

Resuscitace lipidy: novinky ve farmakologii lokálních anestetik – pohled v roce 2007

Horáček M.

Klinika anesteziologie a resuscitace, FN v Motole a IPVZ, Praha

Souhrn

Popularita blokád periferních nervů v poslední době stoupá. Vzhledem k vysokým dávkám lokálních anestetik (LA) užívaných při těchto technikách je možné, že se incidence toxických reakcí bude v budoucnu zvyšovat. V tomto přehledu se proto pojednává o současných znalostech patofyziologie kardiotoxicity, její diagnostice a obvyklé léčbě. Kardiotoxicita vyvolaná 22 mg bupivakainu u pacientky s isovalerovou acidémií podnítila výzkum účinků LA na mitochondrie. U zvířat pak bylo zjištěno, že podání tukových emulzí příznaky kardiotoxicity zvrátilo. Příznivý účinek tukových emulzí na kardiotoxicitu potvrzuje pět dosud publikovaných kazuistik. Vysvětluje se mechanismus jejich účinku a jsou uvedena doporučení k jejich užití při léčbě kardiotoxicity vyvolané lokálními anestetiky. Je naznačena i jejich možná role při intoxikaci jinými lipofilními látkami.

Klíčová slova: lokální anestetika – kardiotoxicita – tukové emulze – resuscitace

Abstract

Lipid resuscitation: Progress in the pharmacology of local anaesthetics – a view from the perspective of the year 2007

The popularity of peripheral nerve blocks is steadily increasing. Due to the high doses of local anaesthetics used in these techniques the incidence of toxic reactions could rise. In this review we discuss the current knowledge of the pathophysiology, diagnosis and treatment of the cardiotoxicity of local anaesthetics. Cardiotoxicity induced by 22 mg of bupivacaine in a patient with isovaleric acidemia stimulated research of local anaesthetics effects on mitochondria. In animal studies a lipid emulsion reversed cardiotoxic signs and symptoms. Its beneficial effect has been confirmed by five published case reports in humans. The mechanism of action of the lipid emulsion is explained and guidelines for its use in the treatment of cardiotoxicity are presented. A possible role of a lipid emulsion in the management of intoxications by other lipophilic drugs is suggested.

Key words: local anaesthetics – cardiotoxicity – lipid emulsions – resuscitation

Anest. intenziv. Med., 18, 2007, č. 6, s. 335–339.

Techniky regionální anestezie a analgezie mohou z mnoha důvodů znamenat přínos pro pacienty. Jeho velikost oproti celkové anestezii a systémové analgezii není prozatím jednoznačně stanovena. Centrální blokády jsou u mnoha výkonů standardním anesteziologickým postupem. V poslední době mimoto stoupá i popularita blokád periferních nervů, tyto techniky se někdy označují jako „anestezie pro nové tisíciletí“ [1]. Jejich použití, snad i kvůli neurostimulaci a hlavně ultrazvuku, již není vyhrazeno jen pro vysoce rizikové pacienty na jedné straně jehly nebo pro nadšence v regionální anestezii na druhé straně jehly, nýbrž se stává u řady výkonů běžnou analgetickou složkou kombinované anestezie. Zajišťuje se tak komfort pacientů při operaci a umožňuje to zachovat přínosy regionální anestezie a současně se vyhnout rizikům spojeným s centrálními blokádami.

Při periferních blocích se však často podávají vysoké dávky lokálních anestetik (LA) a přitom se nezřídka jedná o pacienty starší a s řadou komplikujících přidružených chorob. Může se proto stát, že se počet toxických reakcí vyvolaných LA bude v budoucnu zvyšovat. Je všeobecně známo, že zejména léčba

kardiotoxicity je velmi obtížná, a proto je zcela zásadní, toxickým projevům uvážlivým anesteziologickým postupem pokud možno předcházet. Nedávno se naštěstí objevily nové poznatky, které mohou pro léčbu toxicity znamenat významný přínos. Cílem tohoto článku je poskytnout přehled novinek.

