

국소마취제를 포함한 약물중독에서 해독제로서의 lipid emulsion

신 일 우 · 손 주 태 | 경상대학교 의학전문대학원 경상대학병원 마취과학교실

Lipid emulsion treatment of systemic toxicity induced by local anesthetics or other drugs

Il-Woo Shin, MD · Ju-Tae Sohn, MD

Department of Anesthesiology and Pain Medicine, Gyeongsang National University Hospital, Gyeongsang National University School of Medicine, Jinju, Korea

Although intravenous lipid emulsion (LE) is used mainly for parenteral nutrition, recently it has been used to treat patients with cardiopulmonary resuscitation (CPR)-resistant cardiovascular collapse induced by a toxic dose of local anesthetics or other drugs. Intravenous LE resolves symptoms of local anesthetic systemic toxicity, including convulsion, myoclonus, loss of consciousness, cardiac arrest, supraventricular tachycardia, and ventricular fibrillation. The main underlying mechanisms suggested to be responsible for LE-induced reversal of cardiac arrest due to drug toxicity are the lipid sink effect and the metabolic effect. The lipid sink theory posits that LE extracts a lipid-soluble toxic drug from the tissue. When a patient with cardiovascular collapse induced by a local anesthetic or another lipid-soluble drug is unresponsive to supportive treatments, including CPR and vasopressor therapy, LE administration can be considered. The suggested dosing regimen is as follows: 1) an initial intravenous bolus administration of 20% LE (1.5 mL/kg) is followed by a continuous infusion of 20% LE (0.25 mL/kg/min); and 2) when hemodynamic functions are unstable after the initial LE infusion, an intravenous administration of 20% LE (1.5 mL/kg) is repeated and followed by an increased continuous infusion of 20% LE (0.5 mL/kg/min). Further research is warranted regarding other possible mechanisms of LE's effect, the timing of LE administration, and the effect of various fatty acids on the LE-mediated reversal of cardiac arrest. This article reviews case reports and experimental evidence concerning the LE-mediated reversal of intractable cardiac arrest induced by drug toxicity, the underlying mechanism, and the dosing regimen.

Key Words: Lipid emulsion; Toxicity; Local anesthetics; Heart arrest

서론

Received: March 1, 2014 Accepted: March 15, 2014

Corresponding author: Ju-Tae Sohn

E-mail: jtsohn@nongae.gsnu.ac.kr

© Korean Medical Association

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Lipid emulsion은 중환자실 등에서 환자의 비경구영양(parenteral nutrition)에 주로 사용된다. 그러나 최근에 lipid emulsion이 국소마취제를 포함한 여러 가지 약물중독에서 비특이 해독제(non-specific antidote)로 널리 사용되

고 있다. 그래서 본 논문은 비특이 해독제로 lipid emulsion의 효과, 종류, 작용기전, 국소마취제를 포함한 약물중독에서 치료제로 사용지침, 부작용 등에 대하여 알아보려고 한다. 약물중독에서 lipid emulsion의 효과에 대한 이상적인 연구는 무작위 대조군 임상연구(randomized controlled clinical study)를 하여야 하나 윤리적인 문제로 무작위 대조군 임상연구는 불가능하기 때문에 본 논문의 내용은 대부분 실험연구, 증례보고와 학회 권장지침 등을 근거로 하였다.

국소마취제 전신중독에서 Lipid Emulsion의 효과

국소마취제는 급성통증, 만성통증, 신경차단 등에 많이 사용되고 있다. 국소마취제 사용 시 전신중독을 방지하는 예방 조치로 국소마취제 최대 권장량을 준수하면서 분할 주입하고, 국소마취제 주사 전에 주사기로 흡인하고, 부위마취 시 환자의 활력증후를 관찰하고, 초음파를 사용한 신경차단을 실시하고, epinephrine을 섞어서 국소마취제가 혈관으로 흡수됨을 관찰한다[1]. 그러나 이러한 세심한 주의에도 불구하고 신경차단과 경막외마취 시 전신중독반응(systemic toxic reaction)은 각각 7.5-20/10,000와 4/10,000 빈도로 나타난다[2]. 국소마취제 전신중독(local anesthetic systemic toxicity)은 초기에 현기증, 의식저하, 초조(agitation), 불분명한 발음, 시력장애, 빈맥과 고혈압 등이 나타나고, 심한 중독에서는 중추신경계 흥분, 심부정맥, 심전도장애, 심장수축 억제 등이 나타난다[2]. 심장은 국소마취제 중독에 대하여 뇌보다 덜 예민하기 때문에 심혈관허탈(cardiovascular collapse)에 필요한 국소마취제 양은 중추신경계 흥분 증상을 일으키는 국소마취제 양보다 많이 요구된다[3]. 또한 국소마취제 중독이 생길 때 지방용해도(lipid solubility)가 높은 국소마취제(예: bupivacaine)가 지방용해도가 낮은 국소마취제(예: lidocaine) 보다 상대적으로 심혈관계 허탈을 더 잘 일으킨다[3]. 국소마취제 가운데 심장 독성이 가장 치명적인 bupivacaine 중독에 의한 심정지는 심폐소생술을 하여도 잘

