

ภาวะเป็นพิษจากยาชาในผู้ป่วยเด็กทารก

ตฤชฌา สุทราคม พ.บ., อัฒชลี วัฒชู พ.บ., ปฏิจฐา จุลละโพธิ พ.บ.

กลุ่มงานวิศัลยญีวิทยา สถาบันสุขภาพเด็กแห่งชาติมหาราชินี ถนนราชวิถี แขวงทุ่งพญาไท เขตราชเทวี กรุงเทพมหานคร 10400

Abstract: Local Anesthetic Systemic Toxicity (LAST) in an Infant

Soontrakom T, Attacho A, Chullabodhi P

Anesthesiology Department, Queen Sirikit National Institute of Child Health, Ratchawithi Rd., Thung Phaya Thai, Ratchathewi, Bangkok, Thailand 10400

(E-mail: tands21@hotmail.com)

(Received: July 4, 2019; Revised: September 30, 2019; Accepted: May 25, 2020)

We reported a case of a 3-month-old baby diagnosed with the constriction ring syndrome at right wrist and both ankles. He was scheduled for a Z-plasty operation at both ankles and a tendo-achilles lengthening at right leg. General anesthetic with endotracheal tube combined with caudal block was planned. After caudal block, there was an episode of hypotension and ventricular tachycardia. The local anesthetic systemic toxicity was diagnosed. Treatment consisted of intravenous administration of 1.5 ml/kg of 20% lipid emulsion with chest compression according to pediatric advanced life support (PALS) guidelines. Defibrillator was prepared but the cardiac rhythm returned to normal sinus rhythm immediately after the lipid emulsion administration without defibrillation. Then the cardiovascular status was normal. The surgeon proceeded with the planned operation. After the operation, the patient was extubated and observed in intensive care unit for 24 hours. There was no postoperative complication and the patient was discharged from the hospital uneventfully.

Keywords: Local anesthetic systemic toxicity, Infant, Caudal block

บทคัดย่อ

รายงานผู้ป่วยเด็กชายไทย อายุ 3 เดือน ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรค constriction ring syndrome ที่บริเวณข้อมือขวาและข้อเท้าทั้งสองข้าง เข้ารับการผ่าตัดแก้ไขความผิดปกติที่ข้อเท้าทั้งสองข้างร่วมกับการผ่าตัดยึดเส้นเอ็นร้อยหวายที่ขาขวา ได้รับการระงับความรู้สึกแบบทั่วไปโดยใส่ท่อช่วยหายใจร่วมกับการระงับความรู้สึกเฉพาะส่วนด้วยวิธี caudal block หลังจากบริหารยาชาเฉพาะที่พบว่าผู้ป่วยมีภาวะหัวใจเต้นผิดปกติชนิด ventricular tachycardia ร่วมกับภาวะความดันโลหิตต่ำ จึงให้การวินิจฉัยว่าเกิดภาวะเป็นพิษจากยาชา ผู้ป่วยได้รับการรักษาโดยการให้ 20% lipid emulsion ขนาด 1.5 มิลลิตรต่อกิโลกรัมทางหลอดเลือดดำร่วมกับการนวดหัวใจตามแนวทางการช่วยฟื้นคืนชีพในเด็ก หลังจากนั้นพบว่าระบบหัวใจและหลอดเลือดกลับสู่ภาวะปกติ จึงได้ทำการผ่าตัดต่อจนเสร็จ สามารถถอดท่อช่วยหายใจ ผู้ป่วยตื่นดี หายใจปกติ และได้รับการดูแลหลังระงับความรู้สึกในหอผู้ป่วยวิกฤตเป็นเวลา 24 ชั่วโมง ไม่พบมีภาวะแทรกซ้อนใดและผู้ป่วยได้รับการจำหน่ายกลับบ้านในเวลาต่อมา

