

原 著

局所麻酔薬レボブピバカインの
心機能抑制に対する処置の検討浦 嶋 和 也*, 寺 井 志 織**, 西 堀 崇 子*
廣 谷 芳 彦*, 田 中 一 彦*

要 旨

局所麻酔薬レボブピバカインは、ブピバカインのS(-)体として開発された薬物である。臨床では、局所麻酔薬の血管内誤投与による心毒性が問題となる。そこで、ラット摘出心臓を用いた灌流実験を行い、レボブピバカインの心刺激伝導系を介した心機能抑制に対するペースング処置の効果、および、カテコラミン(エピネフリン、ノルエピネフリン、イソプロテレンール)による心機能抑制に対する改善効果を検討した。ペースング処置においては、 $5\mu\text{g/ml}$ のレボブピバカイン濃度による心機能の抑制が緩和され、カテコラミン製剤投与においては、エピネフリン $0.8\mu\text{g/kg/min}$ 投与で心機能抑制が緩和された。

【Key Words】 レボブピバカイン、ブピバカイン、心機能抑制、ペースング、カテコラミン

緒 言

局所麻酔薬レボブピバカインは長時間作用性の局所麻酔薬であり¹⁾、海外では伝達麻酔および硬膜外麻酔に用いられている²⁾が、血管内誤投与による重篤な不整脈や心不全等の心毒性が問題となることがある。心拍数の低下を伴う循環不全に対して、臨床では循環確保のためにペースング処置³⁾が行われることがある。レボブピバカインの血管内誤投与においても、心拍数の低下に伴う心拍出量の低

下が認められ、循環確保には心刺激伝導系のみに影響するペースング処置で対処できるのではないかと考えられた。しかし、これまでに、レボブピバカイン投与による心機能抑制に対するペースング処置による循環確保に関する報告はない。また、局所麻酔薬の血管内誤投与による心機能抑制に対する蘇生にはカテコラミンがよく用いられる⁴⁾。カテコラミン製剤の強心作用は強力で、短期的な血行動態の改善に用いられている。レボブピバカインの硬膜外麻酔実施時に発生する心毒性においても、徐脈性不整脈や低血圧が報告されており、蘇生時にカテコラミン使用の可能性が考えられる⁵⁾。しかし、血管内誤投与時に使用すべきカテコラミンの種類、および濃度については明らかにされていない。

そこで今回、ラット摘出心臓を用いたワーキング・モードによる灌流実験を行うことにより、レボブピバカインの血管内誤投与による心刺激伝導系を介した心機能抑制に対するペースング処置の効果、および、カテコラミン(エピネフリン、ノルエピネフリン、イソプロテレンール)による心機能抑制に対する改善効果を検討した。

対象および方法

A. 実験1：局所麻酔薬レボブピバカインの心機能抑制に対する心房ペースングの効果

1. 対 象

9~10週齢(平均体重290g)のWistar ST系雄性ラット12匹を用いた。

2. 実験方法(図1)

心臓灌流法はSutherlandら⁶⁾の方法に従った。

*大阪薬科大学臨床薬剤学教室

**同 衛生化学教室

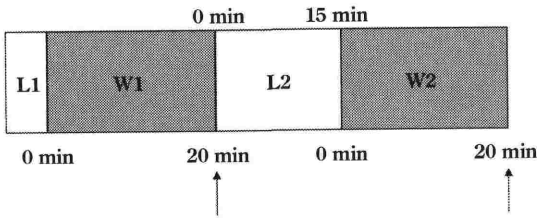


図1 Experimental protocol

L1, Langendorff perfusion; W1, working perfusion;
L2, Langendorff perfusion; W2, drug perfusion or with
pacing.
↑, hemodynamic measurement.

