

# Rasvaemulsion käyttö vakavassa puudutemyrkytyksessä

## – NÄYTTÖ PUUTTUU EDELLEEN

Puudutemyrkytyksen hoitoon on suositeltu laskimoon annettavaa rasvaemulsiota. Selvitimme millaiseen näyttöön hoito pohjautuu.

**P**uudutemyrkytys on ollut paikallispuudut- teiden vakavin komplikaatio läpi niiden käyttöhistorian. Se on edelleen mahdollisesti tappava komplikaatio tahattoman suonensisäisen ruiskutuksen yhteydessä. Puudut- teille ei ole saatavilla yhtäkään spesifistä vasta- ainetta, vaan potilaat hoidetaan oireenmukaisesti tehoelvytysperiaatteita noudattaen. Vaikka vaka- vat puudutemyrkytykset ovat onneksi harvinaisia, niiden esiintyvyys maailmalla on ollut noin 1–2 % puudutusta kohden (1).

Puudutemyrkytyksen oireita ovat huulten puutuminen, kuulo- ja näköhäiriöt ja metallin maku suussa. Vakavammissa myrkytyksessä näitä seuraavat keskushermosto-oireet ja kouristukset, lopulta kooma, hengityksen pysähdys ja yleensä viimeisimpänä verenkierron lama (2).

### Rasvaemulsio puudutemyrkytyksen hoidossa

Vaikka lipofiilisten lääkkeiden ja laskimoon an- netun rasvaemulsio- välisiä interaktioita on tutkittu jo aiemmin, varsinaisen alkusysäyksen rasvaemul- sion käytölle puudutemyrkytyksissä antoi Wein- bergin ym. rotilla tekemä tutkimus. Siinä osoi- tettiin, että sydämenpysähdysten aiheuttamiseen tarvittava bupivakaiiniannos oli huomattavasti suurempi, kun koe-eläimet saivat rasvaemulsiota sekä etu- että jälkikäteen (3). Myöhemmin he tutkivat rasvaemulsio- vaikutusta bupivaka- iinimyrkytykseen koirilla sekä eristetyillä rotan sydämillä. Rasvaemulsio- huomattiin parantavan selviytymistä ja nopeuttavan bupivakaiinin pois- tumista sydäimestä.

### Vaikutusmekanismi

Laskimonsisäisesti annetun rasvaemulsio- vai- kutusmekanismista on kolme teoriaa. Todennä- köisimpänä pidetään rasvaemulsio- kykyä sitoa lipofiilisiä lääkeaineita itseensä ja pienentää niiden pitoisuuksia plasman vesifaasissa (rasvakaivo- teo- ria, engl. ”lipid sink”). Tällöin vapaan, eli kohde- reseptoreihin vaikuttamaan pääsevän lääkeaineen pitoisuus laskee, ja myrkytysoireet vähenevät. Tut- kimuksissa on nimittäin havaittu, että rasvaemul- sio- annon jälkeen esim. bupivakaiinin pitoisuus on huomattavasti pienempi plasman vesi- kuin ras- vafaasissa, eron ollessa jopa 20-kertainen. Lisäksi sydänlihassolujen bupivakaiinipitoisuus korreloi lineaarisesti vesifaasissa olevaan pitoisuuteen. (4) On havaittu, että rasvaemulsio- ja puudut- teiden väliset vuorovaikutukset ovat voimakkaita bupi- vakaiinin, mutteivät lidokaiinin tai prilokaiinin kohdalla (5). Teoria ei ole kuitenkaan kiistaton, sillä yhden tutkimuksen mukaan rasvaemulsio- anto ei vaikuta plasman puudutepitoisuuksiin, puhuen rasvakaivo- teoriaa vastaan (6).

Puudutteet vaikuttavat myös rasvahappojen metaboliaan sydämessä. Bupivakaiini estää karni- tiinin avulla tapahtuvaa rasvahappojen kuljetusta sytoplasmasta mitokondrioon, jolloin myös niiden  $\beta$ -oksidatio estyy (7). Toisen mahdollisen teorian mukaan lisäämällä veren rasvahappojen määrää saadaan tämä karnitiiniin kohdistuva esto kumot- tua yksinkertaisesti massavaikutuksella. Tällöin sydämen käytettävissä olevat energiavarannot kasvavat, ja se on helpommin elvytettävissä.

