

Best practices for interventional pain procedures in the setting of a local anesthetic shortage: A practice advisory from the Spine Intervention Society

Najlepsze praktyki w interwencyjnym leczeniu bólu w przypadku niedoborów leków znieczulających miejscowo: Praktyczne rady Spine Intervention Society

Ameet S. Nagpal, Zirong Zhao, David C. Miller, Zachary, L. McCormick, Belinda Duszynski, Jacob Benrud, Robert Chow, Katherine Travnicek, Nathaniel M. Schuster

<https://doi.org/10.1016/j.inpm.2023.100177>

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>

Streszczenie

Przedstawiciele Spine Intervention Society (SIS) z Komitetu Analizy Standardów i Dowodów przygotowali poniższe rekomendacje przeprowadzania zabiegów przeciwbólowych w przypadku braku leków miejscowo znieczulających. Rekomendacje zostały zatwierdzone przez Spine Intervention Society, American Academy of Pain Medicine, American College of Radiology, American Society of Neuroradiology, American Society of Spine Radiology, North American Neuromodulation Society, North American Spine Society, Society of Interventional Radiology, które wspierają poniższe rekomendacje i wskazówki do przeprowadzania wewnątrzstawowych, zewnątrzstawowych, okołokręgowych i zewnątrzoponowych w przypadku niedoborów leków miejscowo znieczulających.

1. Użycie leków miejscowo znieczulających zawierających konserwanty jest niezalecane w procedurach, w których substancja ta może się dostać do przestrzeni zewnątrzoponowej lub podpajęczynówkowej.
2. Przeprowadzając procedury o podwyższonym ryzyku wstrzyknięcia dotętniczego ropiwakaina nie powinna być mieszana z deksametazonem i w takim połączeniu wstrzykiwana z powodu ryzyka krystalizacji i embolizacji.
3. Lekarze nie powinni używać jednej fiolki z lekiem dla wielu pacjentów ze względu na ryzyko infekcji, zgodnie z wytycznymi Centers for Disease Control and Prevention.(1)
4. Tylko farmaceuci mogą dzielić leki z jednego opakowania (fiolki) celem użycia ich dla różnych pacjentów. Musi to zostać przeprowadzone w sterylnych warunkach i tylko w niezbędnych przypadkach. W takich sytuacjach lekarze muszą przestrzegać terminu ważności i warunków przechowywania podzielonych leków. (2,3)
5. Iniekcje do stawów, w okolice ścięgien, torebki stawowej i więzadeł mogą być przeprowadzane lekiem miejscowo znieczulającym z lub bez konserwantu.
6. Lekarze wykonujący procedury zmniejszające ból powinni zwracać uwagę na względną toksyczność leków związaną z podawaniem leków wokół więzadeł stawowych.
7. Leki stosowane powierzchwniowo, ostryknięcia difenhydraminą i terapie nefarmakologiczne (np. terapia kognitywna, ćwiczenia obrazowe, wirtualna rzeczywistość, desensytyzacja mechaniczna) mogą być używane jako alternatywa do ostrykiwania skóry lekiem miejscowo znieczulającym, aby zmniejszyć ból podczas zabiegu.
8. Użycie cienkich igieł (25G lub cieńszych) minimalizuje potrzebę znieczulania skóry przed właściwym zabiegiem.

9. Do znieczulania skóry przed ułtuciem grubą igłą lub nacięciem skóry 0,5% lidokaina jest tak samo skuteczna jak 1% lidokaina i z tego powodu zasoby lidokainy mogą zostać powiększone rozpuszczając lek roztworem soli 0,9%.
10. Jeśli stosuje się leki miejscowo znieczulające o budowie estrowej z powodu braku tych o budowie amidowej, lekarze powinni mieć świadomość możliwości wywoływania alergii przez te leki i być przygotowani na odpowiednią reakcję w takiej sytuacji.
11. Toksyczność leków miejscowo znieczulających (LAST) jest różna dla różnych leków i lekarze ich używający powinni mieć wiedzę dotyczącą tych działań niepożądanych.

Lekarze powinni ostrożnie ważyć ryzyko i korzyści wynikające z wykonywania zabiegów bez użycia środków miejscowo znieczulających lub używając innego leku. Zależy to od sytuacji konkretnego pacjenta, który powinien być zaangażowany w podejmowanie decyzji co do leczenia.

Zabiegi powinny być wykonywane zgodnie z zaleceniami Spine Intervention Society (4). Lekarz powinien potwierdzić położenie igły w co najmniej dwóch projekcjach. Szczegóły i standardy co do konkretnych zabiegów znajdują się w wytycznych Spine Intervention Society.