灌流液は 95%酸素と 5%二酸化炭素で飽和させた pH7.4, 37°C の Krebs-Henseleit 緩衝液 (mM ; NaCl 118.1, KCl 4.6, MgSO₄ · 7H₂O 1.2, CaCl₂ · 2H₂O 2.5, KH₂PO₄ 1.2, NaHCO₃ 24.8, ブドウ糖 10.0) を用いた。心電図のモニター、および記録を行い (POLYGRAPH, 三栄測器株), 心拍数と不整脈の分析を行った。実験手順は 図1 に示すように、摘出心をランゲンドルフ・モードで 15 分間安定させ (L1), ワーキング・モードによる灌流を 20 分間行った (W1 ; コントロール帯)。再び, ランゲンドルフ・モードによる灌流を 15 分間行い (L2), 続いて ワーキング・モードによる灌流を 20 分間行った (W2 ; 薬液帯)。なお, W2 のワーキング・モード時のみ, レボブピバカイン 5 μ g/ml を溶解した灌流液を用いた。各ワーキング・モード終了時に心機能に関する項目を測定した。

レボブピバカイン (丸石製薬株) 5 μ g/ml 単独投与群 (レボブピバカイン-5 群) とレボブピバカイン 5 μ g/ml + ペーシング処置群 (レボブピバカイン-5 + ペーシング群) の 2 群 (各群 6 匹) に分け, W2 において, 各群ともに 5 μ g/ml のレボブピバカイン濃度の灌流液にて灌流を行った。ペーシング処置は左心耳, および心尖部に金属電極を刺し, W2 における心拍数が W1 における心拍数と等しくなるよう刺激電流を増大し, ペーシングが開始される電流値の 1.5 倍に維持し, 心房ペーシングを施したが, 刺激電流は平均 0.1mA であった。レボブピバカイン-5 + ペーシング群はレボブピバカイン 5 μ g/ml の灌流液による灌流開始と同時にペーシング処置を行った。

3. 測定項目

心拍出量, 心拍数, 左心室圧, 1 回拍出量, dp/dt

および心電図を経時的に測定した。各測定項目はコントロール帯におけるワーキング・モード終了時の値と比較検討した。

4. 解析方法

各測定項目の変化を W1 終了時の測定値に対する W2 終了時の測定値の変化率にて表わした。群内の検定は, Student's paired *t*-test を用い, 各群間の比較には, Student's unpaired *t*-test を用いて解析を行い, 危険率両側 5% 以下 ($p < 0.05$) を有意と判定した。なお, 数値は mean \pm SD にて表わした。

B. 実験 2 : 局所麻酔薬レボブピバカインの心機能抑制に対するカテコラミンの効果

1. 対象

9~10 週齢 (平均体重 290g) の Wistar ST 系雄性ラット 54 匹を用いた。

2. 実験方法 (図1)

心臓灌流法, 各測定項目の測定, および実験手順は 実験 1 と同様に行った。

各カテコラミンの濃度は Heavner ら⁷⁾ のラット摘出心臓を用いた実験を参考にし, エピネフリン (和光純薬株), ノルエピネフリン (和光純薬株) およびイソプロテレンール (和光純薬株) を 0.08, 0.8, および, 8.0 μ g/kg/min 投与群の 9 群に分けた。なお, W2 のワーキング・モード時のみ, 各群ともに, 5 μ g/ml のレボブピバカイン濃度の灌流液にて灌流を行った。カテコラミン投与群については, 5 μ g/ml のレボブピバカイン濃度の灌流液による灌流開始 (W2) と同時に, 各群の各薬液濃度となるように各カテコラミンを溶解した灌流液を 1ml/min の速度で自動ポンプにより側注した。各ワーキング・モード終了時に心機能に関する項目を測定した。各群においてラットを各 6 匹用いた。