คำสำคัญ: ภาวะเป็นพิษจากยาชา ทารก หัตถการบล็อก

บทนำ

ภาวะเป็นพิษจากยาชาต่อร่างกาย (local anesthetic systemic toxicity; LAST) เกิดจากการให้ยาเกินขนาดหรือฉีดเข้าหลอดเลือดโดยไม่ตั้งใจและเกิดผลข้างเคียงต่อระบบประสาทส่วนกลางและระบบไหลเวียนโลหิตเป็นสิ่งสำคัญ ซึ่งภาวะแทรกซ้อนดังกล่าวมีโอกาสเกิดขึ้นน้อยหากฉีดยาชาในขนาดและตำแหน่งที่ถูกต้อง พบอัตราการเกิด LAST 0.76:10,000 ราย (95% CI, 0.3–1.6:10,000) ในผู้ป่วยเด็ก ส่วนใหญ่เกิดขึ้นในเด็กทารก¹ หัตถการ caudal block เป็นหัตถการที่ทำบ่อยในผู้ป่วยเด็กที่เข้ารับการผ่าตัดโดยมักร่วมกับการระงับความรู้สึกแบบทั่วไป ถือว่าเป็นหัตถการที่มีความปลอดภัยและพบมีภาวะแทรกซ้อนที่รุนแรงน้อย² โดยพบรายงานหรือว่าอัตราการเกิดภาวะเป็นพิษจากยาชาต่อร่างกายต่ำ อย่างไรก็ตามภาวะเป็นพิษจากยาชาต่อร่างกายถึงจะพบได้น้อยแต่เป็นภาวะแทรกซ้อนที่รุนแรงอาจเป็นอันตรายถึงชีวิต³ แนะนำให้ทำการทดสอบภาวะการฉีดยาชาเข้าหลอดเลือด (intravascular

injection) ด้วยการใช้ยา epinephrine และมีข้อแนะนำให้เก็บ 20% lipid emulsion ไว้ในท้องผ่าตัดเพื่อให้ใช้รักษาภาวะเป็นพิษ จากยาชาต่อร่างกายได้ทันที

รายงานผู้ป่วย

ผู้ป่วยเด็กชายไทย อายุ 3 เดือน ภูมิลำเนาจังหวัดตาก น้ำหนัก 7.5 กิโลกรัม (กก.) น้ำหนักที่ควรจะเป็น (ideal body weight; IBW) คือ 5.5 กก. ส่วนสูง 62 เซนติเมตร (ซม.) อาการสำคัญ มีรอยรัดข้อเท้าทั้งสองข้างและข้อมือขาตั้งแต่แรกเกิด แพทย์นัดผ่าตัดวันที่ 21 กันยายน 2561 แพทย์วินิจฉัยว่ามีภาวะ ฟังผิดในครรภ์มารดารัดแขนและขาของผู้ป่วย (constriction ring syndrome) ผู้ป่วยมีประวัติคลอดก่อนกำหนดเมื่ออายุครรภ์ 35 สัปดาห์ หลังคลอดไม่มีอาการผิดปกติ ออกจากโรงพยาบาลพร้อม มารดา พัฒนาการทั่วไปปกติ ปฏิเสธแพ้ยา แพ้อาหาร การตรวจ ร่างกายแรกรับอุณหภูมิต่ำ 37 องศาเซลเซียส ความดันโลหิต 80/50 มิลลิเมตรปรอท (มม.ปรอท; mmHg) อัตราการเต้นของหัวใจ (heart rate) 146 ครั้งต่อนาที อัตราการหายใจ 38 ครั้งต่อนาที ที่มีมือขาและข้อเท้าทั้งสองข้างมีรอยรัด ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการก่อนทำผ่าตัด พบว่าอยู่ในเกณฑ์ปกติ hemoglobin (Hb) = 11 g/dl, hematocrit (Hct) = 32.9%, white blood cell (WBC) count = 8,170 / μ l, platelet count = 552,700/ μ l ให้การ ประเมินสภาพผู้ป่วยก่อนการผ่าตัดตาม American Society of Anesthesiologists (ASA) classification²

