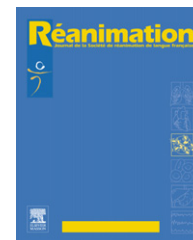




Disponible en ligne sur www.sciencedirect.com



journal homepage: <http://france.elsevier.com/direct/REAURG/>



MISE AU POINT

Les émulsions lipidiques dans les intoxications aux stabilisants de membrane

Lipid emulsions for intoxications with sodium channel-blocking agents

M. Cottrel, B.V. Nguyen, M. Guillouët, R. Deredec, E. Pondaven, D. L'Azou, C.-C. Arvieux, G. Gueret*

Département anesthésie-réanimation, SAMU, hôpital de la Cavale-Blanche, CHU de Brest, rue Tanguy-Prigent, 29609 Brest, France

Disponible sur Internet le 26 juillet 2008

MOTS CLÉS

Effet stabilisant de membrane ;
Émulsion lipidique ;
Anesthésique local ;
Collapsus cardiovasculaire ;
Survie

Résumé Les intoxications par les médicaments stabilisants de membrane sont fréquentes et responsables d'une morbi-mortalité élevée par état de choc réfractaire. Les mesures thérapeutiques sont essentiellement symptomatiques. Cependant, on a rapporté plusieurs cas d'utilisation fructueuse d'émulsions lipidiques dans ces intoxications. Les canaux ioniques, notamment sodiques et calciques, jouent un rôle essentiel dans la genèse et la propagation des potentiels d'action à l'origine de la contraction cardiaque. Leur blocage explique donc les troubles du rythme et la dépression myocardique en cas de surdosage. Depuis plusieurs années, des études menées chez l'animal ont montré un effet bénéfique des solutions lipidiques sur la récupération hémodynamique et la survie après un choc provoqué par les anesthésiques locaux et par d'autres agents stabilisants de membrane (clomipramine et propranolol). Si le mécanisme d'action exact des émulsions lipidiques reste inconnu, plusieurs hypothèses ont été avancées : siphon lipidique extrayant la substance liposoluble des tissus et la séquestrant dans une phase lipidique, bénéfice métabolique favorisant la production d'adénosine triphosphate (ATP) dans les myocytes ou effet direct des acides gras sur le fonctionnement des canaux ioniques, notamment calciques. En pratique clinique, on ne dispose d'aucune étude randomisée, mais quelques cas cliniques, confrontés aux données expérimentales, permettent de proposer un protocole de traitement qui, du fait de l'absence de toxicité aiguë des émulsions lipidiques, mérite d'être administré en association aux autres mesures de réanimation.

© 2008 Société de réanimation de langue française. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : gildas.gueret@chu-brest.fr (G. Gueret).

KEYWORDS

Membrane-stabilization agent;
Lipid emulsion;
Local anaesthetics;
Cardiovascular collapse;
Survival

Summary

Intoxications with sodium channel-blocking agents are an important cause of morbidity and mortality due to refractory cardiotoxicity. While treatments are mainly supportive, successful use of intravenous fat emulsions has been reported in several cases. Ion channels including sodium and calcium channels play a major role in generating and conducting action potentials that initiate myocardial contraction. Sodium channel blockade therefore explains arrhythmias and myocardial depression in overdoses. In animal studies, Intralipid® was shown to be beneficial on hemodynamic recovery and survival after cardiovascular collapse caused by local anaesthetics as well as other membrane stabilising agents (clomipramine and propranolol). Although the exact mechanism of lipid rescue is still unknown, several hypotheses have been suggested: "lipid sink" removing the lipophilic drug from tissues into a lipid phase, metabolic benefit on myocardial ATP synthesis or direct effect of free fatty acids on ion channels, especially calcium channels. In clinical practice, based on human cases and experimental reports since no randomised study is available, lipid emulsions should be considered as a complement of conventional cardiovascular support, given its reported safety.