3. 測定項目

実験 1 と同様に行った。

4. 解析方法

各測定項目の変化を W1 終了時の測定値に対する W2 終了時の測定値の変化率にて表わした。群内の検定は, Student's paired *t*-test を用い, レボブピバカイン群を基準とした比較には Dunnett 法を用い, 各群間の比較には Tukey-Kramer 法による検定を行い, 危険率両側 5% 以下 ($p < 0.05$) を有意と判定した。なお, 数値は mean \pm SD にて表わした。

結 果

A. 実験1：局所麻酔薬レボブピバカインの心機能抑制に対する心房ペースングの効果

1. 心拍数(図2)

W1での絶対値はレボブピバカイン-5群；246±15回/分およびレボブピバカイン-5+ペースング群；236±6.2回/分であった。以後、レボブピバカイン-5+ペースング群においては、この値にてペースング心拍数を維持した。

2. 心拍出量(図3)

W1での絶対値はレボブピバカイン-5群；52±12ml/分、レボブピバカイン-5+ペースング群；59±8.2ml/分であった。レボブピバカイン-5群で45%程度の低下であったのに対し、レボブピバカイン-5+ペースング群では20%程度の低下であり、レボブピバカイン-5群に比し、レボブピバカイン-5+ペースング群において、有意に心拍出量の低下が抑制された。

3. 1回拍出量(図4)

W1での絶対値はレボブピバカイン-5群；0.21±0.05 mL/回、レボブピバカイン-5+ペースング群；0.25±0.04 mL/回であった。レボブピバカイン-5群、レボブピバカイン-5+ペースング群ともに、20%程度の低下が認められ、両群に差は認められなかった。

4. 左心室圧

W1での絶対値はレボブピバカイン-5群；135±22mmHg、レボブピバカイン-5+ペースング群；135±3.7mmHgであった。レボブピバカイン-5群、レボブピバカイン-5+ペースング群ともに、15%程度の低下が認められ、両群に差は認められなかった。

5. dp/dt

W1での絶対値はレボブピバカイン-5群；(403±100)×10mmHg、レボブピバカイン-5+ペースング群；(437±26)×10mmHgであった。レボブピバカイン-5群、レボブピバカイン-5+ペースング群ともに、20%程度の低下が認められ、両群に差は認められなかった。

6. 心電図

本実験中にペースングによる不整脈は一切観察されなかった。

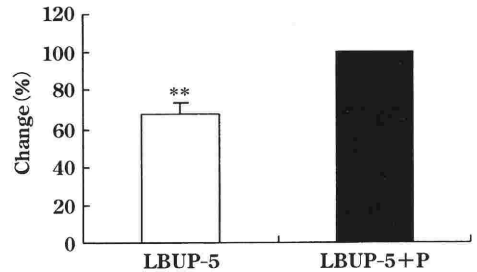


図2 Effect of pacing in heart rate

Data are presented as mean±SD.

**p<0.01, compared with control.

LBUP-5, levobupivacaine 5μg/ml;

LBUP-5+P, levobupivacaine 5μg/ml+pacing.

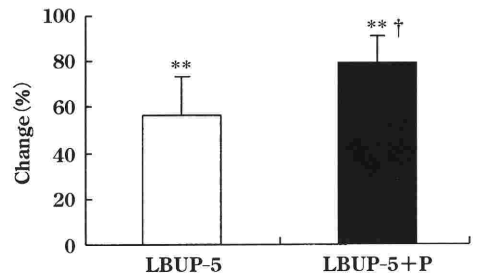


図3 Effect of pacing in cardiac output

Data are presented as mean±SD.

**p<0.01, compared with control.

†p<0.05, compared with LBUP-5.

LBUP-5, levobupivacaine 5μg/ml;

LBUP-5+P, levobupivacaine 5μg/ml+pacing.

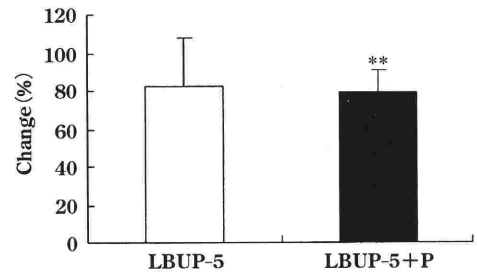


図4 Effect of pacing in stroke volume

Data are presented as mean±SD.