Pitkäketjuiset, sekä tyydyttyneet että tyy- dyttymättömät, rasvahapot aktivoivat sydänli- haksen kalsiumkanavia ja nostavat solunsisäistä



kalsiumpitoisuutta jo pieninäkin pitoisuuksina (8). Kolmantena teoriana on, että rasvahappojen lisääminen parantaa sydämen supistuvuutta avaamalla kalsiumkanavia ja tehostaa potilaan toipumista myrkytyksestä.

## Annossuositus

Lääkemyrkytysten hoitoon käytetyt rasvaemulsiot on alun perin kehitetty parenteraaliseksi ravintoliuoksiksi, ja niitä on käytetty jo 1960-luvulta lähtien. Suurin osa tutkimuksista on tehty soijaöljyyn pohjautuvalla Intralipid:illä®. Euroopassa on käytetty paljon myös oliiviöljyyn pohjautuvaa ClinOleic:ia®. Eri rasvaemulsioita pidetään yhtä tehokkaina myrkytysten hoidossa (9), vaikka on viitteitä siitä, että pitkäketjuiset rasvahapot olisivat parempia kuin keskipitkä- ja pitkäketjuisten seos (10).

Puudutemyrkytyksen hoitoon suositellaan 20% rasvaemulsiota mm. Britanniassa ([http://www.aagbi.org/sites/default/files/1a\\_toxicity\\_2010\\_0.pdf](http://www.aagbi.org/sites/default/files/1a_toxicity_2010_0.pdf)) ja Yhdysvalloissa (9), muttei Suomessa. Suosituksissa hoito aloitetaan 1,5 ml/kg boluksella, jonka jälkeen sitä jatketaan 0,25 ml/kg/min infuusiolla. Tarvittaessa bolus voidaan toistaa ja infuusionopeus kaksinkertaistaa. Annossuosituksia eivät perustu kliinisiin tutkimuksiin eivätkä valmistajien ohjeisiin rasvaemulsion käytöstä, vaan lähinnä eläinkokeissa ja tapausselostuksissa kuvattuihin annoksiin (11).

## Näyttö koe-eläimillä

Laskimoon annettavan rasvaemulsion käytöstä puudutemyrkytyksissä löytyy 17 satunnaistettua kontrolloitua eläintutkimusta. Niiden vertailu on kuitenkin vaikeaa, sillä hoito, sen ajoitus, seurannan kesto ja mitatut suureet vaihtelevat suuresti eri tutkimusten välillä.

Laskimoon annettu rasvaemulsio on pääosin ollut parempi hoito puudutemyrkytykseen kuin fysiologinen suolaliuos. Rotilla tehdyssä tutkimuksessa ennalta annetun rasvaemulsion osoitettiin nostavan sydämenpysähdykseen vaadittavaa bupivakaiiniannosta suurimmillaan lähes 10-kertaiseksi (12). Koirilla tehdyissä tutkimuksissa taas saatiin 100% selviäminen bupivakaiinin aiheuttamasta sydämenpysähdyksestä antamalla rasvaemulsiota (13). Kontrolliryhmän koirista yksikään ei selviytynyt. Kanitutkimuksessa nykyisten hoitosuosituksen mukaisilla rasvaemulsioannoksilla puolet koe-eläimistä selviytyi bupivakaiinin aiheuttamasta sydämenpysähdyksestä (14). Kontrolliryhmästä yksikään ei selviytynyt

kokeen loppuun asti. Kuitenkaan porsailla bupivakaiini- ja mepivakaiinimyrkytyksiä hoidettaessa ei havaittu eroa vertailuryhmään, kun mitattiin plasman puudutepitoisuuksia ja verenkierron muutoksia (6). Rasvaemulsio ei myöskään vaikuttanut koe-eläinten selviytymiseen.