Lokální anestetika jsou látky, které blokují vznik a vedení vzruchu ve vzrušivých tkáních. Narozdíl od jiných léků podávaných systémově se při anestezii aplikují většinou topicky. Z místa podávání difundují do blízké nervové tkáně, přičemž blok vyvolává asi jen 5 % podané dávky, a do okolí. Vstřebávají se postupně rovněž do krevního oběhu, až se posléze vstřebá celá podaná dávka. Lokální anestetika proto mají vždy i systémové účinky, a to jak příznivé (např. kardioprotekce, neuroprotektce), tak i nežádoucí (toxická, indukce apoptózy).

Přesný a úplný mechanismus účinku ani toxicity LA není stále znám, ačkoliv se syntetická LA používají déle než 100 let (první z esterů – prokain – od roku 1905, první z amidů – lidokain – od roku 1948). Lokální anestetika se obvykle považují za látky bezpečné, srovnáme-li četnost podání a četnost vyvolaných

komplikací. Riziko vzniku závažných toxických projevů záleží na typu a dávce LA, na místě jeho podání a na stavu pacienta. Citlivější vůči LA jsou zejména těhotné ženy (v důsledku hormonálních změn) a pacienti s onemocněním srdce nebo jater (místo metabolismu amidů), případně pacienti užívající léky interferující s metabolismem LA. Riziko závažných systémových toxických reakcí je nejvyšší u blokad periferních nervů, uvádí se četnost asi 1 : 1 000, zdá se však, že reálné riziko může být ještě vyšší v důsledku nedostatečného hlášení těchto příhod [2].

Za hlavní příčinu nervového bloku i toxicity se považuje blokáda sodíkových kanálů membrány vzrušivých buněk (tj. nervových a svalových včetně srdečních). Je známo, že sodíkové kanály myokardu jsou vůči účinku lidokainu 100–1000krát citlivější než sodíkové kanály nervových buněk. V srdci dochází účinkem LA na sodíkové kanály ke zpomalení šíření vzruchu, což se projeví bradykardií a různými typy převodních poruch (sinoatriální, atrioventrikulární, raménkové blokády), ale i tachykardiemi způsobenými mechanismem re-entry vyvolaným existencí oblastí s různě rychlým vedením vzruchu, a tedy s různě dlouhou refrakterní fází. Nejzávažnějším projevem kardiotoxicity je asystolie nebo fibrilace komor.

V patofyziologii kardiotoxických reakcí je však důležitý i účinek LA na další buněčné struktury, k nimž patří zejména různé typy draslíkových a vápníkových kanálů, beta-adrenergní receptory, ale i lysofosfatidová signální dráha, mnohé enzymy (např. adenylátcykláza) a rovněž i mitochondrie. Důsledkem je zejména negativně inotropní účinek (ovlivněním vápníkových kanálů membrány a sarkoplazmatického retikula, beta-adrenergních receptorů – inhibice tvorby cAMP), případně ischemie (blokáda ATP senzitivních draslíkových kanálů). Klinický obraz kardiotoxicity jako nejobávanější komplikace po podání LA je tedy určen poruchami srdečního rytmu (bradykardie i tachykardie až komorová tachykardie a fibrilace komor) a hypotenzí, která je důsledkem poklesu srdečního výdeje.

Ke kardiotoxicitě mimoto výrazně přispívá i metabolický účinek potentních LA, která inhibují všechny čtyři fáze tvorby ATP v mitochondriích, tzn.:

1. přenos mastných kyselin přes membrány mitochondrií do mitochondriální matrix, kde probíhá beta-oxidace;
2. transport elektronů podél dýchacího řetězce na vnitřní straně vnitřní membrány;
3. tvorbu protonového gradientu na vnitřní membráně;
4. výslednou syntézu ATP poháněnou tímto gradientem [3].

Omezení tvorby ATP účinkem LA tak vede k nedostatku energie v srdci i při dostatku kyslíku, protože nároky srdce na ATP jsou obrovské. Srdce denně spotřebuje 3,5–5,0 kg ATP, což je množství řádově převyšující celou jeho hmotnost. Má ho však jen minimální zásobu, která vystačí na několik málo stahů. Srdce je proto trvale odkázáno na nepřerušovaný přívod kyslíku

a živin a na správnou funkci mitochondrií. Vzhledem k tomu, že srdce za normálních podmínek kryje svou potřebu energie ze 70 % právě z beta-oxidace mastných kyselin v mitochondriích, může tento metabolický účinek potentních LA spolu s jejich dlouhým setrváním v sodíkových kanálech myokardu a s možným zhoršením stavu podáním léků urychlujícími srdeční činnost nebo kardiostimulací (usnadní vstup dalších molekul LA do dosud neblokovaných sodíkových kanálů) vysvětlit skutečnost, proč zástava oběhu v důsledku kardiotoxicity tak špatně reaguje na resuscitaci.

