

**ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ**

**ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΣΠΟΥΔΩΝ  
ΚΑΡΔΙΟΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΗ ΑΝΑΖΩΟΓΟΝΗΣΗ**

**ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ**

**Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ ΛΙΠΙΔΙΩΝ ΣΤΗΝ ΑΝΑΚΟΠΗ**

**ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟΣ ΦΟΙΤΗΤΗΣ:  
ΤΑΜΠΑΚΗΣ ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ**

**ΑΘΗΝΑ  
ΜΑΡΤΙΟΣ 2017**

**ΠΡΑΚΤΙΚΟ ΚΡΙΣΕΩΣ**  
**ΤΗΣ ΣΥΝΕΔΡΙΑΣΗΣ ΤΗΣ ΤΡΙΜΕΛΟΥΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ ΓΙΑ ΤΗΝ**  
**ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΗΣ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ**  
**Του Μεταπτυχιακού Φοιτητή Ταμπάκη Κωνσταντίνου**

**Εξεταστική Επιτροπή**

- Σιαφάκα Ιωάννα, Επιβλέπων
- Ιακωβίδου Νικολέττα
- Ξάνθος Θεόδωρος

Η Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή η οποία ορίσθηκε απο την ΓΣΕΣ της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Αθηνών, Συνεδρίαση της ...../...../..... για την αξιολόγηση και εξέταση του υποψηφίου κ. Ταμπάκη Κωνσταντίνου, συνεδρίασε σήμερα .../.../.....

Η Επιτροπή διαπίστωσε ότι η Διπλωματική Εργασία του κ. Ταμπάκη Κωνσταντίνου με τίτλο "Ο ρόλος της χορήγησης λιπιδίων στην ανακοπή" είναι πρωτότυπη, επιστημονικά και τεχνικά άρτια και η βιβλιογραφική πληροφορία ολοκληρωμένη και εμπειριστατωμένη.

Η εξεταστική επιτροπή αφού έλαβε υπ' όψιν το περιεχόμενο της εργασίας και τη συμβολή της στην επιστήμη, με ψήφους ..... προτείνει την απονομή στον παραπάνω Μεταπτυχιακό Φοιτητή την απονομή του Μεταπτυχιακού Διπλώματος Ειδίκευσης (Master's). Στην ψηφοφορία για την βαθμολογία, ο υποψήφιος έλαβε για τον βαθμό «ΑΡΙΣΤΑ» ψήφους ....., για τον βαθμό «ΛΙΑΝ ΚΑΛΩΣ» ψήφους ....., και για τον βαθμό «ΚΑΛΩΣ» ψήφους ..... Κατά συνέπεια, απονέμεται ο βαθμός «.....».

**Τα Μέλη της Εξεταστικής Επιτροπής**

- Σιαφάκα Ιωάννα, Επιβλέπων ,
- Ιακωβίδου Νικολέττα, (Υπογραφή)
- Ξάνθος Θεόδωρος, (Υπογραφή)

(Υπογραφή) \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

## ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

|                                                                                                 |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 1. Εισαγωγή.....                                                                                | 4  |
| 2. Χαρακτηριστικά γαλακτώματος λιπιδίων.....                                                    | 5  |
| 3. Χρήσεις γαλακτώματος λιπιδίων.....                                                           | 9  |
| 3.1 Παρεντερική διατροφή                                                                        |    |
| 3.2 Χορήγηση ουσιών                                                                             |    |
| 3.3 Αντίδοτο σε υπερδοσολογία λιποδιαλυτών ουσιών                                               |    |
| 4. Τοξικότητα από τοπικά αναισθητικά.....                                                       | 12 |
| 5. Αναφορές από τη χρήση του γαλακτώματος λιπιδίων στον άνθρωπο.....                            | 20 |
| 6. Μηχανισμοί δράσης.....                                                                       | 24 |
| 6.1 Φαινόμενο δεξαμενής λιπιδίων                                                                |    |
| 6.2 Εναλλακτικοί μηχανισμοί δράσης                                                              |    |
| 7. Χρήση του γαλακτώματος λιπιδίων σε τοξικότητα από ουσίες άλλες των τοπικών αναισθητικών..... | 31 |
| 7.1 Ψυχοτρόπα φάρμακα                                                                           |    |
| 7.2 Ανταγωνιστές διαύλων ασβεστίου                                                              |    |
| 7.3 β-αναστολείς                                                                                |    |
| 7.4 Άλλα φάρμακα                                                                                |    |
| 8. Ασφάλεια χορήγησης γαλακτώματος λιπιδίων.....                                                | 35 |
| 9. Ανάπτυξη ανοχής στα γαλακτώματα λιπιδίων.....                                                | 38 |
| 10. Οδηγίες χορήγησης σύμφωνα με τις τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες.....                      | 39 |
| 11. Αμφιλεγόμενα ζητήματα.....                                                                  | 40 |
| 12. Βιβλιογραφία.....                                                                           | 41 |

## 1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Τα ενδοφλέβια γαλακτώματα λιπιδίων(ΓΛ) χρησιμοποιούνται για περισσότερο από πενήντα έτη για την κάλυψη των θερμιδικών αναγκών σε ασθενείς που δεν έχουν τη δυνατότητα επαρκούς διατροφής διά του γαστρεντερικού συστήματος. Ακολούθως, αναδείχθηκε η χρησιμότητά τους ως μέσο για τη χορήγηση ουσιών με πτωχή διαλυτότητα στο ύδωρ. Τα τελευταία έτη, η χρήση των διαλυμάτων αυτών ως αντίδοτα σε υπερδοσολογία από λιποδιαλυτές ουσίες αποκτά όλο και μεγαλύτερη ισχύ<sup>1</sup>. Στην ιδιότητα αυτή επικεντρώνεται κυρίως και το παρόν άρθρο.

## 2. ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΓΑΛΑΚΤΩΜΑΤΟΣ ΛΙΠΙΔΙΩΝ

Πρόκειται για σύνθετα φαρμακευτικά προϊόντα, η αποτελεσματικότητα και οι ανεπιθύμητες δράσεις των οποίων είναι στενά συνδεδεμένες με τη σύνθεση, τα χαρακτηριστικά, τη σταθερότητα και την αποστείρωσή τους<sup>2-5</sup>. Η επαρκής γνώση αυτών των χαρακτηριστικών είναι απαραίτητη για την ενδεδειγμένη και ασφαλή χρήση των ΓΛ.

Αποτελούν γαλακτώματα ελαίου σε νερό. Τα κύρια συστατικά τους είναι ένα ή περισσότερα έλαια αποτελούμενα από τριγλυκερίδια, φωσφολιπίδια ως γαλακτωματοποιητές και γλυκερίνη<sup>6,7</sup>. Τα διαθέσιμα εμπορικά προϊόντα αποτελούνται από έλαιο σόγιας ή συνδυασμό ελαίων καρθάμου και σόγιας. Οι παράγοντες γαλακτωματοποίησης, όπως κεκαθαμένα φωσφολιπίδια αυγού, δημιουργούν ένα φραγμό που προλαμβάνει την ενοποίηση των σταγονιδίων ελαίου που διασπείρονται στη συνεχή φάση του γαλακτώματος και με τον τρόπο αυτό αναστέλλουν την αποσταθεροποίησή του<sup>8</sup>.