반응하지 않는다[3]. 최초의 실험연구로 1998년 Weinberg 등[4]이 백서에서 Intralipid 20% 전처치가 독성용량 bupivacaine에 의한 심정지로부터 보호하는 효과가 있다고 보고하였다. 2006년 Rosenblatt 등[5]이 최초로 bupivacaine과 mepivacaine을 사용한 목갈비사이차단(interscalene block) 후 국소마취제 독성으로 생긴 심정지 환자에서 심폐소생술을 하면서 Intralipid 20%를 투여하여 성공적으로 환자를 회복시킨 증례를 보고하였다. 그 후로부터 지금까지 국소마취제 bupivacaine, levobupivacaine, ropivacaine 등의 중독으로 나타나는 국소마취제 전신중독 증상인 경련, 초조, 근간대경련(myoclonus), 의식소실, 심정지, 심실빈맥, 심실상빈맥, 심실세동 등을 lipid emulsion으로 치료한 많은 증례가 보고되고 있다[6].

국소마취제 이외의 약물중독 치료에서 Lipid Emulsion 사용

2007년 Sirianni 등[7]은 최초로 국소마취제 이외의 약물 bupropion과 lamotrigine 중독으로 생긴 심폐소생술에 반응하지 않는 심혈관허탈을 Intralipid를 사용하여 회복시켰다고 보고하였다. 국내에서 Gil 등[8]은 제초제 glyphosate 급성 중독 치료에 Intralipid 사용이 대조군에 비하여 저혈압과 부정맥의 빈도를 감소시킨다고 보고하였다. 실험연구에서 lipid emulsion은 glyphosate 계면활성제(surfactant) 제초제에 의하여 생긴 쇼크 동안에 혈압을 증가시켰다[9]. Propranolol, verapamil, amitriptyline 등 비교적 지방용해도가 높은 약물로 중독된 환자에서 lipid emulsion 치료가 효과가 있는 것으로 보고되고 있다[6,10]. 그러나 국소마취제 이외의 약물중독 치료에 있어서 lipid emulsion 효과가 뒤에 설명하는 lipid sink 기전만으로 모두 설명되지 않는다. 국소마취제 이외의 약물중독에서 lipid emulsion이 효과가 있다는 대부분의 임상 증례들은 중독약물에 의하여 나타나는 증후와 증상을 치료하는 심폐소생술을 포함하는 지지요법(supportive care)을 하면서 이러한 치료에 반응이 없는 경우에 lipid emulsion을 투여하여 환자의 혈압과 심박수를 회복시키고 lipid emulsion 투

여 후 혈압상승제(epinephrine 또는 norepinephrine) 요구량이 감소하였다[10]. 국소마취제 이외의 약물중독에서 심폐소생술을 포함한 지지요법에 반응이 없을 때 lipid emulsion이 많이 사용되는 이유는 lipid emulsion은 병원에서 쉽게 얻을 수 있고, lipid emulsion의 높은 치료지수(high therapeutic index), 국소마취제 전신중독 치료에서 극적인 효과가 있다는 증례보고 등으로 설명하고 있다[10]. 국소마취제 이외의 약물중독에서 lipid emulsion 투여 용량에 대하여 정해진 지침은 없으나 아래에 설명한 국소마취제 중독 시 사용하는 용량을 참고로 하여 투여할 수 있다[10]. 그러나 이런 경우에 사용하기 위한 lipid emulsion 적정 용량에 대한 실험연구와 많은 증례보고가 필요하다.