Toxické reakce na LA obecně vznikají dvěma způsoby. Prvním je podání správné dávky na nesprávné místo (např. dávka k epidurálnímu podání je aplikována subarachnoidálně, nebo přímo intravaskulárně), druhým je podání nadměrné dávky. Z hlediska časového průběhu lze odlišit tři typy toxických reakcí:

1. Okamžitá reakce: u interskalenické blokády nebo při blokadě cervikálního plexu či při blokadě *ganglion stellatum* je riziko podání LA přímo do tepny vedoucí do mozku. Výsledkem je obvykle záchvat tonicko-klonických křečí „na jehle“ již při aplikaci LA, jenž však při léčbě, nebo i spontánně brzy odeznívá, protože podané množství je většinou malé a krevní proud látku z mozku rychle odplaví, pokud se v jejím dalším podávání nepokračuje.
2. Časná reakce: u epidurální či kaudální blokády existuje riziko nitrožilního podání LA do žil epidurálních plexů. Kromě toho u těhotných žen nebo u obézních pacientů mohou být tyto žíly rozšířené, což může nechtěnou aplikaci usnadnit. Projevy toxicity v tomto případě nastupují o něco pomaleji, v řádu sekund až minuty. Část podané dávky mohou při prvním průchodu zachytit i plíce. Toxické projevy však přetrvávají déle.
3. Opožděná reakce: dochází k ní především u blokad, při nichž se používají vysoké dávky LA, někdy až při hranici toxicity. Jde zejména o blokády nervových pletení nebo více nervů. Lokální anestetikum proto může po vstřebání při dosažení dostatečné koncentrace v krvi vyvolat toxické projevy. Rychlost jejich rozvoje závisí na dávce, použité látce, prokrvení místa podání a na případné vazokonstrikční přísadě. Toxicita se u tohoto typu reakce rozvíjí nejpočetněji, nástup příznaků může být opožděn 15–30 minut po podání LA, ale příznaky zvýšené koncentrace LA v krvi mohou přetrvávat nejdéle. Příznaky ze strany CNS mohou předcházet oběhovým příznakům, není to však pravidlem; kardiotoxicita může nastat zcela bez varování.

Diagnostika kardiotoxicity spočívá v pečlivém klinickém sledování a monitorování pacientů. Je důležité pamatovat, že krevní tlak se nemusí příliš měnit, protože pokles srdečního výdeje v důsledku zpomalení srdeční frekvence a negativně inotropního účinku může být zpočátku kompenzován periferní vazokonstrikcí, teprve později dochází i k vazodilataci. Zpomalování rychlosti vedení vzruchu myokardem je však patrné na morfologii EKG křivky. Nejdříve se snižuje amplituda komplexu QRS a vlny T, pak se prodlužují převodní

intervalu a rozšiřuje se komplex QRS [4]. U psů bylo popsáno otočení elektrické osy srdeční doleva a zvýšení voltáže vlny S ve třetím končetinovém svodu [5].

Léčba toxických projevů se vždy řídí podle příznaků, postupuje se podle platných resuscitačních doporučení. Prvotní je zajistit průchodné dýchací cesty a dostatečnou ventilaci, odstranit hypoxii, hyperkapnii a hypovolémii, protože hypoxie i acidóza projevy toxicity zhoršují. Při křečích jsou indikována běžná antikonvulziva, jako midazolam, propofol nebo thiopental. Pokud křeče neustupují, je na místě svalová relaxace s intubací a umělou plicní ventilací při dalším podávání antikonvulziv. I oběhové příznaky se léčí symptomaticky, důležité je upravit hypovolémii a poruchy iontů, nejčastěji hypokaliémii či hypomagneziémii. Při bradykardii se podává atropin, efedrin, může být indikována kardiostimulace, při tachyarytmických kardioverze nebo při fibrilaci komor defibrilace.