**p<0.01, compared with control.

LBUP-5, levobupivacaine 5μg/ml;

LBUP-5+P, levobupivacaine 5μg/ml+pacing.

B. 実験2：局所麻酔薬レボブピバカインの心機能抑制に対するカテコラミンの効果

1. 心拍数(図5)

W1での絶対値はレボブピバカイン-5群；246±15回/分、エピネフリン群；233±27回/分、ノルエピネフリン群；239±15回/分、イソプロテレンー

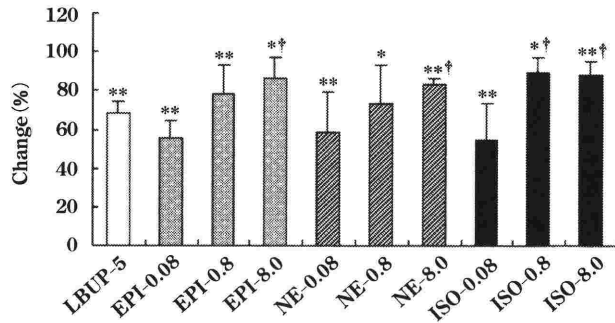


図5 Effect of drugs in heart rate

Data are presented as mean ± SD. *p < 0.05, compared with control; **p < 0.01, compared with control; †p < 0.05, compared with LBUP-5. LBUP-5, levobupivacaine 5 μg/ml; EPI-0.08/0.8/8.0, perfusion with 0.08/0.8/8.0 μg/kg/min epinephrine in 5 μg/ml levobupivacaine; NE-0.08/0.8/8.0, perfusion with 0.08/0.8/8.0 μg/kg/min norepinephrine in 5 μg/ml levobupivacaine; ISO-0.08/0.8/8.0, perfusion with 0.08/0.8/8.0 μg/kg/min isoproterenol in 5 μg/ml levobupivacaine.

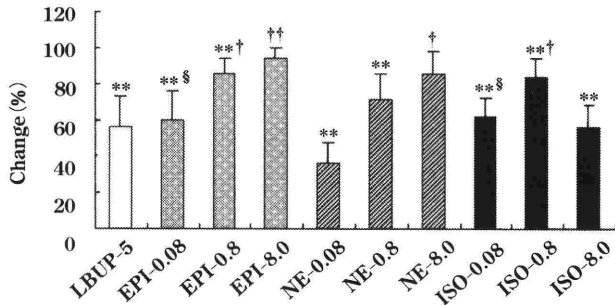


図6 Effect of drugs in cardiac output

Data are presented as mean ± SD. **p < 0.01, compared with control; †p < 0.05, compared with LBUP-5; ††p < 0.01, compared with LBUP-5; §p < 0.05, compared with NE-0.08. LBUP-5, levobupivacaine 5 μg/ml; EPI-0.08/0.8/8.0, perfusion with 0.08/0.8/8.0 μg/kg/min epinephrine in 5 μg/ml levobupivacaine; NE-0.08/0.8/8.0, perfusion with 0.08/0.8/8.0 μg/kg/min norepinephrine in 5 μg/ml levobupivacaine; ISO-0.08/0.8/8.0, perfusion with 0.08/0.8/8.0 μg/kg/min isoproterenol in 5 μg/ml levobupivacaine.