Lipid Emulsion의 종류와 효과 비교

국소마취제 또는 그 외의 약물중독 치료에 사용된 lipid emulsion은 대부분의 증례에서 Intralipid 20%가 사용되었고, 소수의 증례에서 Lipofundin MCT/LCT 20%가 사용되었다[6]. Intralipid 20% (Fresenius Kabi Korea, Seoul, Korea)의 조성은 20% soybean oil, 1.2% egg yolk phospholipid, 2.25% glycerine과 물로 구성되어 있고, Intralipid 20%의 triglyceride는 100% long-chain fatty acid로 구성되어 있다[6,11]. Lipofundin MCT/LCT 20% (B. Braun Korea, Seoul, Korea)의 조성은 10% soybean oil, 10% medium-chain triglyceride, 1.2% egg yolk phospholipid, 2.5% glycerine과 물로 구성되어 있고, Lipofundin MCT/LCT 20%의 triglyceride는 50% long-chain fatty acid와 50% medium-chain fatty acid로 구성되어 있다[6,11]. 조성이 다른 두 종류의 lipid emulsion이 국소마취제와 결합하는 정도를 비교한 연구에서 Intralipid는 Lipofundin MCT/LCT보다 levobupivacaine에 2.5배 더 잘 결합하나, Lipofundin MCT/LCT는 Intralipid보다 사람의 혈청으로부터 bupivacaine을 더 잘 제거하였다[12,13]. 독성용량 bupivacaine에 의한 심정지 시 Intralipid가 Lipovenes보다 심장조직의 bupivacaine 농도를 더 많이 감소시켰다[14]. 또

한 독성용량 levobupivacaine에 의한 혈관확장 후 Intralipid와 Lipofundin MCT/LCT가 혈관확장을 반전(reversal)시키는 정도를 비교한 실험연구에서 두 종류의 lipid emulsion 사이에 유의한 차이가 없었다[15]. 이상의 서로 다른 결과들은 중독치료에 효과적인 lipid emulsion 구성에 대하여 앞으로 많은 연구가 필요함을 제시한다[12-15].

Lipid Emulsion의 작용기전

국소마취제를 포함한 약물중독 치료에 사용되는 lipid emulsion에 대하여 제시되는 작용기전은 다음과 같다. 제시되는 기전으로 1) 지방용해도가 높은 약물을 조직으로부터 lipid emulsion 속으로 당겨서 흡수함(lipid sink), 2) 국소마취제가 심장에서 지방산 산화(fatty acid oxidation)를 억제하는 것을 lipid emulsion이 반전시킴(metabolic effect), 3) lipid emulsion이 sodium channel에 대한 국소마취제의 결합을 억제함(membrane effect), 4) lipid emulsion이 glycogen synthase kinase-3 β phosphorylation을 통한 mitochondria permeability transition pore가 열리는 것을 방해함(cytoprotection), 5) lipid emulsion이 voltage-operated calcium channel을 통한 칼슘 유입(calcium entry)을 증가시킴, 6) lipid emulsion이 nitric oxide를 억제함 등이 있다[16,17]. Lipid emulsion에 대하여 제시되는 작용기전 가운데 lipid sink와 metabolic effect가 가장 널리 수용되는 학설이다[16]. Lipid sink 학설에 따르면 중독을 일으킨 약물의 지방용해도가 높을수록 조직으로부터 lipid emulsion 쪽으로 약물을 많이 흡수하여 중독약물을 조직으로부터 많이 유리시킨다[16]. 국소마취제의 지방용해도(lipid/H₂O partition coefficient) 크기는 bupivacaine (27.5), ropivacaine (2.8), mepivacaine (0.8) 순서이다[18]. 그래서 다른 국소마취제에 비하여 lipid emulsion 치료효과가 많이 보고된 국소마취제는 bupivacaine인데 이것은 bupivacaine의 높은 지방용해도와 부분적으로 관계가 있다고 생각된다[6,18]. 또한 분리된 백서 대동맥을 독성용량의 bupivacaine, ropivacaine, mepivacaine 등을