Wprowadzenie

Amerykańska Agencja Żywności i Leków (FDA) definiuje niedobór leków jako sytuację, w której cały zapas leków i jego zamienników jest niewystarczający, żeby zaopatrzyć wszystkich potrzebujących pacjentów (5). Federalna Ustawa o Żywności, Lekach i Kosmetykach definiuje niedostatek leków jako okres czasu kiedy zapotrzebowanie na lek w USA przekracza zapasy leku (6). Niedobór leków może się pojawić z różnych powodów takich jak opóźnienie dostawy, problemy z produkcją lub jakością.

W ciągu ostatnich lat było co najmniej kilka okresów niedoboru leków używanych powszechnie przy procedurach leczenia bólu. W 2022 roku te niedobory obejmowały niezjonizowane jodowe środki kontrastowe, (Omnipaque (iohexol) 180 i 240), bupiwakainę (0,25% i 0,5%), lidokainę (1%, 2%, 4%) i inne leki. Zgodnie z danymi przedstawionymi przez FDA, niedostatek chlorowodoru lidokainy (Xylocaine) (z adrenaliną i bez) był pierwszy raz zgłoszony w lutym 2012 roku i był spowodowany zwiększonym zapotrzebowaniem, opóźnieniami w produkcji i zaprzestaniem produkcji niektórych połączeń leków. Niedobór chlorowodoru bupiwakainy, pierwszy raz zgłoszony 20.02.2018 roku, był spowodowany opóźnieniami w produkcji, niedoborem składników i zwiększonym zapotrzebowaniem. Te wszystkie braki były nasilone poprzez epidemię COVID-19 (infekcje, rządowe lockdowny i priorytet produkcji szczepionek) oraz naturalne katastrofy (8). FDA tymczasowo pozwoliła na import i użycie bupiwakainy z miejsc wcześniej nieakceptowanych (9). W niektórych obszarach USA lidokaina była niedostępna w ampułkach z jedną dawką, ale mogła być przepakowana zgodnie z zaleceniami z dużych ampułek do strzykawek (Patrz: Zalecenie nr 3).

Niedobór leków zmusza lekarzy do polegania na mniej skutecznych alternatywach diagnostycznych i leczniczych oraz jest znaczącą przeszkodą w zapewnianiu opieki medycznej wysokiej jakości. Konsekwencje tego to:

- Opóźnienia w procedurach i zabiegach zarówno diagnostycznych, jak i leczniczych,
- Brak możliwości wykonania dawki testowej przy iniekcjach zewnątrzoponowych ze steroidami,
- Zwiększone użycie leków sedujących podczas wykonywania procedur,
- Wydłużone stosowanie doustnych leków przeciwbólowych, łącznie z opioidami, jeśli procedury są opóźnione,
- Zmniejszony komfort pacjenta z powodu zwiększonego bólu podczas procedury,
- Lęk związany z procedurą u pacjentów mających świadomość niedoborów leków,
- Możliwość wyższego odsetka nieudanych blokad, jeśli dyskomfort pacjenta jest podwyższony.

Spine Intervention Society i American Academy of Pain Medicine poprzednio opublikowały praktyczne rady dotyczące sytuacji, w których istnieje niedobór jodowych środków kontrastowych (10). Te rady zawierają również rekomendacje dotyczące niedoborów leków miejscowo znieczulających. Zależnie od konkretnej sytuacji, w której brakuje częściowo lub całkowicie leków, jest kilka rozwiązań. Niedobór leków w konkretnych stężeniach najczęściej może być rozwiązany użyciem stężenia takiego, jakie jest dostępne. Jednakże, całkowity brak leku wymaga użycia alternatywnego środka. To jest przypadek, w którym specjalna formuła jest wymagana (np. lek bez konserwantów). Takie sytuacje będą opisane w dalszej części tego artykułu w formie 10 zaleceń opartych na opublikowanej literaturze.

Zalecenie nr 1: Użycie leków miejscowo znieczulających zawierających konserwanty jest niezalecane w przypadku blokad centralnych, gdzie lek może dostać się do przestrzeni zewnątrzoponowej lub podpajęczynówkowej.