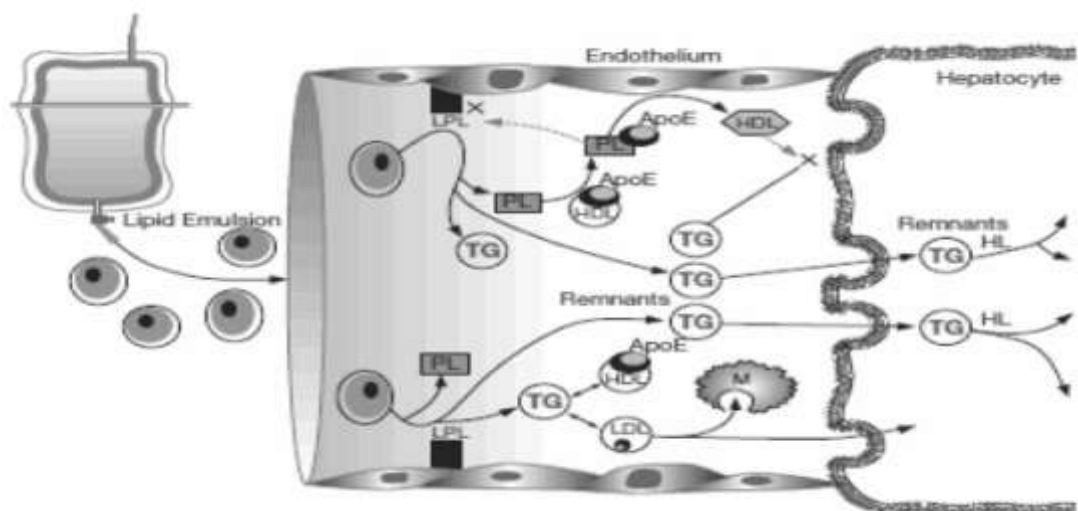
Τα γαλακτώματα αυτά είναι σχεδιασμένα για να προσομοιάζουν στα ενδογενή χυλομικρά<sup>9</sup>. Μετατρέπονται από τη λιποπρωτεϊνική λιπάση, η οποία υδρολύει τα τριγλυκερίδια, απελευθερώνοντας ελεύθερα λιπαρά οξέα, γλυκερίνη και φωσφολιπίδια (Εικόνα 1). Η κάθαρση του ΓΛ από το πλάσμα επηρεάζεται από τρεις παράγοντες: (1) την περιεκτικότητα σε φωσφολιπίδια (10% έναντι 20%), (2) το μέγεθος των σταγονιδίων ελαίου και (3) το ρυθμό έγχυσης. Τα διαλύματα συγκέντρωσης 10% διαθέτουν συνολικά την ίδια ποσότητα φωσφολιπιδίων με τα αντίστοιχα συγκέντρωσης 20%, όμως λιγότερα από αυτά συμμετέχουν στο μηχανισμό γαλακτωματοποίησης του διαλύματος και επομένως περισσότερα είναι διαθέσιμα στην ελεύθερη μορφή. Τα τελευταία παρεμβαίνουν στη δράση της λιποπρωτεϊνικής λιπάσης. Επομένως ελαττώνουν την κάθαρση του γαλακτώματος και αυξάνουν την πιθανότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων δράσεων. Αντιθέτως, η κάθαρση των γαλακτωμάτων 20% είναι ταχύτερη λόγω της σχετικά χαμηλής συγκέντρωσης σε ελεύθερα φωσφολιπίδια, αλλά και λόγω των μεγαλύτερης διαμέτρου σταγονιδίων. Όταν ένα γαλακτώμα αποτελείται από σφαιρίδια μεγάλης διαμέτρου, αυξάνεται ο ρυθμός καθίζησης και επηρεάζεται σημαντικά η σταθερότητά τους<sup>10,11</sup>. Ο ρυθμός έγχυσης του γαλακτώματος αποτελεί τον τρίτο παράγοντα που καθορίζει την

κάθαυρή του από το πλάσμα. Στους ενήλικες, ρυθμός έγχυσης μεγαλύτερος από 2.5g/kg ημερησίως δύναται να οδηγήσει σε εκσεσημασμένο φορτίο λίπους<sup>12</sup>.

Καθώς καθαίρεται από το πλάσμα προς τους διάφορους ιστούς, το λίπος δεν οξειδώνεται στο σύνολό του. Η πορεία των ελεύθερων λιπαρών οξέων που απελευθερώνονται από το γαλάκτωμα εξαρτάται από το έλαιο που αυτό περιέχει. Το έλαιο σόγιας αποτελείται κυρίως από τριγλυκερίδια μακράς αλύσου<sup>13</sup>. Αυτά απαιτούν ένα σύστημα συµµεταφοράς που εξαρτάται από την καρνιτίνη ώστε να προσληφθούν από τα μιτοχόνδρια και να οξειδωθούν<sup>14</sup>. Τα τριγλυκερίδια µετατρέπονται σε ακέτυλο-συνένζυμο Α, το οποίο όμως δεν είναι επαρκώς υδατοδιαλυτό για να εισέλθει στα μιτοχόνδρια. Η καρνιτίνη αντιδρά µε το ακέτυλο-συνένζυμο Α σχηµατίζοντας ακέτυλο-καρνιτίνη και διευκολύνει µε τον τρόπο αυτό την είσοδο στα μιτοχόνδρια. Η διαδικασία της συµµεταφοράς ολοκληρώνεται µε τον εκ νέου σχηµατισµό ακέτυλο-συνενζύμου Α εντός του μιτοχονδρίου.

Οι γαλακτοµατοποιητές φωσφολιπιδίων παρέχουν σταθερότητα στα διαλύµατα λειτουργώντας ως µηχανικοί και ηλεκτρικοί φραγµοί. Ως επιφανειοδραστική ουσία που µπορεί να προσροφηθεί στη διεπιφάνεια ελαίου-ύδατος, αναστέλλουν την αποσταθεροποίηση του διαλύµατος. Μειώνουν τη διεπιφανειακή τάση και αποτρέπουν τη συσσωµάτωση των σταγονιδίων δηµιουργώντας µία προστατευτική µεµβράνη µεταξύ των σταγονιδίων και του μέσου διασποράς. Όπως αναφέρθηκε, ο φραγµός που δηµιουργούν τα φωσφολιπίδια δεν είναι µόνο µηχανικός, αλλά και ηλεκτρικός. Τα µόρια φωσφολιπιδίων διαθέτουν ένα πολικό (υδρόφιλο) και ένα µη-πολικό (λιπόφιλο) άκρο. Φέρουν το πολικό άκρο προς την πλευρά του ύδατος προσδίδοντας έτσι ηλεκτρικό φορτίο στα επικαλυµένα σταγονίδια λίπους και αποτρέποντας τη συσσωµάτωσή τους λόγω της µεταξύ τους ηλεκτροστατικής απώθησης<sup>15</sup>. Εάν αυτές οι δυνάµεις δεν ήταν παρούσες, τα γαλακτώµατα θα παρουσίαζαν καθίζηση, τα λιπίδια θα συσσωµατώνονταν και η ενδοφλέβια χορήγηση των διαλυµάτων θα µπορούσε να προκαλέσει λιπώδη εµβολή. Εφόσον το ανιοντικό φορτίο αποτελεί τη βάση του ηλεκτρικού φραγµού, η σταθερότητα των γαλακτωµάτων θα µπορούσε να διαταραχθεί και από την παρουσία δισθενών κατιόντων (όπως το µαγνήσιο και το ασβέστιο), τρισθενών κατιόντων (όπως ο σίδηρος) καθώς και από την όξινη µεταβολή του pH (ειδικότερα σε τιμές µικρότερες του 5)<sup>15-20</sup>. Στις περισσότερες περιπτώσεις αποσταθεροποίησης του γαλακτώµατος, ακόµα και σε παρουσία αυτών των

παραγόντων ή καταστάσεων, η έκταση καθορίζεται από τη συγκέντρωση του χημικού παράγοντα αλλά και από περιβαλλοντικές συνθήκες όπως οι ακραίες θερμοκρασίες<sup>20</sup>. Η συνένωση σταγονιδίων ουσιαστικά οδηγεί στο σχηματισμό κροκίδων, με τη μορφή μεγάλων σφαιρικών σωματιδίων. Αυτό επιφέρει αυξημένη πρόσληψη από το δικτυοενδοθηλιακό σύστημα, με αποτέλεσμα διαταραχή στη λειτουργία του και την ικανότητά του στη βακτηριακή κάθαρση<sup>10</sup>.



**Εικόνα 1.** Ο μεταβολισμός των παρεντερικών ΓΛ. Η λιποπρωτεϊνική λιπάση (LPL) στη μεμβράνη των ενδοθηλιακών κυττάρων των φλεβών υδρολύει τα σταγονίδια του γαλακτώματος σε τριγλυκερίδια (TG) και φωσφολιπίδια (PL). Τα υπολείμματα που προέρχονται από την περιφερική υδρόλυση των σταγονιδίων λίπους υδρολύονται περαιτέρω στο ήπαρ σε ενδοθηλιακές θέσεις ή εντός των ηπατοκυττάρων από το ένζυμο ηπατική λιπάση (HL). Τα τριγλυκερίδια που απελευθερώνονται από την περιφερική υδρόλυση αποκτούν απολιποπρωτεΐνες (Apo) για να σχηματίσουν λιποπρωτεΐνες χαμηλής πυκνότητας (LDL; ApoB-100) ή/και λιποπρωτεΐνες υψηλής πυκνότητας (HDL; ApoE). Οι λιποπρωτεΐνες χαμηλής πυκνότητας μπορούν να προσληφθούν από ηπατοκύτταρα ή μακροφάγα (M), και δύο από τα οποία εκφράζουν αντίστοιχους ενδοκυττάριους υποδοχείς. Τα φωσφολιπίδια που απελευθερώνονται κατά την περιφερική υδρόλυση μπορούν να επιδράσουν με τις λιποπρωτεΐνες υψηλής πυκνότητας. Τα συμπλέγματα αυτά (PL-ApoE) ακολούθως μετατρέπονται σε συμπλέγματα ελεύθερης χοληστερόλης και φωσφολιπιδίων μέσω της επίδρασης της μεμβράνης των ενδοθηλιακών κυττάρων. Τα συμπλέγματα φωσφολιπιδίων-απολιποπρωτεΐνης E μπορούν να μειώσουν την ενζυμική δράση της λιποπρωτεϊνικής λιπάσης, δυνητικά να περιορίσουν την περιφερική υδρόλυση και επομένως να αυξήσουν τη συγκέντρωση των τριγλυκεριδίων και τον αριθμό των σταγονιδίων λίπους που φέρονται προς το ήπαρ. Τα συμπλέγματα ελεύθερης χοληστερόλης-τριγλυκεριδίων μπορούν να περιορίσουν την ενδοκυττάρια πρόσληψη των υπολειμμάτων τριγλυκεριδίων από το ήπαρ, επίσης αυξάνοντας τη συγκέντρωση των τριγλυκεριδίων.