사용하여 심한 혈관확장을 일으킨 후 lipid emulsion을 투여하여 혈관확장을 반전(즉 혈관수축)시키는 정도를 비교한 연구에서 lipid emulsion은 국소마취제의 지방용해도에 비례하는 양상으로 독성용량 국소마취제에 의한 혈관허탈(vascular collapse)로 부터 혈관긴장도(vascular tone)를 회복시켰다[17-19]. Lipofundin MCT/LCT는 독성용량 bupivacaine에 의한 심정지로부터 회복시간을 단축시키나, 독성용량 ropivacaine 또는 mepivacaine에 의한 심정지로부터 회복에 영향을 미치지 않았다[20]. 이상의 결과들은 lipid emulsion의 작용이 중독을 일으킨 약물의 지방용해도에 의존함을 나타낸다[17,19,20]. Lipid emulsion이 국소마취제 이외의 propranolol, verapamil, amitriptyline 등의 약물중독 치료에 효과가 있다는 보고는 이러한 약물의 상대적으로 높은 지방용해도와 관련이 있을 수 있다[6,10]. 또한 lipid emulsion이 diltiazem 중독을 치료한 증례 보고보다 verapamil 중독을 치료한 증례 보고가 많은 것은 칼슘통로차단제(calcium channel blocker)의 지방용해도와 관련이 있을 수 있다고 생각된다[10,21]. Intralipid 자체가 심장에서 수축촉진효과(inotropic effect)를 나타낸다[22]. 또한 bupivacaine이 심장에 에너지를 공급하는 지방산 산화에 관여하는 acylcarnitine exchange 억제로 지방산 산화를 억제하나 Intralipid가 심장에서 지방산 산화를 회복시켜서 독성용량 bupivacaine에 의한 심정지로부터 심장 소생에 기여한다[23,24]. 이상의 결과는 lipid emulsion이 심장에서 수축 촉진효과와 대사효과가 있음을 나타낸다[22-24]. Intralipid와 Lipofundin MCT/LCT는 활성산소(reactive oxygen species)의 생산을 증가시키고 lipid emulsion은 심한 혈관확장을 일으키는 독성용량 levobupivacaine에 의한 endothelial nitric oxide synthase phosphorylation을 억제한다[15,17]. 따라서 이러한 결과들은 lipid emulsion이 독성용량 국소마취제에 의한 nitric oxide 분비로 나타나는 혈관허탈을 억제할 수 있음을 나타낸다[15,17]. Lipid emulsion의 간접 작용기전인 lipid sink와 달리 lipid emulsion에 의한 직접적인 nitric oxide 억제는 lipid emulsion이 국소마취제 중독을 치료하는 직접적인 작용기전이 될 수 있다[15,17]. Lipid emulsion에 들어 있

는 지방산(fatty acid)의 한 종류인 linolenic acid와 stearic acid가 bupivacaine에 의한 심장 sodium channel억제를 감소시키는 것도 하나의 기전으로 생각된다[25].

국소마취제 전신중독 치료지침

American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine에서 권장하는 국소마취제 전신중독 치료지침은 다음과 같다(Tables 1,2) [1]. 1) 국소마취제 전신중독 증상과 징후가 나타나면 국소마취제 전신중독을 악화시키는 저산소증과 산증(acidosis)을 방지하기 위하여 기도를 확보한다. 2) 경련이 나타나면 benzodiazepine (midazolam 1-5 mg)으로 즉시 치료하여야 한다. Benzodiazepine이 없으면 적은 용량 propofol 또는 thiopental을 사용한다. 앞으로 임상 자료가 더 축적되면 경련을 치료하기 위하여 lipid emulsion을 초기에 사용할 수도 있다. 3) Propofol이 경련을 치료할 수 있다고 하여도 고용량 propofol은 심장기능을 억제시키기 때문에 심혈관장에 징후가 있는 환자에서는 사용을 피해야 한다. Benzodiazepine을 사용하여도 계속 경련이 나타나면 저산소증과 산증을 최소화하기 위하여 소량의 succinylcholine 투여를 고려하여야 한다. 4) 심정지가 생기면 아래의 약물 치료를 고려하여 이차심폐소생술(advanced cardiac life support)을 실시한다. ① Epinephrine을 사용하려면 저용량 epinephrine (10-100 µg)을 투여한다. ② Vasopressin은 권장되지 않는다. ③ 칼슘통로차단제와 베타아드레날린 작용차단제(beta-adrenergic blocker)는 피한다. ④ 심실부정맥이 나타나면 amiodarone을 사용하고 부정맥 치료를 위한 국소마취제 lidocaine 또는 procainamide는 권장되지 않는다. 5) Lipid emulsion 치료는 아래의 설명을 참고로 한다. 6) Lipid emulsion 또는 혈압상승제에 반응하지 않을 때 심폐우회술(cardiopulmonary bypass)을 실시한다. 심폐우회술을 준비하는데 상당한 시간이 걸릴 수도 있기 때문에 국소마취제 전신중독 동안에 심혈관 억제가 처음 확인되었을 때 심폐우회술을 제공할 수 있는 가장 가까운 시설에 심폐우회술이 필요하다고 알리는 것