Największy problem dotyczący leków zawierających konserwanty to ich neurotoksyczność. Konserwanty, antyoksydanty i rozpuszczalniki obecne w lekach zawierających konserwanty mają potencjał neurotoksyczny, jeśli zostaną podane podpajęczynówkowo (11,12), co może doprowadzić do zapalenia pajęczynówki i zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych. Obawa przed tym pojawia się głównie kiedy są przeprowadzane procedury okołonerwowe, gdzie leki mogą dostać się do przestrzeni zewnątrzoponowej lub podpajęczynówkowej, ponieważ parabeny i siarczki powodują zapalenie pajęczynówki i porażenie wiotkie (5, 13, 14, 15, 16). Niezamierzona iniekcja do przestrzeni podpajęczynówkowej jest możliwa nawet gdy przeprowadzana jest iniekcja zewnątrzoponowa pod kontrolą obrazowania. Badania wykazały negatywne skutki wstrzykiwania konserwantów do przestrzeni podpajęczynówkowej i zewnątrzoponowej, zgodnie z pracą z 2014 roku „Zawierające konserwanty lub nie: wybór leków do blokad zewnątrzoponowych” (17). Dodatkowo, podsumowano, że „przegląd obecnej literatury nie zawiera informacji o działaniach niepożądanych konserwantów po poprawnie wykonanych iniekcjach pod kontrolą obrazowania. W związku z tym, że istnieje obawa, że przestrzenie podpajęczynówkowa i zewnątrzoponowa są w ciągłości, korzyści i zagrożenia podczas używania leków zawierających konserwanty muszą być dokładnie przemyślane.

Musimy zaznaczyć, że ostatnio nie pojawiły się dane sugerujące, że takie ryzyko wciąż istnieje, kiedy w użyciu są nowoczesne preparaty leków miejscowo znieczulających, które mają bardzo niskie stężenia konserwantów i rozpuszczalników. Jednakże, z uwagi na potencjalnie szkodliwe skutki neurotoksyczności, jeśli niedostępne są leki bez konserwantów, użycie leków z konserwantami w małej objętości i małej dawce może być rozważone, po tym jak wykorzystane zostaną inne źródła i omówione zostaną potencjalne zagrożenia z pacjentem i takie rozmowy udokumentowane w historii choroby (18). Trzeba zaznaczyć, że lecznicze iniekcje zewnątrzoponowe mogą zostać przeprowadzone z samym steroidem, jeśli bezpieczny preparat leku miejscowo znieczulającego jest niedostępny.

Zalecenie nr 2: W przypadku wykonywania procedur z podwyższonym ryzykiem wstrzyknięcia dotętniczego, ropiwakaina nie powinna być mieszana z deksametazonem z powodu ryzyka krystalizacji i spowodowania zatorowości.

Leki miejscowo znieczulające i steroidy są często mieszane podczas wykonywania iniekcji zewnątrzoponowych i innych procedur leczenia bólu (19). Ropiwakaina krystalizuje w połączeniu ze steroidami, takimi jak traimecinolon, betametazon czy deksametazon (20). Dzieje się tak ponieważ ropiwakaina wytrąca się przy pH 6,9, czyli bliżej fizjologicznego pH niż ma to miejsce w przypadku innych leków miejscowo znieczulających. Dodanie steroidu podnosi pH ropiwakainy, zwiększając tym samym prawdopodobieństwo krystalizacji (20). Krystalizacja jest dalej katalizowana poprzez dodanie 8,4% wodorowęglanu sodu (21). Powstałe precypitaty zmieszane ze steroidami mogą powodować niedokrwienie jeśli wstrzyknięte do tętnicy, która zaopatruje tkankę nerwową, takie jak tętnica

kręgową i tętnicą Adamkiewicza (20, 22, 23). Najbardziej dotyczy to wstrzyknięć zewnątrzoponowych, ale może też być istotne w przypadku procedur, gdzie igła znajduje się blisko tętnic (np. blokady współczulne i wstrzyknięcia do stawu szczytowo-obrotowego). Jednak, ropiwakaina wolna od konserwantów może zostać wstrzyknięta do przestrzeni zewnątrzoponowej jeśli steroid nie jest podawany, jak np. podczas diagnostycznej blokady nerwowej.

Zalecenie nr 3: Lekarze nie powinni używać leku z jednej fiolki dla wielu pacjentów z powodu ryzyka zakażenia, zgodnie z zaleceniami Centers for Disease Control Prevention (CDC) i Joint Commission.

Zalecenie nr 4: Tylko farmaceuci mogą dzielić leki z jednego opakowania (fiolki) celem użycia ich dla różnych pacjentów. Musi to zostać przeprowadzone w sterylnych warunkach i tylko w niezbędnym przypadkach. W takich sytuacjach lekarze muszą przestrzegać terminu ważności i warunków przechowywania podzielonych leków. (2,3)

Zgodnie z tym co umówiono w poradniku SIS/AAPM ICM (10), „klinicyści i placówki zdrowotne muszą brać pod uwagę CDC, Agencja Żywności i Leków i lokalne wytyczne, kiedy ustalają postępowanie i w przypadku braku leków miejscowo znieczulających. Rozdzielenie jednej fiolki dla wielu pacjentów jest możliwe, ale niesie ze sobą ryzyko powikłań dla pacjentów.