Při neúspěchu obvyklých resuscitačních opatření je v současné době indikováno podání tukové emulze, tzv. resuscitace lipidy [6]. Její účinnost byla potvrzena nejen ve studiích u izolovaných srdcí a v modelech u zvířat (potkani, psi) 7, 8, ale i několika kazuistikami z nedávné doby [9–13]. Proč fungují lipidy v resuscitaci?

Weinberg et al. [14] publikovali v roce 1997 kazuistiku kardiotoxicity vyvolané minimální dávkou bupivakainu. Šestnáctiletá dívka s isovalerovou acidémií (vrozená porucha metabolismu aminokyseliny leucinu), která byla dobře kompenzována obvyklou perorální léčbou glycínem a karnitinem, měla podstoupit bilaterální axilární liposukci. V běžné, nekomplikované celkové anestezii (thiopental, fentanyl, vecuronium, O_2+N_2O +desfluran) dostala subkutánně celkem 22 mg bupivakainu ve formě 300 ml modifikovaného Kleinova roztoku, což je Ringer laktát, v němž je namísto 0,01% lidokainu 0,0075% bupivakain s adrenalinem 1 : 1 000 000. Po 4 minutách od podání sinusový rytmus s frekvencí 80/min přešel do junkční bradykardie s frekvencí 40/min a pak do komorové bradykardie 20/min, současně došlo k poklesu tlaku ze 130/70 na 60/40 mm Hg. Po 15 mg efedrinu i. v. se objevila komorová tachykardie s frekvencí 160/min, po 100 mg lidokainu a 0,1 mg adrenalinu se celý stav do pěti minut upravil, výkon byl odložen, pacientka extubována a zotavila se bez následků.

Při následujícím pátrání po příčině příhody byl u pacientky zjištěn deficit karnitinu (koncentrace karnitinu v séru nižší než 20 $\mu\text{mol/l}$), což je u pacientů trpících isovalerovou acidémií běžné, protože karnitin se ve formě isovalerylkarnitinu nadměrně vylučuje močí. Karnitin je však látka nezbytná k transportu mastných kyselin z cytosolu do mitochondrií, v nichž se mastné kyseliny metabolizují (beta-oxidace) a slouží jako převažující zdroj energie pro srdce. V další Weinbergově studii [3] se pak zjistilo, že bupivakain inhibuje karnitin-acylkarnitin-translokázu (CACT), enzym zprostředkávající přenos acylkarnitinu (karnitin s navázaným acyl-CoA z mastné kyseliny) přes vnitřní mitochondriální membránu do mito-

chondriální matrix. V mitochondriích tím vzniká nedostatek mastných kyselin a to omezuje tvorbu ATP.

Weinberg et al. zkoumali tyto metabolické účinky bupivakainu a náhodou přitom zjistili, že potkani, kteří dostali nitrožilně emulzi tuků dříve než bupivakain, byli vůči jeho účinkům překvapivě mnohem odolnější. Zkusili tedy potkanům lipidy infundovat až po podání bupivakainu. LD_{50} se tím zvýšila o 50 %, a to z 12,5 mg/kg u potkanů kontrolní skupiny, jimž podali jen fyziologický roztok, na 18,5 mg/kg u potkanů léčených infuzí lipidů [7]. Totéž pak potvrdili i u psů [8].

Mechanismus příznivého účinku lipidů na zvrát toxicitu vyvolané bupivakainem není zatím zcela objasněn. Podílet se na něm mohou dva faktory:

1. Podání tukové emulze vytvoří v krvi depozit tuků („lipid sink“), do něhož se mohou absorbovat lipofilní látky, což je právě např. bupivakain a další potentní LA. Koncentrace volného bupivakainu v krvi tím prudce klesne, takže se obrátí koncentrační gradienty mezi tkáněmi a krví a bupivakain se z nich vrací zpět a absorbuje se v tukovém depu.
2. Další možností je, že infuze tuků zvýší dostupnost mastných kyselin v mitochondriích k tvorbě energie, protože vyšší koncentrace mastných kyselin v krvi překoná inhibici CACT vyvolanou bupivakainem [15]. Příznivý může navíc být i přímý pozitivně inotropní účinek lipidů na srdce, jak ukázali Stehr et al. [16, 17].