Table 1. Recommendations for treatment of LAST

If signs and symptoms of LAST occur, prompt and effective airway management is crucial to preventing hypoxia and acidosis, which are known to potentiate LAST (I; B).
If seizures occur, they should be rapidly halted with benzodiazepines. If benzodiazepines are not readily available, small doses of propofol or thiopental are acceptable. Future data may support the early use of lipid emulsion for treating seizures (I; B).
Although propofol can stop seizures, large doses further depress cardiac function; propofol should be avoided when there are signs of CV compromise (III; B). If seizures persist despite benzodiazepines, small doses of succinylcholine or similar neuromuscular blocker should be considered to minimize acidosis and hypoxemia (I; C).
If cardiac arrest occurs, we recommend standard Advanced Cardiac Life Support with the following modifications:
If epinephrine is used, small initial doses (10-100 µg boluses in the adult) are preferred (IIa; C)
Vasopressin is not recommended (III; B)
Avoid calcium channel blockers and β-adrenergic receptor blockers (III; C)
If ventricular arrhythmias develop, amiodarone is preferred (IIa; B); treatment with local anesthetics (lidocaine or procainamide) is not recommended (III; C)
Lipid emulsion therapy (IIa; B):
Consider administering at the first signs of LAST, after airway management.
Dosing:
1.5 mL/kg 20% lipid emulsion bolus
0.25 mL/kg per minute of infusion, continued for at least 10 mins after circulatory stability is attained
If circulatory stability is not attained, consider rebolus and increasing infusion to 0.5 mL/kg per minute
Approximately 10 mL/kg lipid emulsion for 30 mins is recommended as the upper limit for initial dosing
Propofol is not a substitute for lipid emulsion (III; C).
Failure to respond to lipid emulsion and vasopressor therapy should prompt institution of cardiopulmonary bypass (CPB) (IIa; B).
Because there can be considerable lag in beginning CPB, it is reasonable to notify the closest facility capable of providing it when CV compromise is first identified during an episode of LAST

The class of recommendation and level of evidence for each intervention are given in parenthesis (Table 2). From Neal JM, et al. Reg Anesth Pain Med 2010;35:152-161, with permission from Wolters Kluwer Health [1]. LAST, local anesthetic systemic toxicity; CV, cardiovascular.

이 좋다. 국소마취제 중독 그 자체가 심근에 불가역적 손상을 일으키지 않기 때문에 심폐우회술로 관상관류(coronary perfusion)를 유지하여 심장조직에서 국소마취제를 제거하는 것이 중요하다[26]. Intralipid와 함께 epinephrine (100 µg/kg)과 vasopressin (1.5 U/kg)을 투여하면 독성용량 bupivacaine에 의한 심혈관계 허탈로부터 lipid emulsion의 자발순환회복(return of spontaneous circulation)을 개선시키지 못하였다[27]. 또한 고용량 epinephrine (10 µg/kg)과 Intralipid를 동시에 사용하면 Intralipid 단독 사용에 비하여 독성용량 bupivacaine에 의한 심정지로부터 Intralipid의 자발순환회복을 방해한다[28]. 보통의 심폐소생술에서는 epinephrine을 투여하여 심박출량과 관상관류를 개선시킨다. 그러나 bupivacaine 중독과 같은 특수한 경우에는 epinephrine이 독성 용량 bupivacaine에 의한 심부정맥

을 더 악화시킬 수도 있다. 그래서 위의 연구들에서 고용량 epinephrine 추가가 lipid emulsion이 심장 기능을 소생시키는 작용을 방해한 것으로 사료된다[27,28]. 따라서 epinephrine이 필요하면 성인에서 10-100 µg 사용한 다[1]. 국소마취제 중독 치료에서 lipid emulsion을 사용하여 환자가 회복된 대부분의 증례보고들에 대한 분석에 따르면 lipid emulsion을 투여하기 전에 기도를 확보하고 호흡이 없으면 100% 산소로 환기시키면서 맥박이 없을 때 심폐소생술을 하고 심실세동이 생기면 제세동을 실시하였다[10].