© 2008 Société de réanimation de langue française. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Introduction

Les intoxications par médicaments à effet stabilisant de membrane sont fréquentes et responsables d'une morbi-mortalité importante du fait de leurs effets hémodynamiques. En effet, l'action de ces substances sur les cellules myocardiques, notamment par le blocage des canaux sodiques potentiel dépendants, peut aboutir dans les surdosages graves à un choc réfractaire à l'origine de la plupart des décès. Devant un état de choc induit par les stabilisants de membrane, les mesures thérapeutiques restent essentiellement symptomatiques. Le recours à l'assistance circulatoire chez les patients ne répondant pas aux traitements conventionnels pourrait être proposé précocement devant certains signes de mauvais pronostic [1].

La prise en charge de ces intoxications graves a pris une nouvelle tournure en 1996 avec les premiers cas rapportés d'utilisation d'émulsions lipidiques ayant permis une restauration hémodynamique après surdosage par des anesthésiques locaux. Ces résultats ont fait naître un débat sur leur intérêt dans ce type d'intoxications. Les données expérimentales et cliniques à ce sujet, suggérant plusieurs mécanismes d'action potentiels et amenant de nombreuses questions, sont relativement peu nombreuses et dispersées.

Action des agents stabilisants de membrane sur les canaux ioniques membranaires

Le cœur est constitué d'un tissu musculaire se contractant de manière autonome grâce à des cellules se dépolarisant spontanément dans le nœud sinusal. Cette dépolarisation est conduite à travers le myocarde grâce à des *gap-junctions*, permettant une grande perméabilité entre les cellules. La contraction myocardique résulte de l'interaction entre l'actine et la myosine en réponse à la fixation de calcium sur la troponine. Les canaux ioniques des cellules myocardiques jouent donc un rôle essentiel dans la dépolarisation membranaire et dans la disponibilité du calcium intracellulaire.

La genèse du potentiel d'action dépend des canaux sodiques potentiel dépendants Nav qui sont composés d'une sous-unité α dont il existe neuf formes (la forme Nav1.5

prédomine au niveau myocardique) et de plusieurs sous-unités β régulatrices. Au repos, les canaux sodiques sont fermés, la différence de concentration en ions intra- et extracellulaires rend la membrane hyperpolarisée. Quand la membrane commence à se dépolariser, les Nav s'ouvrent, laissant entrer des ions sodium et provoquant une dépolarisation rapide (phase 0) responsable d'une conduction ventriculaire rapide. Les Nav s'inactivent alors (phase 1), l'activation de canaux potassiques entraîne une sortie d'ions potassium: la membrane amorce une repolarisation, mais l'ouverture des canaux calciques voltage dépendants Cav équilibre la sortie d'ions positifs par l'entrée de calcium et est responsable d'un plateau (phase 2 du potentiel d'action). L'entrée de calcium dans le cytoplasme active des récepteurs à la ryanodine permettant la libération du calcium du réticulum sarcoplasmique. Le calcium ainsi libéré initie la contraction myocardique.

Le blocage des canaux sodiques diminue la vitesse d'ascension du potentiel d'action et ralentit sa propagation, ce qui se traduit par une bradycardie et un élargissement des complexes QRS pouvant aller jusqu'à l'asystolie. Le ralentissement de la conduction ventriculaire provoque un bloc unidirectionnel pouvant se combiner avec un circuit de réentrée à l'origine de tachycardie, voire de fibrillation ventriculaire. Parmi les stabilisants de membrane, certaines substances comme les anti-arythmiques de classe Ia, les antidépresseurs tricycliques et les phénothiazines bloquent également les canaux potassiques, la repolarisation prolongée qui en résulte (espace QT allongé) explique la survenue fréquente de torsades de pointes.