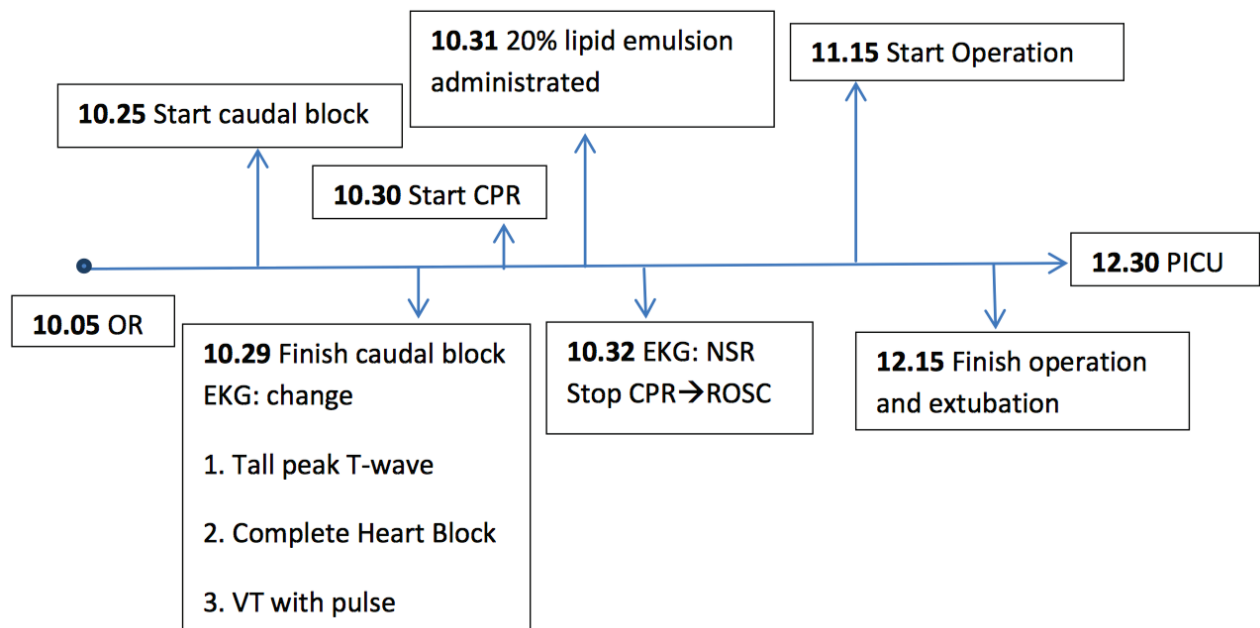
การดำเนินโรค

เนื่องจากผู้ป่วยมีรูปร่างค่อนข้างอ้วน ทำให้การเปิด หลอดเลือดดำเป็นไปด้วยความลำบากจึงใช้การนำสลบโดยยาสลบ ชนิดสูดดมผ่านทางหน้ากาก (inhalation induction) หลังจาก ผู้ป่วยหลับ สามารถเปิดหลอดเลือดดำเพื่อให้สารน้ำได้ที่บริเวณ ศีรษะ และให้ยาหย่อนกล้ามเนื้อ หลังจากผู้ป่วยได้รับการใส่ท่อ ช่วยหายใจสัญญาณชีพทั่วไปปกติ ทำการจัดท่านอนตะแคงซ้ายเพื่อ เตรียมทำ caudal block ในการแทงเข็มครั้งแรกใช้เข็มสำหรับเปิด หลอดเลือดดำ (intravenous catheter) ขนาด 20 gauge ได้เลือด ออกมาจึงถอดเข็มออกแล้วทำครั้งที่ 2 ในตำแหน่งเดิมไม่ได้เลือด จึงทำการสอดเข็มพลาสติกเข้าช่องเหนือไขสันหลัง (epidural space) ตรวจสอบตำแหน่งโดยใช้เทคนิค loss of resistance (LOR) ใช้อากาศเป็นตัวทดสอบทำการทดสอบด้วยยาชา 1 มิลลิลิตร (มล.) โดยใช้ยาชาที่ผสมเตรียมไว้ คือ 0.25% bupivacaine ร่วมกับ 0.5% lidocaine with adrenaline (1:200,000) ทั้งหมด 6 มล. เพื่อทดสอบว่ายาชาเข้าหลอดเลือดหรือไม่ ณ เวลา 10.25 น. ขณะทำการทดสอบ พบว่าอัตราการเต้นหัวใจจาก 172 ครั้งต่อนาที ลดลงเหลือ 166 ครั้งต่อนาที ค่าออกซิเจนในเลือด 100% คลื่น ไฟฟ้าหัวใจปกติ จึงให้ยาชาที่ผสมเตรียมไว้ทั้งหมด 6 มล. ทำการ ดูดกลับ (negative pressure aspiration) เพื่อให้แน่ใจว่าไม่มี