Puudutemyrkytyksissä laskimonsisäisen rasvaemulsion hyödyistä adrenaliiniin, vasopressiiniin tai niiden yhdistelmään verrattuna on ristiriitaisia tuloksia. Rotilla saatiin parempia tuloksia antamalla rasvaemulsiota, kun mitattiin kardiovaskulaarista toimintaa tai metabolisia suureita (15). Porsailla taas saatiin vasopressorihoidolla 100% selviytyminen, kun rasvaemulsiota saaneista yksikään ei selviytynyt (15). Toisessa tutkimuksessa selviytyivät kaikki adrenaliinilla hoidetut porsaat, kun rasvaemulsiota saaneista selviytyi puolet (16). Myös verenkierto normalisoitui adrenaliinia saaneilla nopeammin. Rasvaemulsion ei ole myöskään havaittu tuovan lisähyötyä hoidettaessa porsaiden puudutemyrkytystä vasopressoreilla (17) tai tehoelvytysperiaatteita noudattaen (18).

Ristiriitaiset ja jopa päinvastaiset tulokset eri eläinmalleissa viittaavat siihen, että hoidon teho voi riippua siitä, mikä eläin on kyseessä. Rottatutkimusten tulokset ovat paljon rohkaisevampia verrattuna esimerkiksi porsailla tehtyihin. On esitetty, että porsaat voivat saada rasvaemulsion komplementtivälitteisen yliherkkyysoireyksen (engl. "complement activation-related pseudoallergy", CARPA), minkä vuoksi ne eivät soveltuisi rasvaemulsioiden eläinmalliksi. Kuitenkin liposomit voivat aiheuttaa CARPA:aa myös ihmisillä (19). Ongelmana on, että emme tiedä mikä eläinmalli parhaiten vastaa ihmistä. Pahimmillaan väärillä koe-eläimillä voidaan saada päinvastaisia tuloksia, kuin mitä ihmisillä tehdyissä kokeissa saataisiin.

## Näyttö ihmisillä

Satunnaistettuja kontrolloituja ihmistutkimuksia, joissa on tutkittu rasvaemulsion vaikutusta bupivakaiinipitoisuuksiin, löytyy yksi (20). Siinä rasvaemulsio ei vähentänyt plasman vapaata bupivakaiinipitoisuutta fysiologiseen suolaliuokseen verrattuna. Varsinaisia myrkytystutkimuksia ei ole julkaistu. Tapausselostuksia rasvaemulsion käytöstä puudutemyrkytyksissä sen sijaan löytyy 28. Niiden tarkkuus vaihtelee, ja osasta onkin vaikea arvioida rasvaemulsion vaikutusta potilaan selviytymiseen. Tapausselostusten valossa laskimonsisäisen rasvaemulsion käyttö puudutemyrkytysten hoidossa näyttää hyödylliseltä. Suurella osalla tapauksista

**Rasvaemulsion vaikutusmekanismista kolme teoriaa**

## Muistettakoon, että hoito on kokeellista

sydän on käynnistynyt uudelleen, kouristukset ovat loppuneet, tai keskushermosto-oireet ovat hävinneet lähes heti rasvaemulsion annon jälkeen. Useimmiten myrkytysoireiden häviämiseen kului joitain minuutteja. Kolmessa tapauksessa oireiden häviämiseen kului aikaa kymmeniä minuutteja tai enemmän. (15) Vain kahdessa tapauksessa rasvaemulsiolla ei havaittu olevan hyödyllistä vaikutusta oireisiin (21,22). Siitä huolimatta nämäkin potilaat selviytyivät.

Puudutemyrkytys ei hoitamattomanakaan aina johda kuolemaan, vaan oireet voivat lievemmissä tapauksissa hävitä itsestään jonkin ajan kuluttua. Vuonna 2010 julkaistun kirjallisuuskatsauksen mukaan vain yhdessä 93:sta vuosina 1979–2009 julkaistusta tapauselostuksesta potilas menehtyi puudutemyrkytykseen (2). Koska potilaita on useimmiten hoidettu monilla muillakin tavoilla, ei ole selvää, että juuri rasvaemulsion antaminen on ollut ratkaiseva hoito. Haittavaikutuksia ei tapauselostuksissa raportoitu lukuunottamatta kahta: toisessa seerumin amylaasipitoisuus suureni (23), toisessa potilaalla oli keuhkopöhö (24).