### 3. ΧΡΗΣΕΙΣ ΓΑΛΑΚΤΩΜΑΤΩΝ ΛΙΠΙΔΙΩΝ

#### 3.1 Παρεντερική διατροφή

Τα ενδοφλέβια ΓΛ χρησιμοποιούνται στην υποστήριξη της διατροφής για περισσότερο από πενήντα έτη<sup>8</sup>. Ειδικές φόρμουλες έχουν σχεδιαστεί για τον υπολογισμό των διατροφικών αναγκών του κάθε ασθενούς, που δίνουν πληροφορίες για την επαρκή ενεργειακή παροχή και τις κατάλληλες περιεκτικότητες σε πρωτεΐνη, υδατάνθρακες, λίπος, υγρά, ηλεκτρολύτες, βιταμίνες και ιχνοστοιχεία<sup>21</sup>. Τα ΓΛ έχουν τρεις πρωταρχικές χρήσεις στην παρεντερική διατροφή<sup>22</sup>. Πρώτον, αποτελούν πηγή ενέργειας για την κάλυψη των θερμιδικών αναγκών. Για τους περισσότερους ενήλικες οι θερμιδικές ανάγκες κυμαίνονται μεταξύ 20 και 30 kcal/kg σωματικού βάρους. Το 15-30% των μη πρωτεϊνικών θερμίδων θα πρέπει να αποδίδεται με τη μορφή λίπους με μέγιστη δόση τα 2.5mg/kg/ημέρα<sup>21</sup>. Δεύτερον, τα ενδοφλέβια ΓΛ παρέχουν δύο ουσιώδη για τον ανθρώπινο οργανισμό λιπαρά οξέα, το λινολεϊκό και το α-λινολεϊκό οξύ<sup>22</sup>. Για την πρόληψη της έλλειψης των ουσιωδών λιπαρών οξέων, το 2-4% των ολικών προσλαμβανομένων θερμίδων, θα πρέπει να παρέχεται με τη μορφή λινολεϊκού οξέος και το 0.25-0.5% με τη μορφή α-λινολεϊκού οξέος<sup>21</sup>. Τρίτον, τα ενδοφλέβια ΓΛ περιέχουν λιπαρά οξέα αποτελούμενα από 18 άτομα που περιλαμβάνουν πολλαπλές διπλές συνδέσεις (πολυακόρεστα λιπαρά οξέα) και λειτουργούν ως πρόδρομα των εικοσανοειδών (μέσω της μεταβολικής οδού του αραχιδονικού οξέος). Τα εικοσανοειδή περιέχουν είκοσι άτομα άνθρακα και περιλαμβάνουν προσταγλανδίνες, λευκοτριένια, θρομβοξάνες, προστακυκλίνες (αναστολείς της θρομβοξάνης) και λιποξίνες. Οι ουσίες αυτές ασκούν πολλαπλές δράσεις. Πιο συγκεκριμένα, συμμετέχουν σε λειτουργίες όπως η συσώρευση των αιμοπεταλίων, η απελευθέρωση νευροδιαβιβαστών, η αγγειακή λειτουργία, η ανοσολογική απάντηση και η φλεγμονώδης αντίδραση<sup>22</sup>.

#### 3.2 Χορήγηση ουσιών

Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει η χρησιμοποίηση των ενδοφλέβιων ΓΛ ως μέσο χορήγησης φαρμακευτικών ουσιών, οι οποίες είναι πτωχά διαλυτές στο ύδωρ και δε δύνανται να απορροφηθούν ικανοποιητικά από το γαστρεντερικό σωλήνα. Η χρήση των ενδοφλέβιων ΓΛ αυξάνει τη βιοδιαθεσιμότητα αυτών των φαρμακευτικών ουσιών, έπειτα

από του στόματος χορήγηση, διατηρώντας αυτές στη διαλυτή κατάσταση μέχρι την απορρόφησή τους<sup>23</sup>. Η χορήγηση ουσιών που βασίζεται στη χρήση λιπιδίων επιπλέον μειώνει την απορρόφηση των λιπόφιλων ουσιών που φέρονται στα πλαστικά συστήματα έγχυσης, μειώνει την υδρόλυση ή την οξείδωση ασταθών ουσιών<sup>25</sup> και ίσως και την τοξικότητα από ουσίες<sup>26,27</sup>. Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει η συγκέντρωση των ΓΛ σε κακοήθεις όγκους των ωοθηκών<sup>28</sup> και πιθανώς και σε λευχαιμικά κύτταρα<sup>29</sup>. Τα ευρήματα αυτά θέτουν τη βάση για τη χρήση των ΓΛ με σκοπό διάφοροι κυτταροτοξικοί παράγοντες να δρουν στοχευμένα σε κακοήθεις ιστούς. Οι φαρμακευτικές ουσίες που χρησιμοποιούν ΓΛ ως μέσο για τη μεταφορά τους περιλαμβάνουν αναισθητικούς παράγοντες και υπνωτικά, αναλγητικούς και αντιφλεγμονώδεις παράγοντες, προσταγλανδίνες και αντιυπερτασικά. Δύο μέθοδοι έχουν χρησιμοποιηθεί για την παρασκευή φαρμάκων σε ΓΛ<sup>25</sup>. Η πρώτη μέθοδος έχει ουσιαστικά αυτοσχέδιο χαρακτήρα, καθώς περιλαμβάνει διάλυση του φαρμάκου και στη συνέχεια ανάμειξή του σε ένα προκατασκευασμένο, διαθέσιμο εμπορικά γαλάκτωμα. Στις ΗΠΑ, η αλκυλ-φαινολ-προποφόλη και η κλεβιδιπίνη, ένας ανταγωνιστής των διαύλων ασβεστίου της τάξης των διυδροπυριδινών, αποτελούν και τα μοναδικά δύο εμπορικά διαθέσιμα φαρμακευτικά σκευάσματα, τα οποία είναι κατασκευασμένα με αυτή τη μέθοδο. Η προποφόλη, η οποία φέρεται σε ΓΛ συγκέντρωσης 10%, χρησιμοποιείται από το 1989 για την αναισθησία ή τη νάρκωση κατά τη διάρκεια χειρουργικών επεμβάσεων και από το 1993 για τη νάρκωση ασθενών που βρίσκονται υπό μηχανικό αερισμό<sup>30</sup>. Πιο πρόσφατη είναι η εισαγωγή της κλεβιδιπίνης στην κλινική πράξη. Ο συγκεκριμένος ανταγωνιστής διαύλων ασβεστίου φέρεται σε ΓΛ 20%. Έλαβε έγκριση στις ΗΠΑ το 2008 για την ελάττωση της αρτηριακής πίεσης σε περιπτώσεις που η από του στόματος χορήγηση δεν ήταν δυνατή ή επιθυμητή<sup>31</sup>. Η δεύτερη μέθοδος παρασκευής περιλαμβάνει τη προσθήκη της ουσίας σε ελαιώδη φάση πριν τη διαδικασία ομογενοποίησης του γαλακτώματος<sup>25</sup>. Η ενέσιμη διαζεπάμη αποτελεί το πιο χαρακτηριστικό παράδειγμα αυτού του τρόπου παρασκευής.

### 3.3 Αντίδοτο σε υπερδοσολογία λιποδιαλυτών ουσιών

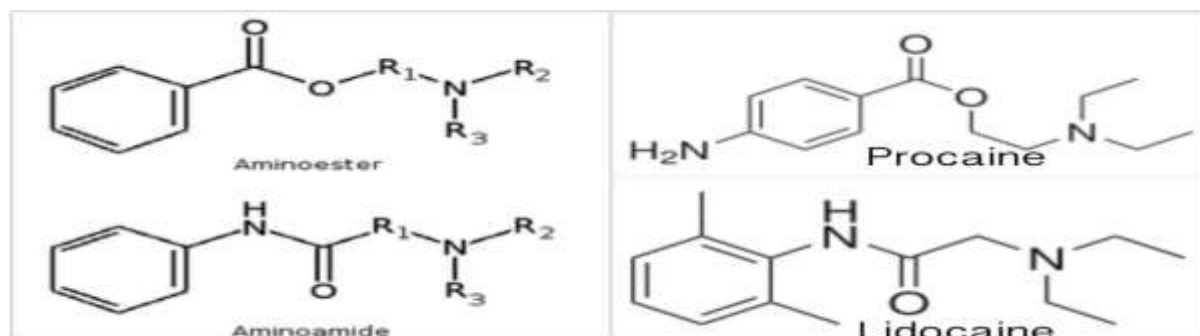
Μελέτες σε ζωικά μοντέλα και αναφορές περιστατικών υποστηρίζουν ότι τα ΓΛ 20% βοηθούν την αναζωογόνηση σε αιμοδυναμικά ασταθείς ασθενείς έπειτα από υπερδοσολογία λιποδιαλυτών ουσιών, με τις περισσότερες αναφορές να αφορούν

διάφορα τοπικά αναισθητικά και τη βεραπαμίλη. Η χρήση αυτή των ΓΛ αποκτά σταδιακά μεγαλύτερη ισχύ με σχετική αναφορά στις κατευθυντήριες οδηγίες της Καρδιοπνευμονικής Αναζωογόνησης. Η χρήση αυτή αναλύεται κυρίως στο παρόν άρθρο.

