesth* 2009; 23:439-41.
31. Rothschild L, Bern S, Oswald S, Weinberg G. Intravenous lipid emulsion in clinical toxicology. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med* 2010; 18:51.
32. Hiller DB, Di Gregorio G, Kelly K, Ripper R, Edelman L, Boumendjel R, et al. Safety of high volume lipid emulsion infusion: a first approximation of LD50 in rats. *Reg Anesth Pain Med* 2010; 35:140-4.