Fiolki z lekami w oryginalnych opakowaniach używane przez lekarzy powinny być przeznaczone z reguły dla jednego pacjenta dla jednej procedury. Nie zawierają składników przeciwbakteryjnych i mogą zostać zanieczyszczone i stać się źródłem zakażenia bakteryjnego, wirusowego czy grzybiczego (24). Podczas procedury przepakowywania, jeśli jednak fiolka musi zostać użyta dla więcej niż jednego pacjenta, powinna zostać przygotowana przez farmaceutów w sterylnych warunkach tak jak nakazują przepisy (United States Pharmacopeia (USP) Chapter 797, Pharmaceutical Compounding-Sterile Preparation) (2).

Nadając datę przydatności produktu do użycia i wyznaczając miejsce przechowywania, organizacje muszą brać pod uwagę stabilność roztworu w nowym opakowaniu i odpowiedni zakres temperatur dla danego produktu (2). Przepakowywanie jest formą dzielenia na mniejsze porcje i jest uważane za procedurę pośredniego ryzyka. Jeśli w danej temperaturze maksymalny termin przydatności przepakowanego leku jest 30h, w lodówce wyniesie on maksymalnie 9 dni (10).

1 października 2022 opublikowano nowe wytyczne, mówiące że apteki mają rok na wprowadzenie nowego maksymalnego terminu przydatności 4 dni dla produktów przepakowanych w temperaturze pokojowej i 10 dni dla przechowywanych w lodówce.

Jeśli fiolki mają być używane wielokrotnie, „ich użycie jest uciążliwe, jeśli warunki aseptyczne są zachowane, można używać tych fiolek w środowisku, gdzie nie mają kontaktu z pacjentem”, jak np. w specjalnym pokoju do tego przeznaczonym. To uniemożliwia używanie ich na sali operacyjnej, pokoju zabiegowym lub przy łóżku chorego. Jeśli fiolka jest używana odpowiednio, data przydatności powinna zostać napisana na opakowaniu po pierwszym użyciu (należy przeczytać instrukcję na opakowaniu, gdyż mogą się różnić) (4). Z praktycznego punktu widzenia ktoś musiałby nabrać lek z fiolki w miejscu oddalonym od pokoju zabiegowego, a potem przekazać ją lekarzowi. Taki scenariusz wprowadza problemy logistyczne i sprawia, że takie zachowania są niepraktyczne w większości sytuacji.

Zalecenie nr 5: Iniekcje do stawów, w okolicy ścięgien, torebki i więzadeł mogą być wykonywane lekiem miejscowo znieczulającym z lub bez konserwantu.

Zalecenie nr 6: Lekarze wykonujący procedury leczenia bólu powinni zwracać uwagę na względną toksyczność leków związaną z podawaniem leków wokół więzadeł.

Nie ma danych sugerujących, że leki miejscowo znieczulające z konserwantami są bardziej lub mniej toksyczne od tych bez konserwantów dla stawów, ścięgien i więzadeł. Jednak leki mają właściwości chondrotoksyczne, które zależą od rodzaju leku, stężenia i całkowitej dawki. Jest to dokładnie omówione w pracy „Chondrotoksyczność: Które leki są najbezpieczniejsze w iniekcjach wewnątrzstawowych?” (27). Czynniki, które należy wziąć pod uwagę przy wyborze leku to:

- Zmniejszenie przejrzystości chrząstki in vitro po użyciu leków amidowych jest zależne od leku, czasu ekspozycji i stężenia.
- Ropiwakaina w stężeniu 0,5% lub mniejszym wydaje się być najmniej toksyczna in vitro spośród używanych leków.
- Bupiwakaina w stężeniu 0,5% albo wyższym wydaje się być najbardziej toksyczna in vitro.
- Lidokaina wykazuje chondrotoksyczność in vitro, szczególnie w stężeniach 1% i wyższych.
- Podawanie steroidów w połączeniu z lekami jest bardziej toksyczne niż sam lek in vitro.
- Dowody na toksyczność leków amidowych są oparte na badaniach in vitro, w związku z tym dodatkowe badania są konieczne w celu potwierdzenia ich analogiczne właściwości in vivo.

Zalecenie nr 7: Aby zmniejszyć ból podczas zabiegu leki stosowane powierzchniowo, ostryknięcia difenhydraminą i terapie niefarmakologiczne (np. terapia kognitywna, ćwiczenia obrazowe, wirtualna rzeczywistość, desensytyzacja mechaniczna) mogą być używane jak alternatywa do ostrykiwania skóry lekiem miejscowo znieczulającym.