Lipid Emulsion 치료

기도를 확보하고 국소마취제 중독의 첫 징후가 나타날 때 lipid emulsion 투여를 고려한다[1]. American Society of Regional Anesthesia and Pain

Medicine에서 권장하는 lipid emulsion 치료는 다음과 같다(Tables 1,2) [1]. ① 20% lipid emulsion 1.5 mL/kg를 일시에 투여한다. ② Lipid emulsion 0.25 mL/kg/min로 투여하고 순환이 회복(circulatory stability)된 후 적어도 10분 동안 계속 투여한다. ③ 순환이 회복되지 않으면 다시 한번 lipid emulsion 1.5 mL/kg를 투여하고 lipid emulsion 용량을 0.5 mL/kg/min로 증가시킨다. ④ 초기에 투여하는 lipid emulsion의 최대 권장량은 30분 동안 10 mL/kg이다. Propofol은 lipid emulsion 대신에 사용할 수 없다. 그 이유는 propofol은 10% lipid emulsion에 녹아있기 때문에 위에 설명한 권장용량 lipid emulsion을 투여하면 lipid emulsion에 포함된 고용량 propofol 자체가 심장혈관 억제를 일으킬 수도 있다. Lipid emulsion 용량은 마른체중(lean body mass)을 기준으로 용량을 계산한

Table 2. Definitions for classification of recommendations and levels of evidence

Classification of recommendations	
Class I	Conditions for which there is evidence and/or general agreement that a given procedure or treatment is useful and effective
Class II	Conditions for which there is conflicting evidence and/or a divergence of opinion about the usefulness/efficacy of a procedure or treatment IIa. Weight of evidence/opinion is in favor of usefulness/efficacy IIb. Usefulness/efficacy is less well established by evidence/opinion
Class III	Conditions for which there is evidence and/or general agreement that the procedure/treatment is not useful/effective, and in some cases may be harmful
Level of evidence	
Level A	Data derived from randomized clinical trials
Level B	Data derived from nonrandomized or laboratory, eg, animal studies; supported by multiple case reports or case series
Level C	Consensus opinion of experts

The above schema is modified from an American Heart Association schema for developing and grading guidelines. From Neal JM, et al. Reg Anesth Pain Med 2010;35:152-161, with permission from Wolters Kluwer Health [1].

다[1,10]. 기억하기 쉽게 설명하면 70 kg 성인환자를 기준으로 일시에 Intralipid 20% 100 mL을 1-2분에 걸쳐서 정맥으로 투여하고 그 다음에 Intralipid 20% 1,000 mL/hr로 정맥으로 투여한다[10]. Lipid emulsion을 주입하는 동안에 환자를 세심하게 관찰한다. Lipid emulsion 투여 시기에 대하여 논쟁의 여지가 있으나 lipid emulsion을 사용하여 국소마취제 전신중독을 치료하였다는 많은 증례보고 후 심정지로 진행하기 전에 국소마취제 전신중독 초기에 사용하기도 한다[26].

Lipid Emulsion 부작용

Lipid emulsion 부작용으로 hemoglobin과 methemoglobin을 위양성으로 올리고, 감염, 면역조절(immuno-modulation), 혈전정맥염(thrombophlebitis), 과민반응 등이 있다[10]. 비경구영양을 위하여 lipid emulsion 사용 후 나타나는 가장 심각한 부작용은 폐손상이다[29]. Bupivacaine 중독에 의한 심정지로부터 Intralipid 치료 후 회복된 환자에서 췌장염과 관계 없이 amylase가 증가한 보고도 있다[30]. 그러나 지금까지 약물중독 치료를 위하여 lipid emulsion 사용 후 특별히 심각한 부작용은 보고되지 않았다[10,29]. 비록 lipid emulsion 부작용을 고려하여도 특별한 해독제가 없고 다른 치료방법과 심폐소생술에도 반응이 없는 때 특히 지

방용해도가 높은 약물중독에서 lipid emulsion 사용을 고려하여야 한다.