ル群：247 ± 23 回/分であった。全ての群で心拍数の低下が認められたが、各群間に有意な差は認められなかった。レボブピバカイン 5 μg/ml 単独投与群に比して、エピネフリン 8.0 μg/kg/min 投与群、ノルエピネフリン 8.0 μg/kg/min 投与群、およびイソプロテレンール 0.8 μg/kg/min, 8.0 μg/kg/min 投与群において有意に心拍数の低下が抑制された。

2. 心拍出量(図6)

W1 での絶対値はレボブピバカイン-5 群；52 ± 12ml/分，エピネフリン群；57 ± 7ml/分，ノルエピネフリン群；54 ± 11ml/分，イソプロテレンール群；55 ± 9.8ml/分であった。エピネフリン 0.8 μg/kg/min 投与群，8.0 μg/kg/min 投与群，ノルエピネフリン 8.0 μg/kg/min 投与群，およびイソプロテレンール 0.8 μg/kg/min 投与については，レボブ

ピバカイン 5 μg/ml 単独投与群に比して有意に増加し，他の群においては十分な心拍出量の増加が認められなかった。

3. 1 回拍出量(図7)

W1 での絶対値はレボブピバカイン-5 群；0.21 ± 0.05ml/回，エピネフリン群；0.24 ± 0.03ml/回，ノルエピネフリン群；0.22 ± 0.04ml/回，イソプロテレンール群；0.22 ± 0.04ml/回であった。ほぼ全ての群でレボブピバカイン 5 μg/ml 単独投与群と有意な差は認められなかったが，イソプロテレンール 8.0 μg/kg/min 投与群においてのみ，十分な改善効果が認められなかった。

4. 左心室圧

W1 での絶対値はレボブピバカイン-5 群；135 ± 22mmHg，エピネフリン群；131 ± 18mmHg，ノル

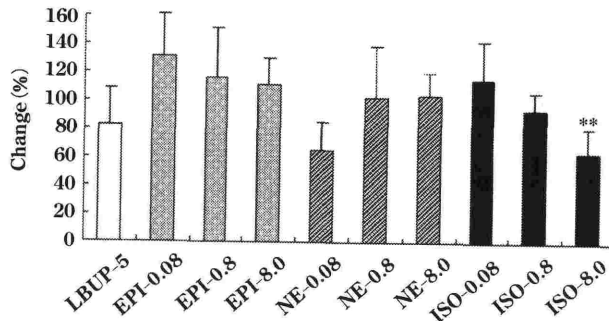


図7 Effect of drugs in stroke volume

Data are presented as mean \pm SD. ** $p < 0.01$, compared with control.

LBUP-5, levobupivacaine 5 μ g/ml;

EPI-0.08/0.8/8.0, perfusion with 0.08/0.8/8.0 μ g/kg/min epinephrine in 5 μ g/ml levobupivacaine;

NE-0.08/0.8/8.0, perfusion with 0.08/0.8/8.0 μ g/kg/min norepinephrine in 5 μ g/ml levobupivacaine;

ISO-0.08/0.8/8.0, perfusion with 0.08/0.8/8.0 μ g/kg/min isoproterenol in 5 μ g/ml levobupivacaine.

エピネフリン群; 140 ± 18 mmHg, イソプロテレンール群; 135 ± 20 mmHg であった。ノルエピネフリン 0.08 μ g/kg/min 投与において、十分な改善効果が認められなかった。レボブピバカイン 5 μ g/ml 単独投与群に比して、エピネフリン 8.0 μ g/kg/min 投与群、ノルエピネフリン 8.0 μ g/kg/min 投与群では、有意に左心室圧の低下が抑制された。

5. dp/dt

W1 での絶対値はレボブピバカイン-5 群; $(403 \pm 100) \times 10$ mmHg, エピネフリン群; $(463 \pm 89) \times 10$ mmHg, ノルエピネフリン群; $(451 \pm 82) \times 10$ mmHg, イソプロテレンール群; $(432 \pm 103) \times 10$ mmHg であった。レボブピバカイン 5 μ g/ml 単独投与群に比して、エピネフリン 8.0 μ g/kg/min 投与群、ノルエピネフリン 8.0 μ g/kg/min 投与群、およびイソプロテレンール 8.0 μ g/kg/min 投与群では、有意に dp/dt の低下が抑制された。