Zalecenie nr 8: Użycie cienkich igieł (25G lub cieńszych) minimalizuje potrzebę znieczulania skóry przed właściwym zabiegiem.

Zalecenie nr 9: Do znieczulania skóry przed ukłuciem grubą igłą lub nacięciem skóry 0,5% lidokaina jest tak samo skuteczna jak 1% lidokaina i z tego powodu objętość roztworu lidokainy mogą zostać powiększone rozpuszczając lek roztworem 0,9% NaCl.

W przypadku braku lidokainy lekarze mogą rozważyć alternatywne metody znieczulania skóry i tkanki podskórnej. Są dowody na korzyści z użycia powierzchniowo chlorku etylu w sprayu w miejscu, gdzie powinna być znieczulona skóra, żeby wykonać iniekcję do stawu, ścięgna i torebki stawowej (28). W przeszłości były obawy co do sterylności po aplikacji chloru etylu, ale najnowsze badania nie potwierdzają teorii zanieczyszczenia bakteriami lub grzybami ze stosowaniu chlorku etylu (29).

Difenhydramina jest używana w zastępstwie lidokainy w dermatologii i stomatologii do wykonywania znieczuleń, łącznie z blokadami nerwów. (14, 30, 31, 32). Ostryknięcie difenhydraminą może być bardziej bolesny niż ostryknięcie lidokainą. Może powodować sedację i efekty antycholinergiczne. Szczególna ostrożność jest konieczna u pacjentów w podeszłym wieku i takich, którzy zamierzają kierować samochodem po zabiegu.

Mamy ograniczone dane czy terapia kognitywna, ćwiczenia obrazowe, wirtualna rzeczywistość oraz inne metody psychologiczne zastępują znieczulenie skóry lekiem. Pojawiają się jednak dowody, że te strategie mogą być pomocne w zmniejszaniu bólu i lęku u dzieci i nastolatków w trakcie procedur z użyciem igły (33). Desensytyzacja mechaniczna jest skuteczna w zmniejszaniu bólu związanego z wprowadzaniem igły podczas blokad gałązek nerwu rdzeniowego w odcinku lędźwiowym i jest nawet mniej bolesna niż podskórne iniekcje leków miejscowo znieczulających. (34)

Czy znieczulenie powierzchniowe lidokainą jest w ogóle potrzebne w przypadku używania cienkich igieł (25G i cieńszych) jest wciąż poddawane dyskusji. Jedno badanie nie wykazało różnicy w bólu pozabiegowym niezależnie czy lidokaina była używana czy też nie (35). Grubsze igły (22G versus 25-

27G) znacząco wpływały negatywnie na ocenę bólu (35). W związku z tym używanie cienkich igieł zamiast stosowania lidokainy jest akceptowalne.

Zachowanie zasobów lidokainy poprawia jej dostępność. W chirurgii nowotworów skóry lidokaina 0,5% z adrenaliną miała podobne działanie przeciwbólowe do lidokainy 1% i jej używanie jest polecane przez dermatologów (38, 39). Rozcieńczenie jej roztworem soli 0,9% w stosunku 1:1 zwiększa objętość zachowując tę samą dawkę.

Zalecenie nr 10: Jeśli stosuje się leki miejscowo znieczulające o budowie estrowej z powodu braku tych o budowie amidowej, lekarze powinni mieć świadomość możliwości wywoływania alergii przez te leki i być przygotowani na odpowiednią reakcję w takiej sytuacji.

Leki miejscowo znieczulające amidowe (lidokaina, bupiwakaina, mepiwakaina, prylokaina, ropiwakaina) są najczęściej używane do znieczulania skóry i tkanek, a także innych struktur, które są źródłem bólu, który próbujemy zmniejszyć w trakcie wykonywanych procedur. Reakcje alergiczne na leki amidowe są bardzo rzadkie (13, 14, 15). Jeśli chodzi o niedobór tych leków, leki o budowie estrowej (kokaina, tetrakaina, chloroprocaina i benzokaina) mogą być użyte. Lekarze powinni być świadomi obecności kwasu paraaminobenzoinowego (PABA), znanego alergenu, w preparatach estrowych leków (13, 14, 15). Dodatkowo metylparaben, który znajduje się w lekach amidowych z konserwantami jest metabolizowany do PABA. W związku z tym pacjenci z alergią na leki estrowe powinni unikać leków amidowych zawierających metylparaben. Lekarze powinni umieć leczyć reakcje alergiczne występujące podczas wykonywania procedur leczenia bólu (4).

Zalecenie nr 11: Toksyczność leków miejscowo znieczulających (LAST) jest różna dla różnych leków i lekarze ich używający powinni mieć wiedzę dotyczącą tych działań niepożądanych.