#### 4. ΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑ ΑΠΟ ΤΟΠΙΚΑ ΑΝΑΙΣΘΗΤΙΚΑ

Τα τοπικά αναισθητικά (ΤΑ) μπορούν να οριστούν ως φαρμακευτικές ουσίες που διακόπτουν αναστρέψιμα τη μετάδοση ενός νευρικού ερεθίσματος, χωρίς να επηρεάζουν το επίπεδο συνειδήσεως. Η φαρμακευτική χρήση των τοπικών αναισθητικών παραγόντων παρουσιάζει την έναρξή της λίγα χρόνια μετά την απομόνωση της κοκαΐνης το 1860, με την τελευταία να χρησιμοποιείται επιτυχώς σε οφθαλμιατρικές και οδοντιατρικές επεμβάσεις<sup>32</sup>. Όμως η ευφορία, η επακόλουθη εξάρτηση και η αναφορά περιστατικών θανάτου από την κλινική χρήση των φυσικών εστέρων κοκαΐνης οδήγησε στη σύνθεση των λιγότερο τοξικών νεότερων αμινο-εστέρων. Έτσι η προκαΐνη κατείχε πρωταρχική θέση στην περιοχική αναισθησία από το 1905, οπότε και χρονολογείται η σύνθεσή της, και για τα επόμενα σαράντα περίπου έτη. Η αργή έναρξη δράσης και οι συχνές αλλεργικές αντιδράσεις των αμινο-εστέρων οδήγησαν στη σταδιακή αντικατάστασή τους από τα υποαλλεργικά αμινο-αμίδια (Εικόνα 1), με τη λιδοκαΐνη να εμφανίζεται το 1948 και να αποτελεί το μέχρι σήμερα συνηθέστερα χρησιμοποιούμενο ΤΑ στην οδοντιατρική. Αρκετά αμινο-αμίδια έχουν πλέον ρόλο στη σύγχρονη οδοντιατρική, όπως η μεπιβακαΐνη, η πριλοκαΐνη, η μπουπιβακαΐνη και η συνηθέστερα πλέον χρησιμοποιούμενη αρτικαΐνη. Τις δεκαετίες αυτές δεν υπήρξε βελτίωση μόνο στη χημική δομή των ΤΑ, αλλά και στον τρόπο χορήγησης αυτών, με την ανάπτυξη διαφόρων τεχνικών περιοχικής αναισθησίας, όπως η ενδορραχιαία και η επισκληρίδιος αναισθησία, καθώς και ο αποκλεισμός πλεγμάτων ή περιφερικών νεύρων.

**Εικόνα 1.** Χημική δομή αμινο-εστέρων και αμινο-αμιδίων. Οι αμινο-εστέρες αντικαταστάθηκαν προοδευτικά από τα υποαλλεργικά και με ταχύτερο χρόνο έναρξης δράσης αμινο-αμίδια. Έτσι η προκαΐνη, για δεκαετίες καθιερωμένη ως τοπικός αναισθητικός παράγοντας, έδωσε σταδιακά τη θέση της στη λιδοκαΐνη.



Τα περισσότερα ΤΑ έχουν χημική δομή ασθενούς βάσης και για αυτό παρασκευάζονται σαν υδατοδιαλυτά άλατα υδροχλωρικού οξέος. Μετά την έγχυσή τους, η τεταρτοταγής δομή απελευθερώνεται στο σχετικά αλκαλικό pH των ιστών, όπου τα ΤΑ υφίστανται σε δύο μορφές, τη μη ιονισμένη λιποδιαλυτή και την ιονισμένη υδατοδιαλυτή μορφή. Οι φυσικοχημικές ιδιότητες των ΤΑ εξαρτώνται από τις αντικαταστάσεις στον αρωματικό δακτύλιο, τον τύπο της σύνδεσης και τις αλκοολικές ομάδες που είναι συνδεδεμένες με τις αμινικές ομάδες. Τα δομικά αυτά χαρακτηριστικά έχουν ιδιαίτερη σημασία καθώς όσο πιο υδρόφοβο είναι ένα ΤΑ τόσο αυξάνει η ισχύς, η διάρκεια δράσης αλλά και η τοξικότητά του. Η λιποδιαλυτή υδρόφοβη αρωματική ομάδα και η φορτισμένη υδρόφιλη ομάδα αμιδίου εξυπηρετούν τη δράση των ΤΑ με δύο μηχανισμούς. Στη μη ιονισμένη κατάσταση τα ΤΑ είναι λιποδιαλυτά και έχουν τη δυνατότητα να διαχέονται στο επινεύριο και τη νευρική μεμβράνη. Στη συνέχεια αποκτούν ένα ιόν υδρογόνου και στην ιονισμένη πλέον κατάσταση δύνανται να προσδεθούν στους υποδοχείς μέσα στους διαύλους νατρίου, καθιστώντας αυτούς αναστρέψιμα ανενεργούς. Με τον τρόπο αυτό εμποδίζεται η είσοδος νατρίου και έτσι η μετάδοση του δυναμικού ενεργείας<sup>33</sup>. Η πρόσδεση πραγματοποιείται και στους κλειστούς διαύλους νατρίου παρατείνοντας έτσι την ανενεργή τους κατάσταση. Επιπλέον τα ΤΑ έχουν και άμεση δράση στη διπλοστιβάδα λιπιδίων. Ενσωματώνονται στην κυτταρική μεμβράνη προκαλώντας διάταξη αυτής και παρεμπόδιση της εκπόλωσης της και επομένως της μετάδοσης του ερεθίσματος<sup>34,35</sup>. Δεν προκαλείται εκπόλωση της νευρικής ίνας, η οποία παραμένει σε κατάσταση ηρεμίας με την αύξηση της ανερέθιστης περιόδου του δυναμικού ενεργείας. Τη μεγαλύτερη ευαισθησία στην δράση των ΤΑ εμφανίζουν οι μικρότερες νευρικές ίνες. Η ευαισθησία καθορίζεται από διάφορα χαρακτηριστικά των νευρικών ινών όπως ο βαθμός μυελινοποίησης και η διάμετρος του νευράξονα. Έτσι οι διάφορες νευρικές ίνες αποκλείονται με διαφορετική σειρά από ένα ΤΑ. Συγκεκριμένα οι εμμέλεις και με μικρή διάμετρο Β συμπαθητικές ίνες αποκλείονται πρώτες με αποτέλεσμα να προκαλείται συμπαθητικός αποκλεισμός, που εκδηλώνεται με αγγειοδιαστολή και υπόταση, πριν επηρεαστεί η αισθητική και η κινητική λειτουργία. Στη συνέχεια αποκλείονται οι αισθητικές ίνες, αρχικά οι ίνες για την αίσθηση ψυχρού – θερμού, έπειτα για την αίσθηση του πόνου, στη συνέχεια της αφής και τελευταίες οι ίνες για την αίσθηση της πίεσης, δηλαδή αυτές που αφορούν την εν τω βάθει αισθητικότητα. Ο αποκλεισμός των μεγάλων σε διάμετρο εμμέλων Α ινών, δηλαδή ο κινητικός αποκλεισμός επέρχεται

τελευταίος.Αντιστρόφως γίνεται η επαναφορά των αποκλεισμών αυτών. Η ιδιότητα αυτή των ΤΑ ονομάζεται διαφορικός αποκλεισμός.

Η δράση των ΤΑ δεν περιορίζεται όμως μόνο στα περιφερικά νεύρα. Εάν παρουσιαστεί επαρκής συγκέντρωση και σε άλλους ιστούς, όπως για παράδειγμα η καρδιά και ο εγκέφαλος, τότε θα επηρεαστεί η διέγερση της κυτταρικής μεμβράνης και στους ιστούς αυτούς. Με αυτό τον τρόπο εξηγούνται οι συστηματικές τοξικές εκδηλώσεις που μπορεί να παρουσιαστούν μετά από τη χορήγηση ΤΑ.