เลือดย้อนกลับในหลอดเลือดดำเป็นระยะทุก 2 มล. ภายในระยะเวลา 1 นาที (10.27-10.28 น.) ณ เวลา 10.29 น. ทีมวิสัญญีสังเกตเห็น การเปลี่ยนแปลงของคลื่นไฟฟ้าหัวใจมีลักษณะ tall peak T wave เปลี่ยนเป็น complete heart block และเปลี่ยนเป็น ventricular tachycardia อัตราการเต้นของหัวใจ 200-210 ครั้งต่อนาที ได้ พลิกตัวผู้ป่วยให้กลับมาอยู่ในท่านอนหงาย วัดสัญญาณชีพได้ ความดันโลหิต 49/33 มม.ปรอท ค่าเฉลี่ยความดันโลหิต (mean arterial pressure; MAP) 39 มม.ปรอท ค่าออกซิเจนในเลือด 97% การวินิจฉัยแยกโรค ได้แก่ 1) ภาวะเป็นพิษจากยาชา 2) ภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะจากการได้รับยา adrenaline ที่ผสม ในยาชาเข้าหลอดเลือด 3) ภาวะแพ้ยา (anaphylaxis) แต่ภาวะ แพ้ยามากไม่ทำให้เกิด ventricular tachycardia และการได้รับ adrenaline เข้าหลอดเลือดมักทำให้เกิดภาวะหัวใจเต้นเร็วชนิด sinus tachycardia มากกว่าการเกิด ventricular tachycardia 4) ภาวะแพ้ยาดมสลบ (malignant hyperthermia) จะมีภาวะ อุณหภูมิกายสูง ร่วมกับค่าคาร์บอนไดออกไซด์ในลมหายใจออก (EtCO₂) สูง ทำให้คิดถึงภาวะเป็นพิษจากยาชามากที่สุด แพทย์ ได้ดำเนินการปิดยาดมสลบ ให้ออกซิเจน 100% ให้สารน้ำเป็น normal saline ดำเนินการตามผู้ช่วยเหลือและเครื่องกระตุ้นหัวใจ (defibrillator) ตามมาตรฐานการช่วยฟื้นคืนชีพ เวลา 10.30 น. ค่า ออกซิเจนในเลือด 97% อัตราการเต้นของหัวใจ 210 ครั้งต่อนาที เวลา 10.31 น. พิจารณาให้ยา 20% lipid emulsion 9 มล. (1.5 มล./กก.) ทางหลอดเลือดดำ ตามแนวทางการรักษาภาวะเป็นพิษ จากยาชาในเด็ก วัดความดันโลหิตได้ 81/39 มม.ปรอท (MAP 48 mmHg) ขณะให้ยา 20% lipid emulsion คลื่นไฟฟ้าหัวใจกลับมาเป็นปกติ (sinus rhythm) อัตราการเต้นของหัวใจ 150 ครั้งต่อนาที ได้หยุดทำการช่วยชีวิต วัดความดันโลหิตได้ 93/51 มม.ปรอท: (MAP 66 mmHg) ค่าออกซิเจนในเลือด 100% อัตราการเต้นของ หัวใจ 145-160 ครั้งต่อนาที อุณหภูมิร่างกาย 36.6 องศาเซลเซียส ค่าคาร์บอนไดออกไซด์ในลมหายใจออก (EtCO₂) 43 มม.ปรอท ตรวจร่างกาย รูปร่างตาทั้งสองข้างตอบสนองต่อแสง มีขนาด 2 มม. เสียขบอดปกติ ไม่มีผื่น สัญญาณชีพทั่วไปปกติ เมื่อสัญญาณชีพคง ที่และประเมินแล้วว่าผู้ป่วยปลอดภัย ได้ปรึกษากับแพทย์เจ้าของไข้ และแจ้งผู้ปกครองรับทราบเหตุการณ์ที่เกิดขึ้น จึงได้ดำเนินการ ผ่าตัดต่อ ทำการประสานกับหอผู้ป่วยวิกฤตเพื่อรับย้ายผู้ป่วยหลัง ผ่าตัดและสังเกตอาการผิดปกติตลอด 24 ชั่วโมง ในระหว่างการ ผ่าตัดได้ให้ยาดมสลบ ยาหย่อนกล้ามเนื้อตามระยะเวลาและส่งผล ตรวจทางห้องปฏิบัติการ ใช้เวลาในการระงับความรู้สึก ทั้งสิ้น 2 ชั่วโมง 25 นาที (10.05-12.30 น.) ทำผ่าตัด Z-plasty both ankles with tendo-Achilles lengthening (TAL) right leg เป็นเวลา ประมาณ 60 นาที เสียเลือด 1 มล. หลังเสร็จการผ่าตัดผู้ป่วยรู้สึก ตัวดี หายใจสม่ำเสมอ สัญญาณชีพปกติ สามารถถอดท่อช่วยหายใจ ได้ สังเกตอาการที่ห้องพักฟื้นและย้ายผู้ป่วยไปสังเกตอาการต่อที่หอ ผู้ป่วยวิกฤต สรุปลำดับเหตุการณ์ดังแผนภูมิที่ 1

ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการหลังจากเกิดภาวะเป็นพิษของ ยาชาต่อร่างกาย BUN/Cr = 3.37/0.23 mg/dL, Na 137 mmol/L, K = 4.28 mmol/L, Cl = 107mmol/L, HCO₃ = 19 mmol/L,

blood sugar (BS) = 141 mg/dL, iCa = 1.19 mmol/L, ABG: pH = 7.391, PaCO₂ = 30.4 mmHg, PaO₂ = 132.3 mmHg, HCO₃ = 18 mmol/L (FiO₂ 0.4)



แผนภูมิที่ 1 ลำดับเหตุการณ์ตามเวลา

หมายเหตุ OR: operating room, EKG: electrocardiogram, VT: ventricular tachycardia, CPR: cardiopulmonary resuscitation, NSR: normal sinus rhythm, ROSC: return of spontaneous circulation, PICU: pediatric intensive care unit

วิจารณ์

สาเหตุการเกิดภาวะเป็นพิษจากยาชาต่อร่างกาย อาจเกิดจากการให้ยาเกินขนาด ขนาดยาชาที่ไม่ทำให้เกิดภาวะเป็นพิษต่อร่างกายคือ bupivacaine ไม่ควรเกิน 3 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว และ lidocaine with adrenaline ไม่ควรเกิน 7 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว และควรลดขนาดลงประมาณ 30% ในผู้ป่วยเด็กอายุน้อยกว่า 6 เดือน⁴ เนื่องจากในเด็กที่อายุน้อยกว่า 1 ปี จะมี α -1-amino glycoprotein น้อยกว่าผู้ใหญ่^{1,2,4-7} ทำให้ฤทธิ์ของยาชาออกได้มากขึ้น จากผู้ป่วยรายนี้ให้เป็น 0.25% bupivacaine + 0.5% lidocaine with adrenaline (1:200,000) 6 มล. ขนาดยาที่ให้ ถ้าคำนวณแยกแต่ละชนิดจะไม่เกินขนาดที่กำหนด แต่เมื่อผสมรวมกันจะทำให้มีการเสริมฤทธิ์กัน (additive)⁵ จึงทำให้เกินขนาดที่กำหนดได้ สมควรต้องลดขนาดยาทั้งสองตัวลง และการเกิดภาวะดังกล่าว อาจเกิดจาก rapid absorption มากกว่า direct intravascular injection หรือ intraosseous เพราะระหว่างผ่าตัดผู้ป่วยไม่มีความเจ็บปวดแสดงว่าต้องมียาชาบางส่วนอยู่ในช่องเหนือไขสันหลัง (epidural) ส่วน intraosseous คิดถึงน้อยมากเนื่องจากเข็มที่ใช้เป็นพลาสติกไม่สามารถสอดใส่เข้าไปได้อาจเกิดจากผู้ทำหัตถการขาดความชำนาญในการทำ caudal block ในผู้ป่วยเด็กเล็ก ทำให้มีการบาดเจ็บของหลอดเลือด ถ้ามีการใช้เครื่อง