Rozważając wybór innego leku z powodu braku podstawowego leku znieczulającego, toksyczność systemowa musi być wzięta pod uwagę. LAST jest ważne szczególnie jeśli wstrzykuje się większe dawki leków (Tabela 1) oraz w okolicach dobrze unaczynionych. Blokady współczulne (blokady splotu trzewnego, współczulna blokada lędźwiowa) stwarzają szczególnie wysokie ryzyko toksyczności. W przypadku iniekcji bezpośrednio w okolicy dobrze unaczynionych struktur, nawet małe dawki i objętości mogą spowodować objawy toksyczności takie jak drgawki, podobnie jak po niezamierzonym wstrzyknięciu dotętnicznym podczas blokady splotu gwiaździstego (40). Szukając alternatywnych leków w przypadku braku leków miejscowo znieczulających, Tabela 1 dostarcza informacje o maksymalnych dawkach, żeby uniknąć LAST (16, 41). Skrajnym skutkiem LAST jest zatrzymanie krążenia w mechanizmie kardiotoxyczności, co zdarza się częściej z lekami z wąskim oknem terapeutycznym i większą kardiotoxycznością (np. bupiwakainą).

Tabela 1. Maksymalne dawki estrowych i amidowych leków znieczulenia miejscowego ^a.

	Anestetyk	Maksymalna dawka (mg/kg)	Czas trwania (godz)
Estry	Chloroprocaina	12	0.5–1.0
	Kokaina	3	0.5–1.0
	Procaina	12	0.5–1.0
	Tetrakaina	3	1.5–6.0
Amidy	Bupiwakaina	3	1.5–8.0
	Lidokaina	4.5 lub 7 z epi	0.75–1.5

Anestetyk	Maksymalna dawka (mg/kg)	Czas trwania (godz)
Mepiwakaina	4.5 lub 7 z epi	1.0–2.0
Prylokaina	8	0.5–1.0
Ropiwakaina	3	1.5–8.0

epi: epinefryna

Piśmiennictwo:

[1] Centers for Disease Control and Prevention. Protecting patients against potential harm from improper use of single-dose/single-use vials. May 2012. <https://www.cdc.gov/injectionsafety/CDCposition-SingleUseVial.html>. [Accessed 22 December 2022].

[2] Food and Drug Administration. Repackaging of certain human drug products by pharmacies and outsourcing facilities guidance for industry. January 2017. <https://www.fda.gov/media/90978/download>. [Accessed 22 December 2022].

[3] American Society of Health System Pharmacists. Considerations for imaging contrast shortage management and conservation. May 2022. <https://www.ashp.org/-/media/assets/drug-shortages/docs/considerations-imaging-contrast-shortage-mgmt.pdf>. [Accessed 22 December 2022].

[4] Bogduk N, editor. Practice guidelines for spinal diagnostic and treatment procedures. second ed. San Francisco: International Spine Intervention Society; 2013.

[5] US Food and Drug Administration. A review of FDA's approach to medical product shortages. November 2011;3. https://www.ipqpubs.com/wp-content/uploads/2012/02/FDA_drug_shortages_report.pdf. [Accessed 22 December 2022].

[6] 21 USC 356c: discontinuance or interruption in the production of life-saving drugs. [https://uscode.house.gov/view.xhtml?req¼\(title:21%20section:356c%20edition :prelim](https://uscode.house.gov/view.xhtml?req¼(title:21%20section:356c%20edition :prelim). [Accessed 22 December 2022].

[7] Mazer-Amirshahi M, Pourmand A, Singer S, Pines JM, van den Anker J. Critical drug shortages: implications for emergency medicine. *Acad Emerg Med* 2014;21(6): 704–11. <https://doi.org/10.1111/acem.12389>.

[8] Food and Drug Administration. Drug shortages. <https://www.fda.gov/drugs/drugsafety-and-availability/drug-shortages>. [Accessed 22 December 2022].

[9] Areva Pharmaceuticals. Bupivacaine hydrochloride injection. <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/getFile.cfm?setid¼8c168503-9120-20ea-e053-2a95a90a8bf2&type¼pdf>. [Accessed 22 December 2022].

[10] Schuster NM, Ahadian FM, Zhao Z, Hooten WM, Miller DC, Hagedorn JM, Gulati A, Duszynski BS, McCormick ZL, Nagpal AS. Best practices for interventional pain procedures in the setting of an iodinated contrast media shortage: a multisociety practice advisory. *Intervent Pain Med* 2022;1(3). <https://doi.org/10.1016/j.inpm.2022.100122>.

[11] Hetherington NJ, Dooley MJ. Potential for patient harm from intrathecal administration of preserved solutions. *Med J Aust* 2000;173(7):141–3.