Données expérimentales sur l'efficacité des émulsions lipidiques**Données in vivo****Les anesthésiques locaux**

Le traitement des intoxications graves par les anesthésiques locaux, jusque là dominé par les réanimations longues d'arrêts cardiaques réfractaires, prend un nouveau tournant en 1998 quand Weinberg et al. observent que le traitement préalable de rats par une émulsion lipidique augmente de

façon dose-dépendante la dose de bupivacaïne requise pour provoquer une asystolie [2]. Il teste alors l'efficacité de l'Intralipide® sur la survie des rats après asystolie induite par la bupivacaïne. Il montre, d'une part, que le prétraitement par Intralipide® augmente la dose létale 50% (DL50) de 48%, d'autre part, que la réanimation faisant intervenir l'Intralipide® apporte un bénéfice significatif sur la survie [2]. L'administration d'Intralipide® permet également une meilleure récupération hémodynamique que l'adrénaline [3]. Chez le chien, après une asystolie provoquée par la bupivacaïne, tous les animaux traités par Intralipide® survivent contre aucun dans le groupe témoin [4].

Les autres agents stabilisants de membrane

En 1974, une diminution de la chlorpromazine libre après adjonction d'une émulsion lipidique in vitro a été montrée chez le lapin [5]. En 2002, une baisse de mortalité par intoxication à la clomipramine après administration d'une émulsion lipidique, comparée à la réanimation par solution saline, a été observée chez le rat [6]. En 2007, après administration de clomipramine, une diminution de l'hypotension et de la mortalité a été retrouvée chez des lapins traités par Intralipide® versus bicarbonates molaire : la récupération tensionnelle était plus rapide et plus complète sous Intralipide® et tous les animaux traités par Intralipide® ont maintenu une circulation spontanée alors que ceux traités par des bicarbonates ont développé un choc réfractaire avec asystolie. Dans cette étude, l'Intralipide® s'est montré plus efficace que les bicarbonates, à la fois dans l'efficacité et la rapidité de récupération après un choc à la clomipramine [7]. Dans les intoxications au propranolol chez le rat, une diminution de la durée des complexes QRS, sans effet sur la survie, a été observée dans un groupe de rats prétraités par Intralipide® par rapport à un groupe témoin recevant une solution saline [8]. Les solutions lipidiques ont également été étudiées avec un inhibiteur calcique, le vérapamil. Après administration d'une dose toxique de vérapamil, des rats traités par Intralipide® ont présenté une atténuation de la bradycardie et une augmentation de la DL50 par rapport à un groupe témoin recevant une solution saline [9]. Chez le chien ayant reçu du vérapamil, le bénéfice de l'Intralipide® a été retrouvé sur la pression artérielle moyenne et la survie (100% versus 14%) [10].

Le mécanisme d'action : les hypothèses

Si le mécanisme d'action des émulsions lipidiques reste incomplètement connu, plusieurs hypothèses probablement associées ont été avancées.

La théorie du siphon lipidique

La théorie du siphon lipidique est simple et attrayante car elle repose sur le constat qu'une émulsion lipidique extrait la substance du plasma suivant un coefficient de partition élevé (mesuré à 11,9 pour la bupivacaïne). Pour étayer cette théorie, Weinberg et al. ont étudié l'élimination de bupivacaïne radiomarquée du myocarde de rat et a montré que l'Intralipide® permettait une accélération de l'élimination de la bupivacaïne myocardique, qu'il soit administré de façon précoce ou plus tardive [11]. La séquestration d'une substance liposoluble dans une phase lipidique a également

été retrouvée avec la phénytoïne et la chlorpromazine in vitro. Cette hypothèse a été ensuite évoquée dans plusieurs études [7–10] sans qu'aucun élément complémentaire ni aucune preuve formelle ne soient apportés. Cependant, la rapidité d'action des émulsions lipidiques dans ces intoxications aux substances fortement liées aux protéines et par diffusion à travers plusieurs barrières tissulaires, suggère que d'autres mécanismes pourraient être en jeu.