อัลตราซาวด์ในการทำหัตถการสามารถช่วยลดการเกิด vascular puncture ได้^{2,9} อาจเป็นการแพทย์ผสมหรือยาหย่อนกล้ามเนื้อได้ แต่นักถึงน้อยเนื่องจากไม่มีอาการร่วมอย่างอื่น อาทิ ผื่นแดง เสียใจมืดปกติ อุณหภูมิร่างกายสูงผิดปกติ เป็นต้น

ในอดีตไม่มีการเก็บ 20% lipid emulsion ในตู้เย็นยาของหน่วยวิสัญญีวิทยา แต่เนื่องจากเล็งเห็นถึงความสำคัญ และตระหนักถึงภาวะแทรกซ้อนที่อาจเกิดขึ้นได้ ทางหน่วยงานวิสัญญีจึงดำเนินการขอให้มียานาชาชนิดนี้มาเก็บไว้จำนวน 1 ขวด (100 มล.) ตามคำแนะนำ guideline in LAST ของ the Association of Anesthetists of Great Britain & Ireland (AAGBI), the Australian and New Zealand College of Anesthetists (ANZCA) และอีกหลายที่ ที่แนะนำให้มี 20% lipid emulsion ไว้ที่ใกล้ที่สุด และได้แจ้งให้วิสัญญีแพทย์ วิสัญญีพยาบาล และผู้ที่เกี่ยวข้องทราบที่เก็บยาชนิดนี้ เมื่อเกิดเหตุการณ์ขึ้นจึงทำให้รักษาได้รวดเร็ว ตั้งแต่เริ่มวินิจฉัยภาวะเป็นพิษจากยาชาจนกระทั่งให้ยา รวมเวลาประมาณ 2 นาที

หลักการรักษาภาวะเป็นพิษจากยาชาต่อร่างกาย 1. ให้ออกซิเจน 100% และการช่วยหายใจเร็วกว่าปกติ (hyperventilation) เป็นสิ่งที่สมควรทำเนื่องจากถ้าร่างกายมีออกซิเจนในเลือดต่ำ (hypoxia) คาร์บอนไดออกไซด์คั่ง (hypercarbia) จะยิ่งส่งผลให้ยาชาออกฤทธิ์

มากขึ้น 2. ให้ยา 20% lipid emulsion ขนาด 1.5 มล./กก. เข้าหลอดเลือดดำ เป็นระยะเวลา 1 นาที และให้ทางหลอดเลือดดำต่อเนื่องด้วยอัตรา 0.25 มล./กก. ต่อนาที สามารถให้ยาซ้ำได้ถ้ายังมีอาการผิดปกติอยู่ ให้ซ้ำขนาด 0.5 มล./กก. ต่อนาที ถ้ายังมีความดันโลหิตต่ำ ให้ยาต่อเนื่องเป็นเวลาอย่างน้อย 10 นาที หลังจากที่มีสัญญาณชีพกลับมาปกติ โดยให้สูงสุดไม่เกิน 10 มล./กก. ใน 30 นาทีแรก⁷⁻⁹ จากผู้ป่วยรายนี้ไม่ได้ให้ยาต่อเนื่องทางหลอดเลือดดำ เนื่องจากทีมวิสัญญีเห็นว่ามีความเป็นพิษช่วงสั้นๆ และไม่มีสัญญาณชีพผิดปกติอีกหลังให้ยา 20% lipid emulsion

เนื่องจากผู้ป่วยได้รับการระงับความรู้สึกแบบทั้งตัว ทำให้ไม่สามารถเห็นภาวะเป็นพิษของยาชาต่อระบบประสาทได้ อาการที่แสดงออกเป็นระบบไหลเวียนโลหิต ซึ่งแปลว่ามีภาวะเป็นพิษของยาชาต่อร่างกายที่ค่อนข้างรุนแรง หรือได้รับยาชาในขนาดเกินกำหนดมาก แต่ทางทีมวิสัญญีได้พิจารณาร่วมกับแพทย์เจ้าของไข้ให้ดำเนินการผ่าตัดต่อ เนื่องจากผู้ป่วยได้รับการวางยาสลบแล้ว และแก้ไขภาวะเป็นพิษจากยาชาต่อร่างกายเรียบร้อยแล้ว