[12] Hodgson PS, Neal JM, Pollock JE. The neurotoxicity of drugs given intrathecally (spinal). *Reg Anesth Pain Med* 1999;88:797–809.

[13] Spine Intervention Society. Anesthetic risks FactFinder. January. 2014. https://cdn.ymaws.com/www.spineintervention.org/resource/resmgr/factfinder/Anesthetic_risks_1-23-2014_F.pdf. [Accessed 22 December 2022].

[14] Bina B, Hersh Ev, Hilario M, Alvarez K, McLaughlin B. True allergy to amide local anesthetics: a review and case presentation. *Anesth Prog* 2018;65(2):119–23. <https://doi.org/10.2344/ANPR-65-03-06>.

[15] Fathi R, Serota M, Brown M. Identifying and managing local anesthetic allergy in dermatologic surgery. *Dermatol Surg* 2016;42(2):147–56. <https://doi.org/10.1097/DSS.0000000000000596>. Table 1 Maximum dose for ester and amide local anesthetics . Anesthetic Maximum Dose (mg/kg) Duration (hours) Esters Chloroprocaine 12 0.5–1.0 Cocaine 3 0.5–1.0 Procaine 12 0.5–1.0 Tetracaine 3 1.5–6.0 Amides Bupivacaine 3 1.5–8.0 Lidocaine 4.5 or 7 w/epi 0.75–1.5 Mepivacaine 4.5 or 7 w/epi 1.0–2.0 Prilocaine 8 0.5–1.0 Ropivacaine 3 1.5–8.0 epi: epinephrine. a Adapted from “Open Anesthesia. Local anesthetics: systemic toxicity.” [43]. A.S. Nagpal et al. *Interventional Pain Medicine* 2 (2023) 100177 4 [16] Gitman M, Barrington MJ. Local anesthetic systemic toxicity: a review of recent case reports and registries. *Reg Anesth Pain Med* 2018;43(2):124–30. <https://doi.org/10.1097/AAP.0000000000000721>.

[17] Spine Intervention Society. Preservative vs. Preservative-free: local anesthetic choice for epidural injections FactFinder. June 2014. https://cdn.ymaws.com/www.spineintervention.org/resource/resmgr/factfinder/Preservative_Local_Anestheti.pdf. [Accessed 22 December 2022].

[18] Spine intervention society position statement on best practices for epidural steroid injections in the setting of a preservative-free dexamethasone shortage. *Pain Med* 2019;20(7):1277–80. <https://doi.org/10.1093/pm/pnz063>.

[19] Manchikanti L, Knezevic E, Knezevic NN, et al. Epidural injections for lumbar radiculopathy or sciatica: a comparative systematic review and meta-analysis of cochrane review. *Pain Physician* 2021;24(5):E539–54.

[20] King W, McCormick Z, Smith C. On behalf of the Spine Intervention Society's Patient Safety Committee. Risks of precipitate formation when combining corticosteroids with local anesthetic for use during interventional pain procedures. *Pain Med* 2020;21(2):423–4.

[21] Hoerner E, Stundner O, Putz G, Steinfeldt T, Mathis S, Gasteiger L. Crystallization of ropivacaine and bupivacaine when mixed with different adjuvants: a semiquantitative light microscopy analysis. *rapm-2022 Reg Anesth Pain Med* 2022 Jun 23:103610. <https://doi.org/10.1136/rapm-2022-103610>. Epub ahead of print. PMID: 35738668.

[22] Choi EJ, Kim DH, Han WK, et al. Non-particulate steroids (betamethasone sodium phosphate, dexamethasone sodium phosphate, and dexamethasone palmitate) combined with local anesthetics (ropivacaine, levobupivacaine, bupivacaine, and lidocaine): a potentially unsafe mixture. *J Pain Res* 2021;14:1495–504. <https://doi.org/10.2147/JPR.S311573>. Published 2021 May 27.

[23] Rathmell JP, Benzon HT, Dreyfuss P, et al. Safeguards to prevent neurologic complications after epidural steroid injections: consensus opinions from a multidisciplinary working group and national organizations. *Anesthesiology* 2015; 122(5):974–84. <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000000614>.

[24] American College of Radiology. Statement from the ACR committee on drugs and contrast media. May 2022. <https://www.acr.org/Advocacy-and-Economics/ACR-Position-Statements/Contrast-Media-Shortage>. [Accessed 22 December 2022].

[25] USP compounding compendium. <https://www.usp.org/products/usp-compounding-compendium>. [Accessed 22 December 2022].

[26] Miller DC, Smith C. The safe use of multidose and single-dose vials. *Pain Med* 2019; 20(5):1047–8. <https://doi.org/10.1093/pm/pny314>.