Na základě těchto výsledků proto Weinberg [15] nebo Picard [18] doporučují při zástavě oběhu v důsledku toxicity vyvolané LA, která nereaguje na standardní léčbu, podat nitrožilně infuzi tuků, jako je intralipid 20%, v dávce 1 ml/kg tělesné hmotnosti v průběhu 1 minuty, tuto dávku podle potřeby po 3–5 minutách dvakrát opakovat a pak, nebo dojde-li k obnovení účinného oběhu již dříve, pokračovat v infuzi tuků rychlostí 0,25 ml/kg/min až do dosažení hemodynamické stability. Dávku tuků nemá pravděpodobně smysl zvyšovat nad 8 ml/kg. V praxi to tedy znamená vzít vak s 500 ml 20% tukové emulze, 50 ml injekční stříkačkou z něho podat 1 ml/kg nitrožilně, tutéž dávku případně opakovat jako podání adrenalinu až dvakrát, pak zbytek infuze vykapat během dalších 15 minut [15, 18]. Účinnost tohoto postupu postupně potvrzují nedávno publikované úspěšné končící kazuistiky [9–13].

V první [9] byl u 58letého muže po úspěšném aortokoronárním bypassu před 15 lety s použitím neurostimulátoru proveden interskalenický blok k artroskopické operaci ramene. Dávka do bloku činila 20 ml 0,5% bupivakainu a 20 ml 1,5% mepivakainu. Za 30 sekund po vytažení jehly se objevily tonicko-klonické křeče a o 90 sekund později – i přes okamžitou ventilaci 100% kyslíkem, došlo k asystolii. Po 20 minutách obvyklé resuscitace bylo z nouze podáno 100 ml 20% intralipidu do periferní žíly. Při pokračující masáži došlo po 15 sekundách k obnovení sinusového rytmu a hmatného pulsu. Pacient byl po 2,5 hodinách při vědomí extubován a měl známky blokády brachiálního plexu vpravo [9].

V druhé kazuistice [10] dostala 84letá žena k operaci Dupuytrenovy kontraktury v axilárním bloku zavedeném s použitím neurostimulátoru omylem 40 ml 1% ropivakainu namísto 0,5%. Po 15 minutách si stěžovala na závratě a točení hlavy, pak ztratila vědomí a začaly generalizované tonicko-klonické křeče. Srdeční frekvence stoupla na 120/min, krevní tlak se nezměnil. Byla okamžitě ventilována maskou, podán thiopental, ale o dvě minuty později se objevily komorové extrasystoly a pak došlo k asystolii. Po 10 minutách obvyklé resuscitace byl rovněž podán 20% Intralipid. Po dávce 4 ml/kg se obnovila srdeční aktivita s hmatným pulsem. Pacientka byla extubována po 3 hodinách a plně se zotavila [10].

Ve třetí kazuistice [11] nastaly u 75leté ženy bezprostředně po blokádě lumbálního plexu levobupivakainem k operaci fraktury krčku femuru tonicko-klonické křeče a hypotenze 60/40 mm Hg provázená širokými komplexy QRS se sníženou voltáží. Byla zaintubována a bezprostředně poté dostala 20% intralipid ještě před zástavou oběhu. QRS komplex se rychle normalizoval a krevní tlak se zvýšil na 90/60 mm Hg. Pacientka již další křeče neměla a byla oběhově stabilní, a proto byla provedena plánovaná operace v celkové anestezii, po níž byla pacientka bez následků a problémů extubována [11].