Το κεντρικό νευρικό σύστημα θεωρείται πιο ευάλωτο στις συστηματικές τοξικές δράσεις των ΤΑ, ενώ για την εμφάνιση καρδιαγγειακών επιπλοκών απαιτούνται υψηλότερες συγκεντρώσεις αυτών στο πλάσμα. Από την άλλη πλευρά όμως, η εμφάνιση τοξικότητας στο καρδιαγγειακό σύστημα είναι συνήθως πιο σοβαρή και ενέχει περισσότερες δυσκολίες στην αντιμετώπισή της. Επιπρόσθετα, η εμφάνιση ανεπιθύμητων δράσεων διαφέρει μεταξύ των ΤΑ. Συγκεκριμένα για τη λιδοκαΐνη, η τοξικότητα στο κεντρικό νευρικό σύστημα εμφανίζεται σε επίπεδα πλάσματος μικρότερα (8-10 μg/ml) από αυτά που απαιτούνται για την εμφάνιση καρδιοτοξικών δράσεων (20 μg/ml) και ενώ τα θεραπευτικά επίπεδα για την αντιμετώπιση κοιλιακών αρρυθμιών είναι 1-5 μg/ml<sup>36</sup>. Αντιθέτως, οι τοξικές δράσεις στον εγκέφαλο και την καρδιά παρουσιάζονται στα ίδια επίπεδα πλάσματος της μπουπιβακαΐνης (3-5 μg/ml). Η μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα επηρεάζεται από πολλούς παράγοντες, όπως η ταχύτητα χορήγησης, η θέση χορήγησης, η συνολική ποσότητα του φαρμάκου που ενίεται και η οδός χορήγησης<sup>37</sup>. Η συστηματική απορρόφηση εξαρτάται άμεσα από την αιματική ροή της περιοχής χορήγησης<sup>38</sup>. Ορισμένες περιοχές έγχυσης χαρακτηρίζονται από αυξημένη συστηματική απορρόφηση. Σε αυτές συγκαταλέγονται η μηριαία περιοχή, το βραχιόνιο πλέγμα, η ραχιαία και η μεσοπλεύριος έγχυση<sup>39</sup>. Μείωση της συστηματικής απορρόφησης και διευκόλυνση της πρόσληψης από τον νευρώνα επέρχεται με την προσθήκη αγγειοσυσπαστικού, όπως η αδρεναλίνη, στο διάλυμα των ΤΑ. Αφορά κυρίως ΤΑ μέσης ή βραχείας διάρκειας δράσης<sup>39</sup>. Είναι επιπλέον επιβοηθητική στην ανίχνευση ενδοφλέβιας χορήγησης του ΤΑ, με την παρατήρηση της αύξησης της καρδιακής συχνότητας και της αρτηριακής πίεσης που επιφέρει<sup>39</sup>. Ένας επιπλέον παράγοντας που επιδρά στη συγκέντρωση ενός ΤΑ στο πλάσμα είναι η πρόσδεση

του με τις πρωτεΐνες του πλάσματος<sup>40</sup>. Στον πίνακα 1 παρουσιάζονται οι φαρμακολογικές ιδιότητες για διάφορα ΤΑ.

Η τοξικότητα από το κεντρικό νευρικό σύστημα είναι διφασική. Προηγείται μία αρχική διεγερτική δράση, λόγω της καταστολής των ανασταλτικών νευρώνων του εγκεφαλικού φλοιού και της επακόλουθης αύξησης της λειτουργίας ευοδοτικών νευρώνων. Σε υψηλότερες δόσεις ΤΑ επέρχεται καταστολή του προμήκη, λόγω καταστολής τόσο των ανασταλτικών όσο και των ευοδοτικών νευρώνων. Έτσι σε μικρότερες δόσεις τα συμπτώματα που πρέπει να θέσουν την υποψία συστηματικής τοξικότητας είναι οι αιμωδίες της γλώσσας και της περιστοματικής περιοχής, που αποτελούν και το σύμπτωμα που προηγείται, ζάλη, ναυτία, εμβοές ωτών, θάμβος όρασης και διαταραχές στον προσανατολισμό. Σε μεγαλύτερες δόσεις, η διέγερση του ΚΝΣ επιφέρει μυϊκές συσπάσεις του προσώπου και των άκρων, τρόμο, ανησυχία, διαταραχές του λόγου και γενικευμένους τονικοκλωνικούς σπασμούς<sup>41</sup>. Σε ακόμη μεγαλύτερες συγκεντρώσεις παρατηρείται γενικευμένη καταστολή, οπότε διακόπτονται οι σπασμοί, εμφανίζεται υπνηλία, απώλεια συνείδησης και τελικά κώμα και άπνοια. Οι σπασμοί από την τοξικότητα του ΚΝΣ είναι συνήθως αυτοπεριοριζόμενοι, όμως στην περίπτωση αυτή η διακοπή των σπασμών θα πρέπει να δημιουργεί επιφυλάξεις για την εμφάνιση σοβαρότερων επιπλοκών από τη γενικευμένη καταστολή του ΚΝΣ.

Η καρδιαγγειακή τοξικότητα αποτελεί και την πιο δυσοίωνη εμφάνιση τοξικότητας των ΤΑ. Χαρακτηρίζεται από την εμφάνιση υπότασης, βραδυκαρδίας, κοιλιακών αρρυθμιών και κυκλοφορικής κατέρρευσης. Επέρχεται από τη δράση των ΤΑ στους διαύλους νατρίου και δευτερευόντως στους διαύλους ασβεστίου και καλίου και την αναστολή της παραγωγής cAMP<sup>39</sup>. Η μπουπιβακαΐνη θεωρείται το πλέον καρδιοτοξικό ΤΑ και η συστηματική της τοξικότητα χαρακτηρίζεται από ιδιαίτερες δυσκολίες στην καρδιοπνευμονική αναζωογόνηση. Οι συνήθεις προσπάθειες αναζωογόνησης ίσως να μην επαρκούν σε αυτούς τους ασθενείς<sup>42</sup>. Η ισχυρή πρόσδεση της μπουπιβακαΐνης στους μυοκαρδιακούς διαύλους νατρίου συνοδεύεται και από βραδεία αποδέσμευσή της λόγω των λιπόφιλων ιδιοτήτων της<sup>39</sup>. Η μπουπιβακαΐνη είναι ένα ρακεμικό μείγμα, ενώ έχει δειχθεί ότι τα S-εναντιομερή των ΤΑ σχετίζονται με μικρότερη τοξικότητα, παρατεταμένη διάρκεια δράσης

και υψηλότερη δραστικότητα. Αυτό οδήγησε στην παραγωγή της ροπιβακαΐνης και της λεβο-μπουπιβακαΐνης, που αποτελούν S-εναντιομερή της μπουπιβακαΐνης.

**Πίνακας 1.** Φαρμακολογικές ιδιότητες κοινών τοπικών αναισθητικών παραγόντων. Ο λόγος δραστικότητας/τοξικότητας (Pot: Tox) θεωρείται ένα ασφαλές κριτήριο αξιολόγησης, με την αρτικαΐνη να κατέχει την υψηλότερη αναλογία, γεγονός που την καθιστά κλινικά αποτελεσματική καθώς και ασφαλή.

|             | Potency | Pot: Tox | LWPC | Onset | pKa | $t^{1/2}$<br>(min) | %PB  |
|-------------|---------|----------|------|-------|-----|--------------------|------|
| Bupivacaine | 8       | 2        | 27.5 | Slow  | 8.1 | 162                | 95.6 |
| Articaine   | 3       | 3.3      | 17   | Fast  | 7.8 | 20                 | 94   |
| Lignocaine  | 2       | 2        | 2.9  | Fast  | 7.9 | 96                 | 64.3 |
| Mepivacaine | 2       | 2.2      | 19.3 | Fast  | 7.8 | 114                | 78   |
| Prilocaine  | 2       | 2.7      | 0.9  | Fast  | 7.7 | 93                 | 55   |
| Ropivacaine | 4       | 2.25     | 2.9  | Mod   | 8.1 | 96                 | 94   |

Η πρόληψη βέβαια είναι προτιμότερη από τη θεραπεία και αν και από μόνο του κάποιο προληπτικό μέτρο δεν είναι επαρκές για να περιορίσει τον κίνδυνο εμφάνισης τοξικότητας από ΤΑ, η εφαρμογή τέτοιων μέτρων αυξάνει την ασφάλεια. Συγκεκριμένα για τη θέση έγχυσης, ιδιαίτερη μέριμνα θα πρέπει να λαμβάνεται ούτως ώστε να αποφεύγεται η ενδαγγειακή έγχυση, ενώ επίσης σημαντική είναι η γνώση των ιστών οι οποίοι είναι επιρρεπείς σε ταχεία πρόσληψη, όπως η κεφαλή και ο τράχηλος. Από την εισαγωγή των μέτρων πρόληψης της εσφαλμένης ενδαγγειακής έγχυσης που ξεκίνησε με τη δοκιμαστική δόση επινεφρίνης σε επισκληρίδιο από τους Moore και Batra το 1981<sup>43</sup>, η επίπτωση της τοξικότητας από ΤΑ έχει μειωθεί κατά 10 έως 100 φορές<sup>44</sup>. Οι ακόλουθες μέθοδοι, αν και χρήζουν περαιτέρω τεκμηρίωσης, δείχνουν να προάγουν την ασφάλεια.

- (i) Σταδιακή έγχυση διακεκομμένων δόσεων των 3-5 ml με παύση μεταξύ αυτών. Με τον τρόπο αυτό χορήγησης αυξάνονται οι πιθανότητες επιπλοκών από την παρακέντηση.

- (ii) Εφαρμογή αναρρόφησης πριν από κάθε έγχυση, αν και ψευδώς αρνητική στο 2% των περιπτώσεων<sup>45</sup>. Η χρήση βελόνης με πολλαπλά στόμια μπορεί να αυξήσει την ευαισθησία της μεθόδου.
- (iii) Πριν τη χορήγηση μεγάλου όγκου ΤΑ, προτιμάται η δοκιμαστική χορήγηση ενδαγγειακών δεικτών, όπως επινεφρίνης 10-15 mcg/ml στους ενήλικες και 0.5 mcg/kg στα παιδιά, με παρατήρηση ακολούθως για πιθανή απάντηση από το καρδιαγγειακό σύστημα. Συγκεκριμένα, αύξηση της καρδιακής συχνότητας κατά 10 bpm ή περισσότερο ή/και αύξηση της συστολικής αρτηριακής πίεσης κατά 15 mmHg ή περισσότερο έχουν ευαισθησία και θετική προγνωστική αξία της τάξης του 80%<sup>46</sup>.