6. 心電図

イソプロテレンール 8.0 μ g/kg/min 投与群でのみ、6 例中 3 例に心室性不整脈が認められた。

考 察

A. 実験 1: 局所麻酔薬レボブピバカインの心機能抑制に対する心房ペーシングの効果

局所麻酔薬の心毒性は作用機序であるイオンチャネルの阻害等による心臓への直接的もしくは間接的な作用により起こる¹⁾。レボブピバカインの心毒性はブピバカインと同様に、電位依存型 Na⁺チャネル、K⁺チャネル遮断による QT 時間の延長や

徐脈等の不整脈、および心不全が報告されている⁸⁾。これらのことから、レボブピバカインの血管内誤投与による心拍数の低下に伴う心拍出量の低下に対しては、心刺激伝導系のみに影響するペーシング処置で対処できるのではないかと考えられた。また、0.5%のレボブピバカインを硬膜外麻酔薬として使用する場合、一般に 20ml 投与されることが多いと考えられる⁹⁾。その際、血管内誤投与として半分の 10ml が入ったとすると、血中濃度は約 5 μ g/ml と推定される¹⁰⁾。これまでの我々の研究においても¹¹⁾、5 μ g/ml のレボブピバカイン濃度の灌流で心拍数の低下に伴う心拍出量の低下が認められたため、本研究におけるレボブピバカインの灌流液濃度は 5 μ g/ml とした。

Glikson ら¹²⁾の報告にあるように、臨床で行われるペーシングは、心刺激伝導系の異常により起こる不整脈をペースメーカーによる刺激により房室伝導時間や QT 時間等の心刺激伝導系を正常化し、循環を確保するために行われている。また、Pinkerton ら¹³⁾のウサギ心臓を用いた実験で、ブピバカイン投与時にペーシングを行っても、左心室圧や dp/dt に回復が認められていないことから、ペーシング処置は心刺激伝導系にのみ影響するもので、収縮力に対する影響は少ないことが考えられる。本実験では、レボブピバカイン-5 群に比して、レボブピバカイン-5+ペーシング群において、心拍出量に有意な上昇が認められた。これは、レボブピバカインの作用である洞結節の抑制に対して、ペーシング処置による機械的刺激伝導発生の

ため、心拍数が一定に保たれて、レボブピバカイン-5+ペーシング群において、心拍出量が有意に上昇したものと考えられた。本研究の結果は摘出心臓を用いた心房ペーシング施行時の結果であり、臨床で行われるペーシングの方法と異なっているものの、ペーシング処置の有効性が明らかとなった。

以上のことより、5 μ g/mlのレボブピバカイン濃度による心拍数の低下を伴う心機能抑制に対する処置法として、ペーシング処置の有効性が示唆された。

B. 実験2：局所麻酔薬レボブピバカインの心機能抑制に対するカテコラミンの効果

Fothら¹⁴⁾のヒツジを用いた研究によると、レボブピバカインの血管内投与による心機能抑制の発症は急速であることが報告されていることから、臨床における誤投与時の蘇生は、緊急を要することが考えられる。直ちに生命に危険であるような低血圧を伴う心不全の治療には、強心薬としてカテコラミン製剤が用いられる⁴⁾。カテコラミンは各受容体への作用の強さにより、心収縮力増強剤、および血管収縮剤に分類され、患者の病状に応じた使用が必要とされている⁴⁾。