결론

국소마취제를 사용한 신경차단 시 국소마취제 전신중독을 방지하기 위한 예방조치가 매우 중요하다. 그러나 여러 가지 예방조치에도 불구하고 국소마취제 전신중독이 생긴 경우 기도를 확보하여 100% 산소를 투여하고

midazolam 또는 succinylcholine 등으로 경련을 치료하고 lipid emulsion 사용을 고려한다. 국소마취제 또는 국소마취제 이외의 지방용해도가 높은 약물중독으로 심폐소생술에 반응하지 않는 심정지가 발생하면 심폐소생술을 하면서 lipid emulsion을 정맥으로 투여한다. 앞으로 약물중독 치료에 가장 적합한 lipid emulsion 조성, 국소마취제 이외의 약물중독에서 lipid emulsion 사용법, lipid emulsion 투여 시기와 부작용 등에 대하여 많은 연구가 필요하다.

Acknowledgement

This research was supported by the Basic Science Research Program through the National Research Foundation of Korea (NRF) funded by the Ministry of Education, Science, and Technology (KRF-2011-0006783).

찾아보기말: 지질에멀전; 중독; 국소마취제; 심정지

ORCID

Il-Woo Shin, <http://orcid.org/0000-0001-6842-0835>
Ju-Tae Sohn, <http://orcid.org/0000-0003-0102-5800>

REFERENCES

1. Neal JM, Bernardis CM, Butterworth JF 4th, Di Gregorio G, Drasner K, Hejtmanek MR, Mulroy MF, Rosenquist RW, Weinberg GL. ASRA practice advisory on local anesthetic systemic toxicity. *Reg Anesth Pain Med* 2010;35:152-161.
2. Mulroy MF. Systemic toxicity and cardiotoxicity from local anesthetics: incidence and preventive measures. *Reg Anesth Pain Med* 2002;27:556-561.
3. Weinberg G. Lipid rescue resuscitation from local anaesthetic cardiac toxicity. *Toxicol Rev* 2006;25:139-145.
4. 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;88:1071-1075.
5. 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;105:217-218.
6. Ozcan MS, Weinberg G. Update on the use of lipid emulsions in local anesthetic systemic toxicity: a focus on differential efficacy and lipid emulsion as part of advanced cardiac life support. *Int Anesthesiol Clin* 2011;49:91-103.
7. Sirianni AJ, Osterhoudt KC, Calello DP, Muller AA, Waterhouse MR, Goodkin MB, Weinberg GL, Henretig FM. Use of lipid emulsion in the resuscitation of a patient with prolonged cardiovascular collapse after overdose of bupropion and lamotrigine. *Ann Emerg Med* 2008;51:412-415.
8. Gil HW, Park JS, Park SH, Hong SY. Effect of intravenous lipid emulsion in patients with acute glyphosate intoxication. *Clin Toxicol (Phila)* 2013;51:767-771.
9. Cho BN, Ryu S, Yoo IS, Ahn HJ, Kim GD, Kim H. Effect of intravenous fat emulsion on glyphosate surfactant herbicide-induced shock in a rat model: a preliminary study. *J Korean Soc Emerg Med* 2013;24:750-756.
10. Ozcan MS, Weinberg G. Intravenous lipid emulsion for the treatment of drug toxicity. *J Intensive Care Med* 2014;29:59-70.
11. Waring WS. Intravenous lipid administration for drug-induced toxicity: a critical review of the existing data. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2012;5:437-444.
12. Mazoit JX, Le Guen R, Beloeil H, Benhamou D. Binding of long-lasting local anesthetics to lipid emulsions. *Anesthesiology* 2009;110:380-386.
13. 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;116:334-339.
14. Li Z, Xia Y, Dong X, Chen H, Xia F, Wang X, Dong H, Jin Z, Ding X, Papadimos TJ, Xu X. Lipid resuscitation of bupivacaine toxicity: long-chain triglyceride emulsion provides benefits over long- and medium-chain triglyceride emulsion. *Anesthesiology* 2011;115:1219-1228.
15. Ok SH, Park CS, Kim HJ, Lee SH, Choi BH, Eun SY, Kim KN, Yang SM, Shin IW, Choi MJ, Sohn JT. Effect of two lipid emulsions on reversing high-dose levobupivacaine-induced reduced vasoconstriction in the rat aortas. *Cardiovasc Toxicol* 2013;13:370-380.
16. Weinberg GL. Lipid emulsion infusion: resuscitation for local anesthetic and other drug overdose. *Anesthesiology* 2012;117:180-187.
17. Ok SH, Sohn JT, Baik JS, Kim JG, Park SS, Sung HJ, Shin MK, Kwon YH, Park CS, Shin IW, Lee HK, Chung YK. Lipid emulsion reverses Levobupivacaine-induced responses in isolated rat aortic vessels. *Anesthesiology* 2011;114:293-301.
18. Heavner JE. Local anesthetics. *Curr Opin Anaesthesiol* 2007;20:336-342.
19. Ok SH, Han JY, Lee SH, Shin IW, Lee HK, Chung YK, Choi MJ, Sohn JT. Lipid emulsion-mediated reversal of toxic-dose aminoamide local anesthetic-induced vasodilation in isolated rat aorta. *Korean J Anesthesiol* 2013;64:353-359.
20. Zausig YA, Zink W, Keil M, Sinner B, Barwing J, Wiese CH, Graf BM. Lipid emulsion improves recovery from bupivacaine-induced cardiac arrest, but not from ropivacaine- or mepivacaine-induced cardiac arrest. *Anesth Analg* 2009;109:1323-1326.
21. Pang DC, Sperelakis N. Uptake of calcium antagonistic drugs into muscles as related to their lipid solubilities. *Biochem Pharmacol* 1984;33:821-826.
22. Fettiplace MR, Ripper R, Lis K, Lin B, Lang J, Zider B, Wang J, Rubinstein I, Weinberg G. Rapid cardioprotective effects of lipid emulsion infusion. *Crit Care Med* 2013;41:e156-e162.
23. Weinberg GL, Palmer JW, VadeBoncouer TR, Zuechner MB, Edelman G, Hoppel CL. Bupivacaine inhibits acylcarnitine exchange in cardiac mitochondria. *Anesthesiology* 2000;92:523-528.
24. 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;40:2431-2437.
25. Mottram AR, Valdivia CR, Makielski JC. Fatty acids antagonize bupivacaine-induced I(Na) blockade. *Clin Toxicol (Phila)* 2011;49:729-733.
26. Weinberg GL. Treatment of local anesthetic systemic toxicity (LAST). *Reg Anesth Pain Med* 2010;35:188-193.
27. Hicks SD, Salcido DD, Logue ES, Suffoletto BP, Empey PE,