### Rasvaemulsion haittavaikutukset

Rasvaemulsioiden nopeaan laskimonsisäiseen antoon liittyviä haittoja ei ole juurikaan tutkittu. Niitä käytetään kuitenkin paljon vakavasti sairaiden potilaiden ravitsemuksessa. Tässä tarkoituksessa rasvaemulsioita pidetään turvallisina, ja haittoja ilmenee harvoin. Rasvaemulsioihin on kuitenkin liitetty myös monia haittoja (25).

Jo ensimmäisistä myrkyllisyystesteistä lähtien laskimonsisäisten rasvaemulsioiden annoksen kasvattamisen on huomattu lisäävän hengitystieinfektioiden, jopa keuhkokuumeen riskiä. Rasvaemulsiot heikentävätkin neutrofilien toimintaa. (26) Niiden tiedetään myös lisäävän rasvapigmenttijyväsiä maksassa, ja aiheuttavan maksan vajaatoimintaa pidempiaikaisessa käytössä (27). Kolestaasi ja haimatulehdus ovat myös mahdollisia haittoja. Akuuteimpia vaaroja ovat kuitenkin allergiset reaktiot, jopa anafylaktinen sokki, varsinkin soijaöljyä sisältävillä rasvaemulsioilla (25). Liposomien on havaittu aiheuttavan komplementin aktivoitumista ja siitä johtuvaa pseudoallergiaa (CARPA), jonka oireet ovat samankaltaisia kuin tyypin I yliherkkyysoireet (19). Laskimoon annettuna rasvaemulsiot voivat suurentaa tulehdusriskiä ja aiheuttaa laskimontukkotulehduksia. Myös rasvaemulsiot keuhkoissa ovat mahdollisia. (25) Ainakin diabeetikoilla rasvaemulsion anto nostaa verenpainetta, heikentää endoteelin toimintaa ja

lisää tulehdustekijöiden määrää (28). Myös keuhkoverenkierron paine saattaa nousta. Äkillisessä hengitysvaikeusoireyhtymässä (ARDS) nopea rasvaemulsion anto voi heikentää keuhkojen toimintaa ennestään. On myös mahdollista, että rasvaemulsiot itse aiheuttavat ARDS:ää. Lapsilla on havaittu heikkoutta, mielialan muutoksia ja jopa kouristuksia sekä vastasyntyneillä bilirubiinipitoisuuden nousua.

Allergisia reaktioita lukuun ottamatta nämä haitat liittyvät pitkäaikaiseen käyttöön, eivätkä ole niin todennäköisiä lääkemyrkytysten hoidossa (25). Potilaan tila saattaa kuitenkin äkisti heiketä, jos hänellä on rasvametabolian häiriö tai rasvan metaboliintikapasiteetti muuten ylitetään. Se johtaa silloin ”rasvarasitusoireyhtymään” (engl. ”fat overload syndrome”), johon viittaavia oireita ovat mm. hengenahdistus, maksan ja pernan suurentuminen, ikterus, leukopenia ja trombosytopenia (29).

Muutamissa tapauselostuksista, osa muiden lääkeliikkeen puudutemyrkytysten hoidon yhteydessä, on raportoitu haittavaikutuksia, jotka voivat liittyä rasvaemulsion antoon. Eräissä tapauksissa seerumin amylaasipitoisuus oli suuri, vaikka muita haimatulehduksen viittaavia oireita ei havaittu (23). Toisessa tapauksessa havaittiin haimatulehduksen lisäksi maksaentsyymiarvojen suurentumista ja munuaisten vajaatoimintaa (30). Yhdellä potilaista havaittiin mm. keuhkokuume, koliitti, sepsis, trombosytopenia sekä maksan ja munuaisten vajaatoimintaa (31). Keuhkokuume ilmeni myös kahdella muulla potilaalla, (32,33) ja keuhkopöhö yhdellä (24). On mahdotonta sanoa, mitkä haitoista ovat rasvaemulsion aiheuttamia, vaikka samantyyppisiä oireita on aiemmin havaittu parenteraalisen ravitsemuksessa.

Rasvaemulsiot saattavat myös haitata verinäytteiden analysointia. Näytteet pitäisikin ottaa ennen rasvaemulsion antoa. Muuten liian aikaisin annettu rasvaemulsiot voi lykätä oikeaa hoitoa, jos kyse ei olekaan puudutemyrkytyksestä, eikä näytteitä pystytä analysoimaan (34).