V dosud poslední publikované kazuistice [13] se jednalo o osmnáctiletou prvoroďičku s hraniční hypertenzí, lehkou proteinurií a deceleracemi srdeční frekvence plodu ze 180 na 110 tepů/min. Proto byl v 38. týdnu těhotenství indukován porod. Byla hladce zavedena kontinuální epidurální analgezie. Rodička dostala katétrelem po negativní testovací dávce 6 ml 0,25% bupivakainu, což vedlo k dobré úlevě od bolesti do 10 minut. Její krevní tlak se lehce zvýšil na 172/114 mm Hg, srdeční frekvence byla 86/min, kdežto u plodu se objevily ještě hlubší decelerace. V očekávání urgentního císařského řezu pak byl do epidurálního katétru aplikován fentanyl 100 µg a 0,5% bupivakain v dávce 10 ml, opět po předchozí negativní aspiraci. Pacientka pak začala být neklidná, agitovaná, objevily se záškuby tváře a končetin. Při další kontrolní aspiraci však anesteziolog nasál z epidurálního katétru krev. Mezitím pacientka ztratila vědomí, měla krevní tlak 150/100 mm Hg, puls 120/min., srdeční frekvence plodu byla 130/min s deceleracemi na 90/min. Vzhledem k obavám ze zástavy oběhu anesteziolog podal dva bolusy 20% Intralipidu po 50 ml a zbývajících 400 ml nechal kapat v infuzi. Pacientka do 30 sekund nabyla vědomí, přičemž měla krevní tlak 170/109 mm Hg, srdeční frekvenci 88/min, frekvence plodu byla 87/min. Po okamžitém převozu na operační sál se uskutečnil císařský řez, jímž bylo vybaveno dítě se skóre podle Apgarové 0 po 1 minutě, 7 po 5 minutách a 10 za 10 minut. Matka neměla po operaci žádné známky epidurálního bloku a stejně jako novorozenec se zotavila bez následků. Oba byli propuštěni čtvrtý den. Vzhledem k časové souvislosti rozvoje příhody s podáním LA a aspirací krve z epidurálního katétru lze tento stav vysvětlit spíše toxicitou než eklampsií [13].

Shrňme-li tyto kazuistiky z celého světa (USA, Anglie, SRN, Bermudy), je zřejmé, že všechna současně užívaná potentní LA – bupivakain [9, 12, 13], ropivakain [10] i levobupivakain [11] – byla příčinou kardiotoxicity. Nejčastěji byl příčinou problémů nejtoxičtější bupivakain. Ve všech případech však vedlo podání tukové emulze k obnovení účinného krevního oběhu, ačkoliv k němu došlo v souladu s doporučením [15, 18] až po 20 minutách resuscitace [9], již po [10] minutách resuscitace 10, nebo naproti doporučení okamžitě po stanovení diagnózy kardiotoxicity ještě před zástavou oběhu v situaci křečí a hypotenze [10, 12, 13].

Na základě současných teoretických znalostí a zkušeností z předchozích kazuistik by tedy tuková emulze měla být dostupná všude tam, kde se provádí regionální anestezie, a to zejména používají-li se vysoké dávky LA [15]. Výhodou je, že tukové emulze nemají zvláštní požadavky na skladování, nejsou drahé a mají dlouhou dobu expirace. Jejich uložení na operačních sálech proto nijak významně nezvýší náklady, ale může zlepšit bezpečnost pacientů podstupujících výkony v regionální anestezii.

Propofol není vhodnou alternativou lipidů, protože je adjustován jen v 10% tukové emulzi. Podání doporučené dávky tuku, tj. 1 ml 20 % tuku na kg tělesné hmotnosti, by znamenalo podat 2 ml 10% tukové emulze s 1% propofolem, tzn. 20 mg propofolu na kg tělesné hmotnosti, což by u dospělého představovalo dávku kolem 1,5 g propofolu, čili vedlo by to k jeho předávkování. Mimoto má propofol i vlastní negativně inotropní účinek způsobený zřejmě blokádou vápníkových kanálů typu L, takže jeho použití při bradykardii s hypotenzí je rizikové. Navíc působí toxicky i na mitochondrie [19]. Z těchto důvodů je proto náhrada lipidů propofolem kontraindikována. Propofol se však může uplatnit ke zvládnutí křečové aktivity v případě neurotoxicity [12].

K možným nežádoucím účinkům lipidů patří plicní vazokonstrikce, existuje také možnost alergické reakce, zejména u pacientů s anamnézou alergie na sójovou či vaječnou bílkovinu. Tuková emulze je také podle souhrnu informací o přípravku kontraindikována u pacientů v šokovém stavu nebo v kómatu nejasné etiologie [20]. Její podání k resuscitaci kardiotoxicity bude v současné době tedy znamenat použití „off-label“ (mimo schválenou indikaci).