Οι μέθοδοι αυτές είναι χρήσιμες για την αποφυγή ενδαγγειακής έγχυσης, όμως δεν παραβλέπεται και η πιθανότητα ταχείας ιστικής απορρόφησης από την περιοχή της έγχυσης. Είναι σημαντικό λοιπόν να μην γίνεται υπέρβαση της της μέγιστης ασφαλούς δόσης, όπως αυτή έχει καθοριστεί για τα διάφορα ΤΑ<sup>47</sup>. Η δυνατότητα εμφάνισης καρδιοτοξικής δράσης των κοινών τοπικών αναισθητικών μπορεί να εκφραστεί με τη μέγιστη ασφαλή δόση χορήγησης, όπως παρουσιάζεται στον Πίνακα 3.

**Πίνακας 3.** Μέγιστες ασφαλείς δόσεις των κοινών τοπικών αναισθητικών.

|                         | Maximum safe dose (mg/kg) |
|-------------------------|---------------------------|
| Bupivacaine             | 2.0                       |
| Levobupivacaine         | 2.5–3.0                   |
| Articaine               | 7.0                       |
| Lignocaine              | 4.0                       |
| <i>with epinephrine</i> | 7.0                       |
| Mepivacaine             | 7.0                       |
| Prilocaine              | 6.0                       |
| Ropivacaine             | 3.0-4.0                   |

Πάντως στη διενέργεια επεμβάσεων όπως η λιποαναρρόφηση, η σχετική απουσία αγγειακού δικτύου στο υποδόριο λίπος σε συνδυασμό με την πρόκληση αγγειοσύσπασης από τη συγχορήγηση επινεφρίνης, οδηγούν σε αργή απορρόφηση της λιδοκαΐνης, επιτρέποντας σε αυτές τις περιπτώσεις δόσεις έως 18 mg/kg να χορηγούνται με ασφάλεια. Η χρήση υπερηχογραφικής καθοδήγησης έχει επίσης περιγραφεί για την αύξηση της ασφάλειας της παρακέντησης μαλακών ιστών, επιτρέποντας την αποφυγή ενδαγγειακής έγχυσης και την καταστροφή γειτονικών δομών, καθώς και τη δυνατότητα χορήγησης μικρότερης δόσης ΤΑ. Εντούτοις, η συστηματική ανάλυση δεδομένων δεν ανέδειξε σημαντική διαφορά στην επίτευξη και τη διάρκεια της αναλγησίας, όταν αυτή πραγματοποιείται με υπερηχογραφική καθοδήγηση<sup>48</sup>.

Τα επίπεδα εντός ΤΑ στο αίμα μπορούν επίσης να αυξηθούν ως συνέπεια αυξημένης απορρόφησης ή μειωμένου μεταβολισμού τους. Διάφοροι παράγοντες του ασθενούς έχουν συσχετιστεί με την πρόκληση τέτοιας ανισορροπίας, όπως η ηλικία, η καρδιακή συνοσηρότητα, η οξέωση, η υποξία και η υπερκαπνία, καθώς και η αλληλεπίδραση με άλλα φάρμακα που μεταβολίζονται στο ήπαρ<sup>49</sup>.

Η βασική εφαρμογή της καρδιοπνευμονικής αναζωογόνησης δε θεωρείται ιδιαίτερα αποτελεσματική στην αντιμετώπιση της τοξικότητας από ΤΑ. Για το λόγο αυτό η χρήση του ενδοφλέβιου ΓΛ έχει συμπεριληφθεί στις τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες, παρά το γεγονός ότι η σύσταση στηρίζεται σε πειραματικά δεδομένα και αναφορές περιστατικών και όχι σε τυχαιοποιημένες μελέτες<sup>50</sup>.

## 5. ΑΝΑΦΟΡΕΣ ΑΠΟ ΤΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΓΑΛΑΚΤΩΜΑΤΟΣ ΛΙΠΙΔΙΩΝ ΣΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

Η βιβλιογραφία σχετικά με τη χρήση του ΓΛ στον άνθρωπο παραμένει σποραδική και περιορίζεται σε αναφορές περιστατικών. Το 2006, ο Rosenblatt και οι συνεργάτες του δημοσίευσαν την πρώτη περίπτωση επιτυχούς αναζωογόνησης με τη χρήση λιπιδίων σε τοξικότητα από ενδοφλέβια μπουπιβακαΐνη<sup>51</sup>. Ακολούθησαν αρκετές αναφορές στις οποίες το ΓΛ φέρεται να αναστρέφει τις καρδιαγγειακές και νευρολογικές επιπτώσεις διαφόρων φαρμακευτικών ουσιών. Από το Φεβρουάριο του 2014 έχουν δημοσιευτεί 103 περιπτώσεις θεραπείας με τη χρήση λιπιδίων<sup>52</sup>. Στο 15% περίπου αυτών η χορήγηση λιπιδίων περιγράφηκε ως ανεπιτυχής, ενώ σε μία αρνητική αναφορά η δοσολογία ήταν εξαιρετικά χαμηλή (περίπου 50 φορές μικρότερη) και θεωρείται δύσκολη η αξιολόγησή της<sup>53</sup>. Από την άλλη πλευρά, οι θετικές αναφορές θα πρέπει επίσης να αξιολογούνται με σκεπτικισμό λόγω της έλλειψης κλινικών τυχαιοποιημένων μελετών. Η χορήγηση λιπιδίων συνήθως είναι μία από τις τελευταίες παρεμβάσεις και οι προηγηθείσες θεραπείες ενδεχομένως να συμβάλλουν στην έκβαση. Στις ανωτέρω αναφορές είχε προηγηθεί η χορήγηση περίπου τριών φαρμακευτικών παραγόντων κατά μέσο όρο και η αναζωογόνηση πιθανώς να επωφελήθηκε από τη χορήγηση αυτή. Εντούτοις η χορήγηση λιπιδίων προς το τέλος των προσπαθειών αναζωογόνησης, τη φέρνει εγγύτερα προς την επιρροή της έκβασης.

Πίνακας 1. Ανταπόκριση της υπερδοσολογίας σε ξενοβιοτικά στην ενδοφλέβια χορήγηση λιπιδίων σε περιστατικά δημοσιευμένα από τον Ιανουάριο 2006 έως τον Φεβρουάριο 2014. Κατηγοριοποίηση ανάλογα με την τάξη και τη λιποφιλικότητα των φαρμακευτικών ουσιών. (Συντελεστής κατανομής οκτανόλης-νερού, LogP). Φαρμακευτικές ουσίες με συντελεστή LogP > 2 θεωρούνται λιποδιαλυτές.

| Φαρμακευτική ουσία                        | Log P | Θετική επίδραση | Μη εμφανής επίδραση |
|-------------------------------------------|-------|-----------------|---------------------|
| <b>Λιποδιαλυτές ουσίες (Log P &gt; 2)</b> |       |                 |                     |
| <b>Τοπικά αναισθητικά</b>                 |       |                 |                     |
| Μπουπιβακαΐνη                             | 3.9   | 21              |                     |
| Ροπιβακαΐνη                               | 2.89  | 9               | 2                   |
| Λιδοκαΐνη                                 | 2.26  | 9               | 1                   |
| Κοκαΐνη                                   | 2.3   | 2               | 1                   |
| Πριλοκαΐνη                                | 2.11  | 1               |                     |
| <b>Αντικαταθλιπτικά</b>                   |       |                 |                     |
| Αμιτριπτυλίνη                             | 5.04  | 9               | 2                   |
| Σιταλοπράμη                               | 3.63  | 8               |                     |
| Βουπροπιόνη                               | 2.61  | 5               | 1                   |
| Βενλαφαξίνη                               | 3.2   | 4               |                     |
| Δοξεπίνη                                  | 2.4   | 4               |                     |
| Δοσουλεπίνη                               | 2.8   | 3               |                     |
| Ιμιπραμίνη                                | 4.8   | 2               |                     |
| Εσιταλοπράμη                              | 3.58  | 2               |                     |
| Δεσβενλαφαξίνη                            | 2.6   | 1               |                     |
| <b>Αντιψυχωσικά</b>                       |       |                 |                     |
| Κουετιαπίνη                               | 3.54  | 7               | 2                   |
| Ολανζαπίνη                                | 3.2   | 3               |                     |
| Τραζοδόνη                                 | 2.52  | 1               |                     |
| Ακεπρομαξίνη                              | 2.34  | 1               |                     |
| <b>Καρδιαγγειακά</b>                      |       |                 |                     |
| Βεραπαμίλη                                | 2.31  | 10              | 2                   |
| Διλτιαζέμη                                | 2.7   | 7               | 1                   |
| Προπρανολόλη                              | 3.09  | 5               | 2                   |
| Αμλοδιπίνη                                | 3.17  | 4               | 2                   |
| Προπαφαινόνη                              | 4.24  | 2               |                     |
| Καρβεδιλόλη                               | 3.9   | 2               |                     |