レボブピバカインのラセミ体であるブピバカインによる心機能の低下に対して、カテコラミンが濃度依存的に心機能の改善効果を示したという報告がある¹⁵⁾。本研究において、エピネフリン、ノルエピネフリンで、濃度依存的にレボブピバカインによる心機能抑制を改善する傾向が認められたのも、心臓、および冠血管に存在する β_1 受容体の刺激により心拍数、心収縮力および心刺激伝導速度の増加と自動能の亢進が起こったため、レボブピバカインによる心収縮力や刺激伝導系の心機能抑制が改善されたためと考えられた。また、非選択的 β -アドレナリン受容体の刺激薬であるイソプロテレンールは、エピネフリン、ノルエピネフリンよりも β -アドレナリン受容体への作用が強く、そのために心機能亢進作用も強いとされており、臨床での蘇生時の投与量も他の2種のカテコラミンより少なく設定されている^{16,17)}。今回、0.08 μ g/kg/min投与群で他の2種に比して高い心機能改善効果が認められたのも、イソプロテレンールの強力な β -アドレナリン受容体に対する作用に

よるものと考えられた¹⁸⁾。しかし、イソプロテレンール8.0 μ g/kg/min投与群でのみ、6例中3例に心室性不整脈が認められ、 β -アドレナリン受容体への作用が強いために不整脈や自動能の亢進が誘発されたためと思われる。

本研究では、レボブピバカインの心臓のみに対する影響を検討するために、摘出心臓を用いた灌流実験を行った。したがって、本研究の結果は他臓器や自律神経を介した影響を加味したものではなく、臨床に応用するためには更なる検討が必要であると考えられる。カテコラミンについて、本研究で蘇生効果が認められた濃度が臨床で蘇生時に用いられるカテコラミンの使用量(エピネフリン、ノルエピネフリンおよびイソプロテレンール)と異なっていることから、今後、他臓器や自律神経を介した影響等についても検討が必要であると考えられる¹⁹⁾。

以上のことより、コントロール群との比較、および各薬物の0.8 μ g/kg/min投与群と8.0 μ g/kg/min投与群間に有意差がなく、5 μ g/mlのレボブピバカイン濃度による心機能抑制作用に対しては、エピネフリン、もしくはイソプロテレンールの0.8 μ g/kg/min投与群で蘇生効果が高いと思われた。イソプロテレンールについて、8.0 μ g/kg/min投与群で心室性不整脈が認められたことを考慮すると、5 μ g/mlのレボブピバカイン濃度による心機能抑制作用に対する初期治療としては、エピネフリンの0.8 μ g/kg/min投与が推奨される。

結 語

摘出心臓を用いた実験系におけるペーシング処置は、5 μ g/mlのレボブピバカイン濃度による心刺激伝導系の抑制を緩和されることが示唆された。また、5 μ g/mlのレボブピバカイン濃度による心機能抑制作用に対しては、エピネフリンの0.8 μ g/kg/min投与で改善効果が高かった。

本研究にあたり、薬物の提供、ならびにご意見、ご助言を頂きました丸石製薬株式会社、同研究開発本部の皆様へ深く感謝申し上げます。

文 献

- 1) Denson DD, Behbehani MM, Gregg RV: Enantiomer-specific effects of an intravenously administered ar-