K alternativním možnostem léčby kardiotoxických projevů vyvolaných LA patří různé kombinace látek podporujících krevní oběh navzájem nebo s antiarytmiky (amiodaron), případně zavedení mimotělního oběhu [21]. Někteří doporučují i kombinaci glukózy s inzulinem a draslíkem, protože zvýšená oxidace glukózy a glykolýza mohou také poskytnout substrát k tvorbě ATP [22, 23]. Dávky inzulinu, použité těmito autory (1–2 jednotky/kg) zatím jen u psů nebo v modelech izolovaného srdce, jsou však z klinického hlediska velmi riskantní pro nebezpečí hypoglykémie.

Nabízí se pochopitelně také ještě otázka, zda budou lipidy budou fungovat i při léčbě kardiotoxicity vyvolané jinými lipofilními látkami, např. kokainem, tricyklickými antidepresivy, blokátory vápníkových

kanálů či organickými rozpouštědly. Studie zabývající se touto problematikou v současné době probíhají. Minton et al. zatím ukázali, že infuze lipidů nezměnila plazmatickou koncentraci amitriptylinu [24]. Na druhé straně Sirriani s Weinbergem et al. [25] zcela nedávno publikovali kazuistiku sedmnáctileté dívky, která se otráвила 4 g lamotriginu (antiepileptikum) a bupropionem (psychofarmakum, antidepresivum) v dávce 7,95 g. Standardní resuscitace po dobu 70 minut byla neúspěšná, ale po podání 100 ml 20% intralipidu došlo po jedné minutě k obnovení krevního oběhu. Následně se projevilo poškození plic, ale nakonec se pacientka zotavila s téměř normální neurologickou funkcí. Tato kazuistika potvrzuje teorii lipidového depa („lipid sink“). Na definitivní potvrzení případné úlohy lipidů v léčbě intoxikací jinými lipofilními látkami než LA je tedy nutné ještě čekat.

Závěr

Současné patofyziologické znalosti, výsledky studií u zvířat i dosud publikované kazuistiky svědčí o tom, že podání lipidové emulze je účinné při zvratu toxických projevů vyvolaných lokálními anestetiky. Možná rizika tohoto léčebného postupu nejsou zatím přesně známa, ale zdá se, že v situaci zástavy oběhu je přínos této léčby zřejmě větší než rizika s ní spojená, takže je možné tuto léčbu v praxi použít. Nezbyvá však než znovu zdůraznit, že u všech pacientů podstupujících výkony v regionální anestezii je nutný především uvážlivý anesteziologický postup, testovací dávky a podle možnosti i rozdělení dávek či jejich titrační podávání s cílem rozvoji toxicity, pokud možno, vůbec předejít. V případě nouze se však zdá, že lipidy mohou být užitečným spojencem.