|                                                |       |   |   |
|------------------------------------------------|-------|---|---|
| Φλεκαϊνίδη                                     | 3.78  | 2 |   |
| Δοξαζοσίνη                                     | 3.5   | 1 | 1 |
| Νεμπιβολόλη                                    | 4.04  | 1 |   |
| Ρομιφιδίνη                                     | 2.85  | 1 |   |
| Δετομιδίνη                                     | 2.48  | 1 |   |
| <b>Άλλα</b>                                    |       |   |   |
| Διφαινυδραμίνη                                 | 3.4   | 5 |   |
| Ζολπιδέμη                                      | 2.25  | 2 |   |
| Υδροξυχλωροκίνη                                | 3.87  | 1 | 2 |
| Βρωμοδιολόνη                                   | 6.13  | 1 |   |
| Κυκλοβενζαπρίνη                                | 4.81  | 1 |   |
| Υδροξυζίνη                                     | 4     | 1 |   |
| Ενδοσουλφάν                                    | 3.58  | 1 |   |
| Φαινυτοΐνη                                     | 2.47  | 1 |   |
| Μεπεριδίνη                                     | 2.45  | 1 |   |
| Καρβαμαζεπίνη                                  | 2.3   | 1 |   |
| Πεντοβαρβιτάλη                                 | 2.1   | 1 |   |
| Μεθαμφεταμίνη                                  | 2.07  | 1 |   |
| Χλωροκίνη                                      | 4.63  | 0 | 2 |
| 2C-E                                           | 3.43  | 1 |   |
| <b>Υδατοδιαλυτές ουσίες<br/>(Log P &lt; 2)</b> |       |   |   |
| <b>Τοπικά αναισθητικά</b>                      |       |   |   |
| Μεπιβακαΐνη                                    | 1.95  | 3 | 1 |
| <b>Καρδιαγγειακά</b>                           |       |   |   |
| Μετοπρολόλη                                    | 1.88  | 4 | 1 |
| Ατενολόλη                                      | 0.16  | 2 |   |
| Βισοπρολόλη                                    | 1.87  | 1 |   |
| Κλονιδίνη                                      | 1.61  | 1 |   |
| Λαβεταλόλη                                     | 1.24  | 1 |   |
| <b>Άλλα</b>                                    |       |   |   |
| Λαμοτριγίνη                                    | 1.6   | 5 | 1 |
| Μπακλοφένη                                     | -0.96 | 2 |   |
| Αμφεταμίνη                                     | 1.76  | 1 |   |
| Φαινοβαρβιτάλη                                 | 1.47  | 1 |   |
| Διμενυδρινάτη                                  | 1.1   | 1 |   |
| Ζοπικλόνη                                      | -0.34 | 1 |   |
| Μετφορμίνη                                     | -0.31 | 0 | 1 |
| <b>Άλλα</b>                                    |       |   |   |

|                           |    |   |   |
|---------------------------|----|---|---|
| Γλυφοσάτη                 | NA | 2 |   |
| Ακόνιτο                   | NA | 1 |   |
| Αμανίτης ο<br>παραπλήσιος | NA | 0 | 1 |

## 6. ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΔΡΑΣΗΣ

Η κατανόηση των μηχανισμών δράσης του ΓΛ θα μπορούσε να βελτιώσει την αντιμετώπιση της τοξικότητας από φαρμακευτικές ουσίες και πιθανώς να επεκτείνει τη χρήση του στην αναζωογόνηση σε άλλα κλινικά σενάρια. Τα τυπικά διαλύματα που χρησιμοποιούνται στην παρεντερική διατροφή είναι πολύπλοκα μείγματα από φυσικά προϊόντα και αυτή η πολυπλοκότητα ενδεχομένως εξηγεί το ευρύ φάσμα των επακόλουθων δράσεων. Ο μηχανισμός δέσμευσης λιποδιαλυτών ουσιών μέσω του φαινομένου της δεξαμενής λιπιδίων ήταν ο πρώτος που περιγράφηκε. Ακολούθησαν όμως και περιγραφές διαφορετικών μηχανισμών που επεξηγούν τη δράση του ΓΛ.

## 6.1 Φαινόμενο δεξαμενής λιπιδίων

Η ενδοφλέβια έγχυση του ΓΛ δεσμεύει επαρκώς την εκάστοτε τοξίνη, έτσι ώστε αυτή να αποδεσμευτεί από τους ιστούς, οδηγώντας με αυτό τον τρόπο σε αναστροφή της τοξικότητάς της. Έμμεση απόδειξη που υποστηρίζει αυτή τη θεωρία αποτελεί το γεγονός ότι τα λιπίδια μπορούν να αναστρέψουν την τοξικότητα και από το νευρικό και από το καρδιαγγειακό σύστημα, μολονότι ο εγκέφαλος δε χρησιμοποιεί λιπίδια ως πηγή ενέργειας σε σημαντικό βαθμό. Επιπλέον, η έγχυση λιπιδίων έχει αναφερθεί να αναστρέφει την τοξικότητα από διάφορες ουσίες που στερούνται κοινού μηχανισμού και θέσης δράσης, χημικής δομής και κλινικών επιδράσεων. Οι φαρμακευτικές ουσίες για τις οποίες υπάρχουν αναφορές περιλαμβάνουν ανταγωνιστές διαύλων ασβεστίου, β-αποκλειστές, τυπικά και άτυπα αντιψυχωσικά, τρικυκλικά και άλλα αντικαταθλιπτικά, τοπικά αναισθητικά και παρασιτοκτόνα, μεταξύ άλλων. Το μόνο χαρακτηριστικό που είναι κοινό για όλες αυτές τις φαρμακευτικές ουσίες είναι η υψηλή λιποδιαλυτότητα, όπως αυτή ορίζεται όταν ο συντελεστής logP (συντελεστής κατανομής οκτανόλης-νερού) είναι μεγαλύτερος από 2.

Η πρώτη αναφορά της ιδιότητας αυτής του ΓΛ έγινε από τον Weinberg και τους συνεργάτες του το 1998<sup>54</sup>. Περιέγραψαν τον περιορισμό της δοσο-εξαρτώμενης πρόκλησης ασυστολίας από μπουπιβακαΐνη σε αρουραίους με την ενδοφλέβια χορήγηση λιπιδίων. Η υπόθεση στηρίχθηκε στη μεγαλύτερη δόση μπουπιβακαΐνης χορηγούμενης ενδοφλεβίως που απαιτήθηκε για την πρόκληση ασυστολίας όταν προηγήθηκε ενδοφλέβια χορήγηση λιπιδίων έναντι της χορήγησης φυσιολογικού ορού σε ομάδα ελέγχου. Ο περιορισμός της καρδιοτοξικής δράσης της μπουπιβακαΐνης ήταν μάλιστα μεγαλύτερος όταν αυξανόταν η συγκέντρωση του χορηγούμενου γαλακτώματος λιπιδίων. Η δράση αυτού ως δεξαμενή λιποδιαλυτών ουσιών ήταν ο μηχανισμός που θεωρήθηκε ως ο πιθανότερος.

Ο μηχανισμός αυτός εξακολουθεί να κατέχει την πρωταρχική θέση στην αιτιολόγηση της δράσης του ΓΛ, αν και δεν είναι απόλυτα εξακριβωμένος. Η δεσμευτική ικανότητα του γαλακτώματος φαίνεται ότι αποτελεί το σημείο κλειδί. Ο Mazoit<sup>55</sup> και οι συνεργάτες του περιέγραψαν το 2009 ότι αυτή η δεσμευτική ικανότητα είναι μεγαλύτερη για γαλακτώματα που περιέχουν τριγλυκερίδια μακρών αλύσων έναντι μείγματος τριγλυκεριδίων μακρών και μέσου μεγέθους αλύσων. Επιπλέον περιέγραψαν τη σημαντική διατήρηση αυτής της

δράσης σε συνθήκες μείωσης του pH και της θερμοκρασίας. Πρόκειται για invitro μελέτη, που δύναται όμως να προσομοιάσει τις συνθήκες δράσης του γαλακτώματος σε κλινικές συνθήκες ανακοπής από την καρδιοτοξική δράση ΤΑ.

Συμπληρωματικά, ο Niiyaka και οι συνεργάτες του έδειξαν ότι η προηγηθείσα χορήγηση λιπιδίων σε χοίρους, προστατεύει από την εμφάνιση υπότασης έπειτα από χορήγηση αμιοδαρόνης. Επιπλέον, η φυγοκέντρηση του πλάσματος επιτρέποντας το διαχωρισμό του δεσμευμένου στα λιπίδια φαρμάκου, ανέδειξε ότι η αμιοδαρόνη ήταν εκλεκτικά διαμερισμένη στη νεοσχηματισμένη λιπώδη φάση. Άμεση απόδειξη που υποστηρίζει το μηχανισμό δεξαμενής λιπιδίων προέκυψε από την παρατήρηση ότι η συγκέντρωση της αμιοδαρόνης ήταν μικρότερη στην υδατική φάση που σχηματιζόταν έπειτα από χορήγηση φυσιολογικού ορού στη θέση των λιπιδίων<sup>56</sup>.