Poloyac SM, Miller DR, Callaway CW, Menegazzi JJ. Lipid emulsion combined with epinephrine and vasopressin does not improve survival in a swine model of bupivacaine-induced cardiac arrest. *Anesthesiology* 2009;111:138-146.

28. Hiller DB, Gregorio GD, Ripper R, Kelly K, Massad M, Edelman L, Edelman G, Feinstein DL, Weinberg GL. Epinephrine impairs lipid resuscitation from bupivacaine overdose: a threshold effect. *Anesthesiology* 2009;111:498-505.

29. Leskiw U, Weinberg GL. Lipid resuscitation for local anesthetic toxicity: is it really lifesaving? *Curr Opin Anaesthesiol* 2009;22:667-671.

30. Marwick PC, Levin AI, Coetzee AR. Recurrence of cardiotoxicity after lipid rescue from bupivacaine-induced cardiac arrest. *Anesth Analg* 2009;108:1344-1346.

Peer Reviewers' Commentary

본 논문은 마취영역에서 부위마취시 흔히 사용되고 있는 bupivacaine에 의한 심장 및 혈관독성발생시 최근 획기적인 치료로 대두되고 있는 lipid emulsion 치료에 대한 것을 기초 및 임상 보고 등을 이용하여 소개하였으며 마취분야뿐만 아니라 기타 약제에 대한 내용을 포함하고 있다. 저자들의 연구 결과를 포함하여 기존에 보고되어 있는 다양한 측면의 연구와 자료를 근거로 하여 체계적으로 기술하였다. 마취약제 외에 기타 약제들의 중독과 관련된 문헌의 고찰과 기술로 마취분야를 넘어 기타 독성학에 관련된 치료에 대한 lipid emulsion 치료의 근거를 제시함으로써 현재까지의 치료와는 다른 방향제시를 하였다는 점에서 의의가 있는 논문이라고 생각된다.

[정리: 편집위원회]