Literatura

1. Horlocker, T. T. Peripheral nerve blocks - regional anesthesia for the new millennium. *Reg. Anesth. Pain Med.*, 1998, 23, 2, p. 237–240.
2. Mulroy, M. F. Systemic toxicity and cardiotoxicity from local anesthetics: incidence and preventive measures. *Reg. Anesth. Pain Med.*, 2002, 27, 6, p. 556–561.
3. Weinberg, G. L., Palmer, J. W., VadeBoncouer, T. R. et al. Bupivacaine inhibits acylcarnitine exchange in cardiac mitochondria. *Anesthesiology*, 2000, 92, p. 523–528.
4. Nyström, E. U., Heavner, J. E., Buffington, C. W. Blood pressure is maintained despite profound myocardial depression during acute bupivacaine overdose in pigs. *Anesth. Analg.*, 1999, 88, 5, p. 1143–1148.
5. Kim, J. T., Jung, J. Y., Jung, C. W. et al. S-wave in lead III is helpful for the early detection of bupivacaine-induced cardiac depression in dogs. *Can. J. Anaesth.*, 2005, 52, 8, p. 864–869.
6. Groban, L., Butterworth, J. Lipid reversal of bupivacaine toxicity. Has the silver bullet been identified? *Reg. Anesth. Pain Med.*, 2003, 28, 3, p. 167–169.
7. Weinberg, G. L., VadeBoncouer, T., Ramaraju, G. A. et al. Pretreatment or resuscitation with a lipid infusion shifts the dose-response to bupivacaine induced asystole in rats. *Anesthesiology*, 1998, 88, 4, p. 1071–1075.
8. Weinberg, G. L., Ripper, R., Feinstein, D. L. et al. Lipid emulsion infusion rescues dogs from bupivacaine-induced cardiac toxicity. *Reg. Anesth. Pain Med.*, 2003, 28, 3, p. 198–202.
9. Rosenblatt, M. A., Abel, M., Fischer, G. W. et al. Successful use of a 20% lipid emulsion to resuscitate a patient after a presumed bupivacaine-related cardiac arrest. *Anesthesiology*, 2006, 105, 1, p. 217–218.
10. Litz, R. J., Popp, M., Stehr, S. N. et al. Successful resuscitation of a patient with ropivacaine-induced asystole after axillary plexus block using lipid infusion. *Anaesthesia*, 2006, 61, 8, p. 800–801.
11. Foxall, R., McCahon, R., Lamb, J. et al. Levobupivacaine-induced seizures and cardiovascular collapse treated with Intralipid®. *Anaesthesia*, 2007, 62, 5, p. 516–518.
12. Zimmer, C., Piepenbrink, K., Riest, G. et al. Cardiotoxic and neurotoxic effects after intravascular bupivacaine administration: therapy with lidocaine, propofol and lipid emulsion. *Anaesthesist*, 2007, 56, 5, p. 449–453.
13. Spence, A. G. Lipid reversal of central nervous system symptoms of bupivacaine toxicity. *Anesthesiology*, 2007, 107, 3, p. 516–517.
14. Weinberg, G. L., Laurito, C. E., Geldner, P. et al. Malignant ventricular dysrhythmias in a patient with isovaleric acidemia receiving general and local anesthesia for suction lipectomy. *J. Clin. Anesth.*, 1997, 9, 8, p. 668–670.
15. Weinberg, G. L. Lipid infusion resuscitation for local anesthetic toxicity. Proof of clinical efficacy. *Anesthesiology*, 2006, 105, 1, p. 7–8.
16. Stehr, S. N., Ziegeler, J. C., Pexa, A. et al. Lipid effects on myocardial function in l-bupivacaine induced toxicity in the isolated rat heart (abstract). *Reg. Anesth. Pain Med.*, 2005, 30, 5, supplement 1, p. 5.
17. Stehr, S. N., Ziegeler, J. C., Pexa, A. et al. The effects of lipid infusion on myocardial function and bioenergetics in l-bupivacaine toxicity in the isolated rat heart. *Anesth. Analg.*, 2007, 104, 1, p. 186–192.
18. Picard, J. Lipid emulsion to treat overdose of local anesthetic: the gift of the glob (editorial). *Anaesthesia*, 2006, 61, 2, p. 107–109.
19. Weinberg, G. L. Lipid rescue resuscitation from local anesthetic cardiac toxicity. *Toxicol. Rev.*, 2006, 25, 3, p. 139–145.
20. Souhrn informací o přípravku. Intralipid 20%.
21. Soltesz, E. G., van Pelt, F., Byrne, J. G. Emergent cardiopulmonary bypass for bupivacaine cardiotoxicity. *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.*, 2003, 17, 3, p. 357–358.
22. Cho, H. S., Lee, J. J., Chung, I. S. et al. Insulin reverses bupivacaine-induced cardiac depression in dogs. *Anesth. Analg.*, 2000, 91, 5, p. 1096–1102.
23. Kim, J. T., Jung, C. W., Lee, K. H. The effect of insulin on the resuscitation of bupivacaine-induced severe cardiovascular toxicity in dogs. *Anesth. Analg.*, 2004, 99, 3, p. 728–733.
24. Minton, N., Goode, A., Henry, J. The effect of a lipid suspension on amitriptyline disposition. *Arch. Toxicol.*, 1987, 60, 6, p. 467–469.
25. Sirianni, A. J., Osterhoudt, K. C., Calello, D. P. 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, Aug 31; elektronická publikace před tiskem.
26. LipidRescue™ Resuscitation for local anesthetic toxicity. Dostupný na <http://www.lipidrescue.org> (poslední přístup 4. 10. 2007).

Adresa pro korespondenci:

MUDr. Michal Horáček

Mátová 160

Praha 10-Křeslice

e-mail: michal.horacek@fnmotol.cz