Le bénéfice métabolique

La seconde hypothèse proposée par Weinberg est celle d'une action bénéfique métabolique des lipides sur les cellules myocardiques. La perfusion d'une émulsion lipidique entraîne une production accrue de β -kétocides et d'acide nitrique qui stimulent la production d'insuline. L'émulsion lipidique pourrait donc indirectement lutter contre l'hypo-insulinémie induite par le toxique et la résistance périphérique à l'insuline résultant du stress tissulaire en général : grâce à cette énergie alternative, les cellules myocardiques verraient ainsi leurs apports énergétiques ainsi que leur contractilité améliorés. Ce mécanisme rejoint celui proposé pour traiter les intoxications par les inhibiteurs calciques (perfusion d'insuline associée aux solutés glucosés) [12]. Van de Velde et al. proposent une explication différente reposant sur les acides gras eux-mêmes : dans le myocarde sidéré après une ischémie chez le chien, l'apport d'acides gras libres aide à inverser le passage du métabolisme lipidique au métabolisme glucidique induit par l'ischémie [13]. L'émulsion lipidique agirait donc en fournissant au myocarde son substrat énergétique préférentiel, lui permettant de lutter contre les effets toxiques des cardiotropes. Ce mécanisme d'action repose sur le fait que, en conditions aérobies, la mitochondrie fournit 90% de l'énergie nécessaire à la contraction cardiaque, en grande partie grâce à la β -oxydation des acides gras, qui entretient la chaîne respiratoire mitochondriale, aboutissant à la production d'ATP [14]. Soutenir la cascade de réactions cataboliques, donc la production d'ATP, en la suppléant en amont par des acides gras à longue chaîne, est une hypothèse intéressante. Il a été démontré que la pré-incubation du myocarde dans l'ATP prévenait la dépression myocardique due à la bupivacaïne [15], mais cette expérience n'a pas été menée avec d'autres agents stabilisants de membrane.

L'action directe sur les canaux ioniques

Il existe une dernière hypothèse, celle de l'action directe des acides gras sur les canaux ioniques des cellules myocardiques, qui pourrait expliquer la rapidité d'action des émulsions lipidiques. En effet, les acides gras libres peuvent moduler le fonctionnement des canaux potentiel dépendants sodiques et calciques.

Effets sur les Nav. Ils sont complexes (activation ou inhibition) et dépendent du type de Nav (1.4 ou 1.5 par exemple [16]), de la présence ou non des sous-unités β régulatrice [17], de la localisation intra- ou extracellulaire de l'acide gras [16], mais aussi de l'acide gras (type et concentration [16–18]). Alors que la plupart des études ont été réalisées avec des Nav exprimées dans des cellules hétérologues, les acides oléique et linoléique, principaux acides gras de l'Intralipide® (23 et 53%, respectivement) modifient peu les

caractéristiques des Nav sur des myocytes de rats adultes [18]. Les effets des solutions lipidiques sur Nav ne semblent donc pas un mécanisme majeur dans le cadre des intoxications aux stabilisants de membrane.

Effets sur les Cav. L'administration d'acides gras à chaîne longue tels que les acides oléique et linoléique s'accompagne d'une activation des Cav [19]. Cet effet est précoce (deux minutes pour l'acide oléique) et important (le courant calcique est multiplié par 7,8 avec 10 μ M d'acide oléique). Les acides oléique et linoléique étant les principaux constituants de l'Intralipide[®], ce mécanisme pourrait expliquer au moins partiellement la rapidité d'action des solutions lipidiques dans les intoxications aux agents stabilisant de membrane [7,20].

Efficacité des émulsions lipidiques : données cliniques

Les données cliniques sont peu nombreuses. En l'absence d'études prospectives, on ne dispose que de quelques cas cliniques, concernant essentiellement des intoxications par les anesthésiques locaux.