### Onko rasvaemulsiolla käyttöä edes vakavan puudutemyrkytyksen hoidon hätävarana?

Vakavan puudutemyrkytyksen hoidon kulmakiviä ovat hapensaannin varmistaminen, kouristelun pysäyttäminen ja verenkierron ylläpito. Potilaan kouristaessa asidoosi kehittyy nopeasti lisätaen vapaan bupivakaiinin plasmapitoisuutta ja pahentaa myrkytystä. Kouristeleva tai tajuton potilas kannattaa nukuttaa propofolilla, ja varmistaa hengitystie intubaatiolla. Epävakaata verenkiertoa pitää

hoitaa aggressiivisesti vasoaktiiveilla. Plasman puudutepitoisuus laskee nopeasti laskimoinjektion jälkeen, ja potilaan tila todennäköisesti kohenee, kunhan hengitystä ja verenkiertoa pystytään ylläpitämään.

Lienee epäloogista harkita laskimonsisäisen rasvaemulsion antoa, jos pitkittyneestä ja tehokkaasta tehoelvytyksestä huolimatta sydämenpysähdys tai vaikea verenkiertovajaus jatkuu. Mikäli rasvaemulsiota kuitenkin päätetään antaa, muistettakoon, että hoito on kokeellista. Olisi arvokasta, jos potilaasta saataisiin verinäytteet ennen rasvaemulsion antoa ja sen jälkeen (10 ml EDTA-putkiin, plasman syväjääditys sentrifugoinnin jälkeen; määrittämisestä voi neuvotella Erik Litoniuksen kanssa). Potilaan maksaentsyymi- ja amylaasiarvoja on syytä seurata rasvainfuusion jälkeen maksavaurion tai haimatulehduksen varalta.

## Yhteenveto

Laskimonsisäisen rasvaemulsion antaminen puudutemyrkytyksessä saattaa olla hyödyllistä, mistä monet tapauselostukset ja eläintutkimukset antavat viitteitä. Rasvaemulsion antoa ei kuitenkaan kaikissa tapauksissa voi varmasti yhdistää potilaan tilan paranemiseen. Aina sillä ei ole havaittu olevan vaikutusta, kuten ei kaikissa tutkimuksissakaan. Aihetta on tutkittu vielä liian vähän, ja näyttö on huono johtuen ristiriitaisista tuloksista lähinnä eri eläinlajien välillä. Väärällä koe-eläimellä tehty tutkimus voi vääristää käsitystä rasvaemulsion tehosta ihmisillä. Pahimmillaan tehottoman rasvaemulsion anto voi häiritä muun tehokkaan ja henkeä pelastavan hoidon antamista.

Huolimatta näytön ristiriitaisuudesta, rasvaemulsion käytöstä puudutemyrkytyksissä on julkaistu jo hoitosuosituksia. Silti ei ole osoitettu, mikä olisi optimaalinen annos myrkytyksen hoidossa, vaan annossuositukset on johdettu eläinkokeissa käytetyistä annoksista. Myöskään varsinainen vaikutusmekanismi ei ole selvillä. Todennäköisimpänä vaihtoehtona pidetään ”rasvakaivoa”, joka sitoo lipofiiliset puudutteen itseensä. Arviot haittavaikutuksista ovat peräisin lähinnä rasvaemulsion käytöstä ravintoliuoksena, jolloin se annostellaan hitaana infuusiona. Yksittäistapauksissa rasvaemulsion antoon on liitetty monenlaisia haittoja. Voikin olla, että nopeaan antotapaan liittyy harvinaisia haittoja, jotka eivät vielä ole tulleet esille. Niitä voisi olla esim. liposomien aiheuttama CARPA-pseudoallergia.