[27] Holder E, Christolias G, Saffarian M, Patel J, McCormick ZL on behalf of the spine intervention society's patient safety committee. SIS FactFinders for patient safety. Chondrotoxicity: which local anesthetics are safest for intraarticular injection?. <https://cdn.ymaws.com/www.spineintervention.org/resource/resmgr/factfinder/22/04.ff.chondrotox.pdf>. [Accessed 22 December 2022].

[28] Shah A, Vidoni A, McGarry S, Davies M, James S, Botchu R. Ethyl chloride spray for musculoskeletal ultrasound-guided injections: an alternative to subcutaneous injection of local anesthetic solution. *J Clin Ultrasound* 2018;46(2):129–31. <https://doi.org/10.1002/jcu.22561>.

[29] Sandrowski K, Graham J, Knott S, et al. Sterility of ethyl chloride spray after use in the clinic. *Hand* 2021;16(2):210–2. <https://doi.org/10.1177/1558944719846573>.

[30] Malamed SF. Diphenhydramine hydrochloride. Its use as a local anesthetic in dentistry. *Anesth Prog* 1973;20(3):76–81.

[31] Green SM, Rothrock SG, Gorchynski J. Validation of diphenhydramine as a dermal local anesthetic. *Ann Emerg Med* 1994;23(6):1284–9. [https://doi.org/10.1016/S0196-0644\(94\)70353-1](https://doi.org/10.1016/S0196-0644(94)70353-1).

[32] Willett J, Reader A, Drum M, Nusstein J, Beck M. The anesthetic efficacy of diphenhydramine and the combination diphenhydramine/lidocaine for the inferior alveolar nerve block. *J Endod* 2008;34(12):1446–50. <https://doi.org/10.1016/J.JOEN.2008.09.005>.

[33] Birnie KA, Noel M, Chambers CT, Uman LS, Parker JA. Psychological interventions for needle-related procedural pain and distress in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;10(10):CD005179. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD005179.pub4>. Published 2018 Oct 4.

[34] Aleem B, Mubashir MM, Clark E, Vardeh D. Periprocedural pain and outcome difference of local anesthetic vs mechanodesensitization during lumbar facet blocks for low back pain [published correction appears in *Pain Med*, vol. 23; 2022. p. 2100–4. <https://doi.org/10.1093/pm/pnaa111>. 11):1923]. *Pain Med* 2020; 21(10).

[35] Bakshi R, Berri H, Kalpakjian C, Smuck M. The effects of local anesthesia administration on pain experience during interventional spine procedures: a prospective controlled trial. *Pain Med* 2016;17(3):488–93. <https://doi.org/10.1093/PM/PNV015>.

[36] Chen AS, Miccio VF, Smith CC, Christolias GC, Blanchard AR. Procedural pain during lumbar medial branch blocks with and without skin wheal anesthesia: a prospective comparative observational study. *Pain Med* 2019;20(4):779–83. <https://doi.org/10.1093/pm/pny322>.

[37] Cohen SP, Stojanovic MP. Rational vs ritualistic medicine: is it time to abandon the skin wheal? [published correction appears in *Pain Med*, vol. 21; 2020. p. 661–4. <https://doi.org/10.1093/pm/pnz010.1>]:216]. *Pain Med* 2019;20(4).

- [38] Morganroth PA, Gelfand JM, Jambusaria A, Margolis DJ, Miller CJ. A randomized, double-blind comparison of the total dose of 1.0% lidocaine with 1:100,000 epinephrine versus 0.5% lidocaine with 1:200,000 epinephrine required for effective local anesthesia during Mohs micrographic surgery for skin cancers. *J Am Acad Dermatol* 2009;60(3):444–52. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2008.08.001>.
- [39] Bodie B, Brodell RT, Helms SE. Shortage of lidocaine with epinephrine: causes and solutions. *J Am Acad Dermatol* 2018;79(2):392–3. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2018.02.035>.
- [40] Mahli A, Coskun D, Akcali DT. Aetiology of convulsions due to stellate ganglion block: a review and report of two cases. *Eur J Anaesthesiol* 2002;19(5):376–80. <https://doi.org/10.1017/s0265021502000613>.
- [41] Neal JM, Barrington MJ, Fettiplace MR, 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(2): 113–23. <https://doi.org/10.1097/AAP.0000000000000720>.
- [42] Mahajan A, Derian A. Local anesthetic toxicity. In: StatPearls. Treasure Island (FL). StatPearls Publishing; October 3, 2022.
- [43] Open Anesthesia. Local anesthetics: systemic toxicity. https://www.openanesthesia.org/local_anesthetics_systemic_toxicity/. [Accessed 22 December 2022]