Intoxications aux anesthésiques locaux

Les études expérimentales ont rapidement suggéré un rôle potentiellement bénéfique des émulsions lipidiques chez l'homme dans les intoxications aux stabilisants de membrane. Ces études semblent trouver leur confirmation clinique chez l'homme avec la publication depuis 2006 de plusieurs cas cliniques rapportant le succès de l'administration d'Intralipide[®] chez des patients ayant présenté un surdosage en anesthésiques locaux. Rosenblatt et al. [21] rapportent pour la première fois en 2006 le succès d'une réanimation utilisant de l'Intralipide[®] 20% pour traiter une asystolie secondaire à un surdosage en anesthésiques locaux. Après 20 minutes de réanimation sans succès, une perfusion d'Intralipide[®] 20% (100 ml intraveineux direct suivi d'une perfusion de 0,5 ml/kg par minute) a permis la récupération en quelques secondes d'un rythme sinusal, d'un pouls et d'une tension artérielle détectables. Depuis, de nombreux cas cliniques ont rapporté l'efficacité des solutions lipidiques après surdosage en anesthésiques locaux. Ces cas cliniques concernaient plusieurs anesthésiques locaux administrés seuls ou en association (bupivacaïne [21,22] et lévo-bupivacaïne [23], lidocaïne [24], mepivacaïne [21,25], prilocaïne [26], ropivacaïne [27]), chez l'adulte [22,23,25–28] comme chez l'enfant [24]. Il est à noter qu'aucune complication liée à l'administration d'Intralipide[®] n'a été déplorée à court terme. Dans un cas clinique, la faible demi-vie d'élimination des anesthésiques locaux observée sous Intralipide[®] par rapport aux demi-vies connues (20 minutes versus 120 minutes) pourrait accréditer l'hypothèse du « siphon lipidique » [26].

Les autres agents stabilisant de membrane

En dehors des surdosages aux anesthésiques locaux, on ne dispose que d'un cas publié d'utilisation d'une émulsion

lipidique pour une intoxication par un agent stabilisant de membrane [20] : une jeune fille de 17 ans a présenté, après ingestion volontaire de 7,95 g de bupropion et de 4 g de lamotrigine, un état de choc réfractaire et une efficacité temporaire du bicarbonates de sodium. Alors que la patiente présentait une arythmie ventriculaire à complexes larges sans pouls, un bolus de 100 ml d'Intralipide[®] 20% a permis en une minute la réapparition d'un pouls, le raccourcissement des complexes QRS puis le retour d'un rythme sinusal. Si les différents dosages plasmatiques du bupropion étaient en faveur de la théorie du siphon lipidique, les auteurs admettent qu'une absorption retardée de la molécule pouvait également expliquer sa cinétique.

Les émulsions lipidiques en pratique clinique

Il est clair que la publication de ces cas cliniques marque un tournant pour le traitement des intoxications graves par les anesthésiques locaux et peut-être par les stabilisants de membrane en général. Outre le mécanisme d'action exact des émulsions lipidiques, qui reste encore incomplètement connu, leur utilisation soulève plusieurs questions :

- Quel type d'émulsion utiliser ?
- Quel est le rapport bénéfices/risques ?
- Quelle est la posologie optimale ?
- À quel moment l'utiliser ?

La composition en acides gras des différentes émulsions lipidiques commercialisées n'est pas équivalente. Par exemple, l'Intralipide[®] est composé d'huile de soja purifié contenant 23,5% d'acide oléique et 53% d'acide linoléique. Le Médialipide[®] est composé à parts égales d'huile de soja (contenant 26% d'acide oléique et 54% d'acide linoléique) et de triglycérides à chaîne moyenne (contenant 54% d'acide caprylique et 40% d'acide caprique). Si les études expérimentales ont été menées avec l'Intralipide[®], l'efficacité d'autres émulsions lipidiques a été confirmée par plusieurs cas cliniques [22,24,25]. Les différentes solutions lipidiques n'ayant pas été comparées entre elles, il est difficile de recommander une solution lipidique plutôt qu'une autre. Le rapport risques/bénéfices des émulsions lipidiques dans le cadre des intoxications aux stabilisants de membrane semble très positif : les émulsions lipidiques sont utilisées depuis de nombreuses années en nutrition parentérale avec un important recul concernant la sécurité de ces produits et un faible coût [29]. La dose limite au-delà de laquelle pourraient apparaître des complications aiguës n'est pas connue. Les cas cliniques d'utilisation de ces solutions dans le cadre des intoxications aux stabilisants de membrane n'ont pas rapporté de toxicité aiguë [21,23,25–28].