Pahimmillaan potilas voi saada vakavia haittavaikutuksia, jos rasvaemulsiota annetaan hoitona lievään lääkemyrkytykseen, joka olisi mennyt itsestään ohi. Ristiriitaisen ja vajavaisen näytön vuoksi ei rasvaemulsiota voida tällä hetkellä suositella puudutemyrkytyksen hoitoon. ■

## Viitteet

1. Barrington MJ, Watts SA, Gledhill SR, ym. Preliminary results of the Australasian Regional Anaesthesia Collaboration: a prospective audit of more than 7000 peripheral nerve and plexus blocks for neurologic and other complications. *Reg Anesth Pain Med* 2009; 34: 534–41.
2. DiGregorio G, Neal JM, Rosenquist RW, Weinberg GL. Clinical presentation of local anesthetic systemic toxicity: a review of published cases, 1979 to 2009. *Reg Anesth Pain Med* 2010; 35: 181–7.
3. Weinberg GL. Treatment of local anesthetic systemic toxicity (LAST). *Reg Anesth Pain Med* 2010; 35: 188–93.
4. Weinberg G, Lin B, Zheng S, ym. Partitioning effect in lipid resuscitation: further evidence for the lipid sink. *Crit Care Med* 2010; 38: 2268–9.
5. Laine J, Lokajova J, Parshintsev J, ym. Interaction of a commercial lipid dispersion and local anesthetics in human plasma: implications for drug trapping by ”lipid-sinks”. *Anal Bioanal Chem* 2010; 396: 2599–607.
6. 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* (sähköinen julkaisu ennen painettua 24.11.2011)
7. Weinberg GL, Palmer JW, VadeBoncouer TR, ym. Bupivacaine inhibits acylcarnitine exchange in cardiac mitochondria. *Anesthesiology* 2000; 92: 523–8.
8. Huang JM, Xian H, Bacaner M. Long-chain fatty acids activate calcium channels in ventricular myocytes. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992; 89: 6452–6.
9. Neal JM, Bernards CM, Butterworth JF 4th, ym. ASRA practice advisory on local anesthetic systemic toxicity. *Reg Anesth Pain Med* 2010; 35: 152–61.
10. Li Z, Xia Y, Dong X, ym. Lipid resuscitation of bupivacaine toxicity: long-chain triglyceride emulsion provides benefits over long- and medium-chain triglyceride emulsion. *Anesthesiology* 2011; 115: 1219–28.
11. Cave G, Harvey M. Intravenous lipid emulsion as antidote beyond local anesthetic toxicity: a systematic review. *Acad Emerg Med* 2009; 16: 815–24.
12. Weinberg GL, VadeBoncouer T, Ramaraju GA, ym. Pretreatment or resuscitation with a lipid infusion shifts the dose-response to bupivacaine-induced asystole in rats. *Anesthesiology* 1998; 88: 1071–5.
13. 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.
14. Cave G, Harvey MG, Winterbottom T. Evaluation of the Association of Anaesthetists of Great Britain and Ireland lipid infusion protocol in bupivacaine induced cardiac arrest in rabbits. *Anaesthesia* 2009; 64: 732–7.
15. Jamaty C, Bailey B, Larocque A, ym. Lipid emulsions in the treatment of acute poisoning: a systematic review of human and animal studies. *Clin Toxicol* 2010; 48:1–27.
16. Mauch J, Martin Jurado O, Spielmann N, ym. Comparison of epinephrine vs lipid rescue to treat severe local anesthetic toxicity – an experimental study in piglets. *Paediatr Anaesth* 2011; 21: 1103–8.
17. Hicks SD, Salcido DD, Logue ES, ym. Lipid emulsion combined with epinephrine and vasopressin does not improve