ภาวะเป็นพิษจากยาชา ออกซิเจนในเลือดดีตลอด มีความดันโลหิตต่ำอยู่ช่วงระยะสั้น เพื่อไม่ให้ผู้ป่วยเสียโอกาส และเสี่ยงต่อการเกิดภาวะเป็นพิษจากยาชาต่อร่างกายอีก จึงพิจารณาให้ทำการผ่าตัดต่อ แต่ต้องเฝ้าระวังภาวะแทรกซ้อนที่อาจเกิดขึ้นได้ตลอด 24 ชั่วโมง

สรุป

การทำหัตถการที่จะมีการใช้ยาชา ต้องคำนึงถึงขนาดยาเป็นสิ่งสำคัญ โดยเฉพาะผู้ป่วยเด็กเล็ก และตระหนักถึงภาวะเป็นพิษจากยาชาที่อาจเกิดขึ้นได้ มีการทบทวนการรักษาและการช่วยชีวิตผู้ป่วยจากภาวะฉุกเฉินเป็นระยะๆ การมีทีมที่ดี และมีการจัดการที่เป็นระบบ ทำให้สามารถช่วยเหลือและรักษาได้อย่างทันท่วงที และการทำหัตถการ caudal block อาจนำเครื่องอัลตราซาวด์มาช่วยเพื่อลดภาวะแทรกซ้อนจากการทำหัตถการ ทำให้เกิดประโยชน์สูงสุดต่อผู้ป่วย ซึ่งในผู้ป่วยรายนี้หลังจากเกิดภาวะเป็นพิษจากยาชาสามารถถอดท่อช่วยหายใจได้ ผู้ป่วยรักษาในโรงพยาบาลทั้งหมด 4 วัน และออกจากโรงพยาบาลอย่างปลอดภัย

References

1. Walker BJ, Long JB, Sathyamoorthy M, Birstler J, Wolf C, Bosenberg AT, et al. Complications in pediatric regional anesthesia: an analysis of more than 100,000 blocks from the pediatric regional anesthesia network. *Anesthesiology* 2018; 129: 721-32.
2. Wiegele M, Marhofer P, Lonnqvist PA. Caudal epidural blocks in paediatric patients: a review and practical considerations. *Bri JAnesth* 2019; 122: 509-17.
3. El – Boghdady K, Pawa A, Chin KJ. Local anesthetic systemic toxicity: current perspectives. *Local Reg Anesth* 2018; 11: 35-44.
4. Ross AK, Bryskin RB. Regional anesthesia. In: Andjelkovic N, Mirra J, editors. *Smith's anesthesia for infants and children*. 8th ed. Philadelphia: Mosby; 2011.
5. Suresh S, Polaner DM, Cote CJ. Regional anesthesia. In: Cote CJ, Lerman J, Todres ID, editors. *A practice of anesthesia for infants and children*. 6th ed. Philadelphia: Elsevier; 2018.
6. Oda Y. Pharmacokinetics and systemic toxicity of local anesthetics in children. *J Anesth* 2016; 30: 547-50.
7. Mazoit JX, Dalens BJ. Pharmacokinetics of local anaesthetics in infants and children. *Clin Pharmacokinet* 2004; 43: 17-32.
8. Neal JM, Woodward CM, Harrison TK. The American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine Checklist for Managing Local Anesthetic Systemic Toxicity: 2017 Version. *Reg Anesth Pain Med* 2018; 43: 150-53.
9. Neal JM, Barrington MJ, Fettiplace MR, Gitman M, Memtsoudis SG, Morwald EE, et al. The Third American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine Practice Advisory on Local Anesthetic Systemic Toxicity: Executive Summary 2017. *Reg Anesth Pain Med* 2018; 43: 113-23.