La posologie optimale de l'émulsion lipidique et la mise au point d'un schéma thérapeutique ne peuvent se faire que sur la base d'une expérience clinique restreinte. L'émulsion a toujours été délivrée sous forme d'un bolus de 100 ml (soit approximativement 1,5 ml/kg), et on ne sait pas si une perfusion d'entretien est nécessaire. Lorsqu'elle a été réalisée, la posologie d'entretien était comprise entre 0,2 à 0,5 ml/kg par minute. Weinberg recommande une perfusion d'entretien d'au moins une heure, voire plus en cas de chute de pression artérielle à l'arrêt de la perfusion [30].

Il reste à évaluer quand administrer l'émulsion lipidique dans l'algorithme de réanimation des intoxications graves aux stabilisants de membrane. Le recours aux lipides ne doit pas retarder les autres mesures de réanimation, d'une part, parce que la rapidité de leur mise en route conditionne leur efficacité, d'autre part, parce que l'arrivée des lipides sur leur site d'action exige le maintien d'une bonne perfusion coronarienne. Si les émulsions lipidiques apparaissent pour certains comme un dernier recours face au choc réfractaire aux mesures de réanimation, pour d'autres il s'agit d'un moyen complémentaire à mettre en route dès les premiers signes menaçants [22]. Les cas cliniques publiés et la faible toxicité des émulsions lipidiques plaident en faveur de leur administration précoce.

Quant aux substances recommandées habituellement dans la séquence de réanimation, si les catécholamines sont indispensables au maintien d'une perfusion tissulaire, il faut apporter deux nuances : la première, que l'adrénaline, par la tachycardie induite, peut renforcer le blocage des canaux sodiques [31]; la seconde, que l'amiodarone ne doit pas être utilisée pour traiter les troubles du rythme : anti-arythmique de classe III et inhibiteur des canaux potassiques, elle potentialise l'effet des stabilisants de membrane et n'améliore pas la survie chez la souris [32]. Le propofol doit être utilisé avec prudence pour traiter une intoxication grave aux stabilisants de membrane du fait des effets hémodynamiques induits par son administration (100 ml de la forme à 1 % correspondent à 1 g de propofol).

Perspectives d'avenir : les nanoparticules

Une piste supplémentaire dans le traitement par les émulsions lipidiques des intoxications aux stabilisants de membrane pourrait se trouver dans le domaine des nanosciences. En effet, des expériences ont été menées avec des solutions contenant des nanoparticules lipidiques, environ quatre fois plus petites que les particules d'Intralipide®. En augmentant considérablement la surface d'interaction, une plus grande extraction de bupivacaïne a été observée *in vitro*, ainsi qu'une efficacité plus rapide et plus importante *in vivo* (raccourcissement des QRS sur des cœurs isolés) avec les nanoparticules par rapport aux solutions lipidiques classiques [33]. La composition chimique des nanoréservoirs influe sur leur efficacité [34]. Si les nanoparticules restent pour l'instant du domaine de la recherche, elles pourraient être efficaces dans le traitement des intoxications aux agents liposolubles [34].

Conclusions

Les intoxications par les médicaments à effet stabilisant de membrane sont potentiellement graves et responsables d'une mortalité élevée. En l'absence d'antidote spécifique, les mesures thérapeutiques restent essentiellement symptomatiques. Les données expérimentales sur l'utilisation des émulsions lipidiques dans ce type d'intoxication retrouvent des effets bénéfiques par un mécanisme encore incomplètement élucidé. Quelques cas cliniques publiés récemment semblent confirmer ces résultats chez l'homme. Cependant, seule la réalisation d'études randomisées dans les intoxications aux agents

stabilisant de membrane permettrait de démontrer leur efficacité et de déterminer un protocole d'administration (type d'émulsion, posologie, ré-administrations, nécessité ou non d'une perfusion d'entretien). En l'absence d'étude randomisée, il serait intéressant de recueillir les données des patients ayant reçu une solution lipidique dans le cadre d'une intoxication aiguë comme cela est fait pour le surdosage en anesthésiques locaux.