**Ristiriitaisia, jopa päivävästaisia tuloksia eri eläinmalleissa**

- survival in a swine model of bupivacaine-induced cardiac arrest. *Anesthesiology* 2009; 111: 138–46.
18. Bushey BA, Auld VH, Volk JE, Vacchiano CA. Combined lipid emulsion and ACLS resuscitation following bupivacaine- and hypoxia-induced cardiovascular collapse in unanesthetized swine. *AANA J* 2011; 79: 129–38.
  19. Szebeni J. Complement activation-related pseudoallergy: a new class of drug-induced acute immune toxicity. *Toxicology* 2005; 216: 106–21.
  20. Litonius E, Tarkkila P, Neuvonen PJ, Rosenberg PH. Effect of intravenous lipid emulsion on bupivacaine plasma concentration in humans. *Anaesthesia (hyväksyty julkaistavaksi)*
  21. Calenda E, Dinescu SA. Failure of lipid emulsion to reverse neurotoxicity after an ultrasound-guided axillary block with ropivacaine and mepivacaine. *J Anesth* 2009; 23: 472–3.
  22. Aveline C, Cognet F, Bonnet F. Ineffectiveness of intralipid infusion for central nervous toxicity following ultrasound-guided sciatic nerve block with lidocaine-ropivacaine solution: interaction between carbamazepine, local anaesthetic and intralipid? *Eur J Anaesthesiol* 2010; 27: 1070–2.
  23. Marwick PC, Levin AI, Coetzee AR. Recurrence of cardiotoxicity after lipid rescue from bupivacaine-induced cardiac arrest. *Anesth Analg* 2009; 108: 1344–6.
  24. Fuzaylov G, Ying B, Tang Y, Sethna NF. Successful resuscitation after inadvertent intravenous injection of bupivacaine in an adolescent. *Paediatr Anaesth* 2010; 20: 958–9.
  25. Brull SJ. Lipid emulsion for the treatment of local anesthetic toxicity: patient safety implications. *Anesth Analg* 2008; 106: 1337–9.
  26. Versleijen MW, Roelofs HM, te Morsche RH, ym. Parenteral lipids impair pneumococcal elimination by human neutrophils. *Eur J Clin Invest* 2010; 40: 729–34.
  27. Fallon EM, Le HD, Puder M. Prevention of parenteral nutrition-associated liver disease: role of omega-3 fish oil. *Curr Opin Organ Transplant* 2010; 15: 334–40.
  28. Umpierrez GE, Smiley D, Robalino G, ym. Intravenous intralipid-induced blood pressure elevation and endothelial dysfunction in obese African-Americans with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 609–14.
  29. Goulet O, Giroit R, Maier-Redelsperger M, ym. Hematologic disorders following prolonged use of intravenous fat emulsions in children. *J Parenter Enteral Nutr* 1986; 10: 284–8.
  30. Oakes J, Piquette C, Barthold C. Successful use of intravenous lipid as adjunctive therapy in a severe calcium channel antagonist poisoning. *Clin Toxicol* 2009; 47: 755–6.
  31. Livshits Z, Feng Q, Chowdhury F, ym. Life-threatening bupropion ingestion: is there a role for intravenous fat emulsion? *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2011; 109: 418–22.
  32. Sirianni AJ, Osterhoudt KC, Calello DP, ym. 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: 412–5.
  33. Cooper G, Dyas J, Krishna C, Thompson J. Successful use of intravenous fat emulsion in severe poisoning following ingestion of lipid soluble drug. *Clin Toxicol* 2010; 48: 298.
  34. Smith NA. Possible side effects of Intralipid rescue therapy. *Anaesthesia* 2010; 65: 210–1.



## CALL FOR APPLICATIONS FOR THE 6TH NORDIC DIPLOMA COURSE IN ADVANCED PAIN MEDICINE

The series of courses start in Stockholm, Sweden, November 2012

The Scandinavian Society of Anaesthesiology and Intensive Care Medicine (SSAI) co-ordinates an Inter-Nordic post-specialist training programme in advanced pain medicine. The programme is limited to 30 trainees, predominantly anaesthesiologists but candidates from other specialities may be considered. The training period is 1½ - 2 years. During the training period, 5 courses each lasting 3 days will be arranged. The courses will circulate among the Nordic countries (Sweden, Finland, Denmark, Norway and Iceland). The courses will be held in English.

During the 2-years period clinical training of a minimum of 3 months should be carried out at a university based multidisciplinary pain clinic / pain centre or a multidisciplinary department of palliative medicine.

Furthermore, within the 2 years the trainee should complete a project or a written paper according to further instructions. Trainees completing the 2-year's Inter-Nordic training programme will receive a diploma in advanced pain medicine from the SSAI.

All expenses for the education (the fee for each course is DKK 6 000 (800 €), travel and accommodation) must be covered by the applicant's host department.

Further information and application form may be obtained from <http://www.ssai.info/education/training-programs/pain-education.html> or from the Secretariat.

### How to apply:

- Application form approved and signed by the chairman of the host clinic including
- A recommendation letter
- Your motivation and documented interest in pain medicine
- A short version curriculum vitae
- A list of all publications, and
- If possible a statement of an appointment with a minimum of 3 months stay at a university multidisciplinary pain clinic or a department of palliative medicine should be mailed to the Secretariat no later than **April 30th, 2012**.