- rhythmogenic dose of bupivacaine on neurons of the nucleus tractus solitarius and the cardiovascular system in the anesthetized rat. *Reg Anesth* 1992; 17: 311-6.
- 2) Foster RH, Markham A: Levobupivacaine: a review of its pharmacology and use as a local anaesthetic. *Drugs* 2000; 59: 551-79.
 - 3) Zhu DW, Spencer WH 3rd: Pacing therapy for atrial tachyarrhythmias. *Clin Cardiol* 1996; 19: 737-42.
 - 4) 森脇龍太郎: 昇圧剤の使い方. レジデントノート 2000; 2: 63-5.
 - 5) Thomas RD, Behbehani MM, Coyle DE, et al: Cardiovascular toxicity of local anesthetics: an alternative hypothesis. *Anesth Analg* 1986; 65: 444-50.
 - 6) Sutherland FJ, Hearse DJ: The isolated blood and perfusion fluid perfused heart. *Pharmacol Res* 2000; 41: 613-27.
 - 7) Heavner JE, Pitkänen MT, Shi B, et al: Resuscitation from bupivacaine-induced asystole in rats: comparison of different cardioactive drugs. *Anesth Analg* 1995; 80: 1134-9.
 - 8) Gristwood RW: Cardiac and CNS toxicity of levobupivacaine: strength of evidence for advantage over bupivacaine. *Drug Saf* 2002; 25: 153-63.
 - 9) 兵頭正義: 麻酔科学(8版). 金芳堂 1991; p.310.
 - 10) Mather LE, Huang YF, Veering B, et al: Systemic and regional pharmacokinetics of levobupivacaine and bupivacaine enantiomers in sheep. *Anesth Analg* 1998; 86: 805-11.
 - 11) 寺井志織, 馬越史歩, 田中一彦ら: 局所麻酔薬ブピバカインの R(+)体, ラセミ体および S(-)体の心機能への影響. *循環制御* 2003; 23: 404-9.
 - 12) Glikson M, Hayes DL, Nishimura RA: Newer clinical applications of pacing. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1997; 8: 1190-203.
 - 13) Pitkanen M, Feldman HS, Arthur GR, et al: Chronotropic and inotropic effects of ropivacaine, bupivacaine, and lidocaine in the spontaneously beating and electrically paced isolated, perfused rabbit heart. *Reg Anesth* 1992; 17: 183-92.
 - 14) Foth H, Schroder T, Kraus B, et al: Myocardial extraction of bupivacaine in anesthetized sheep and by hearts of sheep and rats in vitro. *Br J Anaesth* 1996; 77: 257-64.
 - 15) Igarashi T, Hirabayashi Y, Saitoh K, et al: Dose-related cardiovascular effects of amrinone and epinephrine in reversing bupivacaine-induced cardiovascular depression. *Acta Anaesthesiol Scand.* 1998; 42: 698-706.
 - 16) 田中一彦: カテコラミン類の開始量と効果. *ICU メモ* 1993; 6: 5.
 - 17) 関 顕, 北原光夫, 上野文昭ら: カテコールアミン系薬剤. *治療薬マニュアル* 2001 2001; 339-46.
 - 18) 上田元彦, 松村彰一, 松田三郎ら: 心収縮力, 心律動におよぼす Dobutamine と数種 Catecholamine の作用比較. *日薬理誌* 1977; 73: 501-16.
 - 19) 田辺恒義, 安田寿一, 平 則夫ら: 心臓の収縮性と仕事. *心臓薬理実験法* 1981; 1-66.

The Study of Treatment for the Inhibition of Cardiac Function due to Levobupivacaine

Kazuya Urashima*, Shiori Terai**, Takako Nishihori*, Yoshihiko Hirotsu*, Kazuhiko Tanaka*

*Department of Clinical Pharmacy and Clinical Pharmacokinetics, Osaka University
of Pharmaceutical Sciences, Osaka, Japan

**Department of Hygienic Chemistry, Osaka University of Pharmaceutical Sciences, Osaka, Japan

Levobupivacaine is a long acting, amide-type local anaesthetic that is the S(-)-isomer of the racemate bupivacaine. It has high affinity for the myocardial Na⁺ channel that can be cardiotoxic. So, an intravenous injection of levobupivacaine sometimes becomes a serious problem as the inhibition of cardiac function.

Then, we investigated the effects of cardiac pacing and

catecholamines (epinephrine, norepinephrine, isoproterenol) to treat the inhibition of cardiac function in isolated rat hearts.

Our results showed that cardiac pacing and 0.8 μg/kg/min epinephrine recovered the inhibition of cardiac function due to 5 μg/ml levobupivacaine.

Key word : Levobupivacaine, Bupivacaine, Pacing, Catecholamine, Cardiac function

(*Circ Cont* 2004; 25: 169-75.)