Dans l'état actuel des connaissances, même si leur efficacité n'est pas prouvée et que leur utilisation reste discutée [35], les émulsions lipidiques méritent d'être administrées en association aux mesures de réanimation. Au pire, elles seront inefficaces, au mieux, elles permettront la normalisation rapide de l'hémodynamique comme dans les cas publiés d'intoxications aux agents stabilisants de membrane [20,21,25,26]. Dans le cas d'intoxications graves par des médicaments à libération prolongée, leur administration pourrait permettre d'arriver dans de meilleures conditions hémodynamiques à d'autres techniques comme l'assistance circulatoire. Les données expérimentales et les données cliniques apportées par les quelques cas de traitement par émulsion lipidique d'intoxications aux anesthésiques locaux permettent de proposer le protocole suivant [30] : administration d'un bolus de 1,5 ml/kg d'une émulsion lipidique à 20 % suivie d'une perfusion de 0,25 ml/kg par minute pendant 30 minutes. En l'absence d'amélioration, le bolus peut être répété une à deux fois à cinq minutes d'intervalle et la perfusion d'entretien être accélérée (0,5 ml/kg par minute).

Références

- [1] Baud FJ, Mégarbane B, Deye N, Leprince P. Clinical review: aggressive management and extracorporeal support for drug-induced cardiotoxicity. *Crit Care* 2007;11:207.
- [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] Weinberg GL, Di Gregorio G, Ripper R, et al. Resuscitation with lipid versus epinephrine in a rat model of bupivacaine overdose. *Anesthesiology* 2008;108:903–13.
- [4] 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.
- [5] Krieglstein J, Meffert A, Niemyer DH. Influence of emulsified fat on chlorpromazine availability in rabbit blood. *Experientia* 1974;30:924–6.
- [6] Yoav G, Odelia G, Shaltiel C. A lipid emulsion reduces mortality from clomipramine overdose in rats. *Vet Hum Toxicol* 2002;44:30.
- [7] Harvey M, Cave G. Intralipide outperforms sodium bicarbonate in a rabbit model of clomipramine toxicity. *Ann Emerg Med* 2007;49:178–85.
- [8] Cave G, Harvey MG, Castle CD. The role of fat emulsion therapy in a rodent model of propranolol toxicity: a preliminary study. *J Med Toxicol* 2006;2:4–7.
- [9] Tebbutt S, Harvey M, Nicholson T, Cave G. Intralipide prolongs survival in a rat model of verapamil toxicity. *Acad Emerg Med* 2006;13:134–9.
- [10] Bania TC, Chu J, Perez E, Su M, Hahn IH. Hemodynamic effects of intravenous fat emulsion in an animal model of severe verapamil toxicity resuscitated with atropine, calcium and saline. *Acad Emerg Med* 2007;14:105–11.

- [11] Weinberg GL, Ripper R, Murphy P, 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.
- [12] Kline JA, Leonova E, Raymond RM. Beneficial myocardial metabolic effects of insulin during verapamil toxicity in the anesthetized canine. *Crit Care Med* 1995;23:1251–63.
- [13] Van de Velde M, Wouters PF, Rolf N, Van Aken H, Flameng W, Vandermeersch E. Long-chain triglycerides improve recovery from myocardial stunning in conscious dogs. *Cardiovasc Res* 1996;32:1008–15.
- [14] Nouette-Gaulain K, Quinart A, Letellier T, Sztark F. Mitochondria in anaesthesia and intensive care. *Ann Fr Anesth Reanim* 2007;26:319–33.
- [15] Eledjam JJ, de La Coussaye JE, Brugada J, et al. In vitro study on mechanisms of bupivacaine-induced depression of myocardial contractility. *Anesth Analg* 1989;69:732–5.
- [16] Wieland SJ, Gong Q, Poblete H, Fletcher JE, Chen LQ, Kallen RG. Modulation of human muscle sodium channels by intracellular fatty acids is dependent on the channel isoform. *J Biol Chem* 1996;271:19037–41.
- [17] Xiao YF, Wright SN, Wang GK, Morgan JP, Leaf A. Coexpression with beta(1)-subunit modifies the kinetics and fatty acid block of hH1(alpha) Na(+) channels. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2000;279:H35–46.
- [18] Leifert WR, McMurchie EJ, Saint DA. Inhibition of cardiac sodium currents in adult rat myocytes by n-3 polyunsaturated fatty acids. *J Physiol* 1999;520(Pt 3):671–9.
- [19] Huang JM, Xian H, Bacaner M. Long-chain fatty acids activate calcium channels in ventricular myocytes. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1992;89:6452–6.
- [20] Sirianni AJ, Osterhoudt KC, Calello DP, et al. Use of lipid emulsion in the resuscitation of a patient with prolonged cardiovascular collapse after overdose of bupropion and lamotrigine. *Ann Emerg Med* 2007;51:412–5.
- [21] 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.
- [22] McCutchen T, Gerancher JC. Early intralipide therapy may have prevented bupivacaine-associated cardiac arrest. *Reg Anesth Pain Med* 2008;33:178–80.
- [23] Foxall G, McCahon R, Lamb J, Hardman JG, Bedforth NM. Levobupivacaine-induced seizures and cardiovascular collapse treated with intralipide. *Anaesthesia* 2007;62:516–8.
- [24] Ludot H, Tharin JY, Belouadah M, Mazoit JX, Malinovsky JM. Successful resuscitation after ropivacaine and lidocaine-induced ventricular arrhythmia following posterior lumbar plexus block in a child. *Anesth Analg* 2008;106:1572–4.
- [25] Warren JA, Thoma RB, Georgescu A, Shah SJ. Intravenous lipid infusion in the successful resuscitation of local anesthetic-induced cardiovascular collapse after supraclavicular brachial plexus block. *Anesth Analg* 2008;106:1578–80.
- [26] Litz RJ, Roessel T, Heller AR, Stehr SN. Reversal of central nervous system and cardiac toxicity after local anesthetic intoxication by lipid emulsion injection. *Anesth Analg* 2008;106:1575–7.
- [27] Litz RJ, Popp M, Stehr SN, Koch T. Successful resuscitation of a patient with ropivacaine-induced asystole after axillary plexus block using lipid infusion. *Anaesthesia* 2006;61:800–1.
- [28] Spence AG. Lipid reversal of central nervous system symptoms of bupivacaine toxicity. *Anesthesiology* 2007;107:516–7.
- [29] Driscoll DF. Lipid injectable emulsions: Pharmacopeial and safety issues. *Pharm Res* 2006;23:1959–69.
- [30] Weinberg G. Lipid rescue resuscitation from local anaesthetic cardiac toxicity. *Toxicol Rev* 2006;25:139–45.
- [31] Kolecki PF, Curry SC. Poisoning by sodium channel-blocking agents. *Crit Care Clin* 1997;13:829–48.
- [32] Barrueto Jr F, Chuang A, Cotter BW, Hoffman RS, Nelson LS. Amiodarone fails to improve survival in amitriptyline-poisoned mice. *Clin Toxicol (Phila)* 2005;43:147–9.
- [33] Renehan EM, Enneking FK, Varshney M, Partch R, Dennis DM, Morey TE. Scavenging nanoparticles: an emerging treatment for local anesthetic toxicity. *Reg Anesth Pain Med* 2005;30:380–4.
- [34] Varshney M, Morey TE, Shah DO, et al. Pluronic microemulsions as nanoreservoirs for extraction of bupivacaine from normal saline. *J Am Chem Soc* 2004;126:5108–12.
- [35] Downes M, Page C, Isbister G. Response to ‘‘use of lipid infusion in the resuscitation of a patient with prolonged cardiovascular collapse after overdose of bupropion and lamotrigine’’. *Ann Emerg Med* 2008;51:794–5.