Παρομοίως, ο Weinberg και οι συνεργάτες του ανέλυσαν δείγματα αίματος που ελήφθησαν στο τέλος μίας πειραματικής σειράς σύγκρισης των λιπιδίων με τη βαζοπρεσίνη σε αρουραίους κατά την αναζωογόνησή τους από υπερδοσολογία μεμπουπιβακαΐνης. Το εύρημα ήταν ότι η συγκέντρωση της μπουπιβακαΐνης ήταν σημαντικά υψηλότερη στην υδατική φάση της ομάδας της βαζοπρεσίνης έναντι της ομάδας των λιπιδίων. Μεταξύ των αρουραίων που αντιμετωπίστηκαν με ΓΛ, ο λόγος της συγκέντρωσης μπουπιβακαΐνης στη λιπώδη έναντι της υδατικής φάσης έπειτα από φυγοκέντρηση ήταν 18,7. Επίσης, η περιεκτικότητα του μυοκαρδίου σε μπουπιβακαΐνη παρουσίασε ισχυρή θετική συσχέτιση με τη συγκέντρωση στην υδατική φάση και ισχυρή αρνητική συσχέτιση με το υπολογιζόμενο διπλό γινόμενο ή γινόμενο συχνότητας-πίεσης (RPP). Επομένως, η αντιμετώπιση με χορήγηση λιπιδίων είχε ως αποτέλεσμα χαμηλότερη συγκέντρωση μπουπιβακαΐνης στην υδατική φάση, χαμηλότερη περιεκτικότητα στο μυοκάρδιο και καλύτερη μυοκαρδιακή λειτουργία.

Ο Samuels και οι συνεργάτες του εκτίμησαν το μηχανισμό της δεξαμενής λιπιδίων μετρώντας την παραγωγή μεθαιμοσφαιρίνης στο αίμα από φάρμακα με διαφορετικού βαθμού λιποδιαλυτότητα<sup>57</sup>. Η προσθήκη ΓΛ μείωσε σημαντικά την παραγωγή μεθαιμοσφαιρίνης από τις περισσότερες λιποδιαλυτές φαρμακευτικές ουσίες, ενώ δεν επηρέασε την παραγωγή της από τις φαρμακευτικές ουσίες με μικρότερου βαθμού

λιποδιαλυτότητα. Το εύρημα αυτό θεωρείται ενδεικτικό του μηχανισμού δεξαμενής λιπιδίων.

Τέλος, ο French και οι συνεργάτες του εξέτασαν *in vitro* την ελάττωση της συγκέντρωσης στο πλάσμα 11 φαρμακευτικών ουσιών μετά από χορήγηση ΓΛ 2%. Η μελέτη αφορούσε ουσίες που είχαν προηγουμένως αναφερθεί σε περιπτώσεις επιτυχούς αναζωογόνησης με χορήγηση λιπιδίων. Τα αποτελέσματα ανέδειξαν συσχέτιση του συντελεστή κατανομής με τη μείωση της συγκέντρωσης του φαρμάκου και υποστηρίζουν επίσης το μηχανισμό της δεξαμενής λιπιδίων<sup>58</sup>.

Αντιθέτως, άλλες μελέτες δεν υποστηρίζουν ουσιαστική συνεισφορά του μηχανισμού αυτού στην αναζωογόνηση με τη χορήγηση λιπιδίων. Για παράδειγμα, ο Litonius και οι συνεργάτες του μέτρησαν τη συγκέντρωση της μπουπιβακαΐνης στο αίμα εθελοντών στους οποίους χορηγήθηκαν μικρές δόσεις μπουπιβακαΐνης και ακολούθως αντιμετωπίστηκαν με χορήγηση ή μη λιπιδίων. Δεν παρατηρήθηκε διαφορά στη συγκέντρωση της ελεύθερης μπουπιβακαΐνης (δηλαδή της μη δεσμευμένης από λιπίδια ή συνδεδεμένης με πρωτεΐνες του πλάσματος)<sup>59</sup>. Το εύρημα αυτό είναι ενδεικτικό της έλλειψης του μηχανισμού δεξαμενής λιπιδίων. Όμως η χορήγηση λιπιδίων βράχυνε το χρόνο μισής ζωής αποβολής της μπουπιβακαΐνης στο πλάσμα περισσότερο από 40%, δείχνοντας μία θετική επίδραση στην κατανομή της μπουπιβακαΐνης στους περιφερικούς ιστούς.

## 6.2 Εναλλακτικοί μηχανισμοί δράσης

Ενδιαφέρον παρουσιάζει το γεγονός ότι η δράση του ΓΛ που έχει παρατηρηθεί *in vivo* εμφανίζεται πιο σύντομα χρονικά από ότι θα μπορούσε να εξηγηθεί με τον μηχανισμό της δεξαμενής λιπιδίων. Η άμεση βελτίωση της μυοκαρδιακής συσταλτικότητας έχει λοιπόν αποδοθεί σε διαφορετικούς μηχανισμούς και συγκεκριμένα στην απευθείας δράση των λιπιδίων στην κυτταρική μεμβράνη και τα ενδοκυττάρια ενεργειακά μονοπάτια των μυοκαρδιακών κυττάρων.

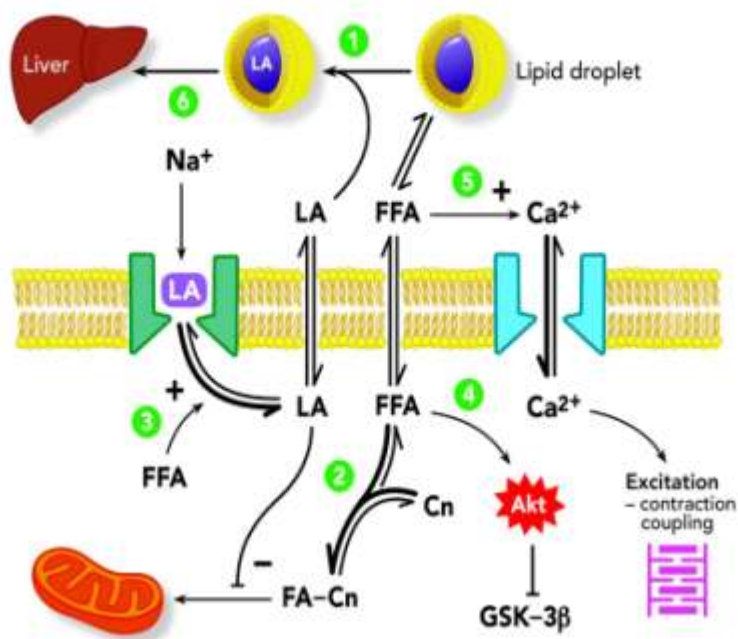
Τα λιπίδια αποτελούν την πρώτη επιλογής ενεργειακή πηγή για την καρδιά, υπό φυσιολογικές αερόβιες συνθήκες, και φαίνεται λογικό η παρέμβαση σε αυτή την ενεργειακή οδό να επηρεάζει άμεσα την καρδιακή λειτουργία<sup>60</sup>. Επομένως, μία πρώιμη θεωρία ήταν ότι μία μεγάλη φόρτιση λιπιδίων θα μπορούσε να αντισταθμίσει τη δυνητική αναστολή του μεταβολισμού των λιπαρών οξέων από τη μπουπιβακαΐνη. Υποστηρικτικές αποδείξεις της θεωρίας αυτής δημοσιεύτηκαν πρώτα από τον Sterh και τους συνεργάτες του, οι οποίοι έδειξαν ότι μικρές συγκεντρώσεις λιπιδίων στην καρδιά αρουραίων, μη ικανές να μειώσουν ουσιαστικά τα επίπεδα της μπουπιβακαΐνης, ήταν ικανές στο να αναστρέψουν την επαγόμενη από τη μπουπιβακαΐνη καρδιακή δυσλειτουργία<sup>61</sup>. Πιο πρόσφατα, ο Partownavid και οι συνεργάτες του επιβεβαίωσαν τη μεταβολική αυτή επίδραση, δείχνοντας ότι η αναστολή της οξειδωσης των λιπαρών οξέων προλαμβάνει την αναστροφή της καρδιακής τοξικότητας που επαγόταν από τη μπουπιβακαΐνη<sup>62</sup>. Η έγχυση λιπιδίων σχετιζόταν με επιπρόσθετη κυτταροπροστατευτική δράση μέσω καταστολής της μεταβολής της διαπερατότητας των μιτοχονδρίων, ένα κομβικό στάδιο στον προγραμματισμένο κυτταρικό θάνατο.

Τα λιπαρά οξέα μακράς αλύσου έχει δειχθεί ότι μπορούν να ενεργοποιήσουν άμεσα τους διαύλους ασβεστίου. Η πρόσδεσή τους γίνεται σε μία θέση δίπλα ή επάνω στον πρωτεϊνικό δίαυλο. Η ενεργοποίηση των διαύλων ασβεστίου φαίνεται πως οφείλεται στην ελεύθερη καρβοξυλική ομάδα και επίσης πως εξαρτάται από το μήκος της αλύσου. Αυξάνοντας τα τασεο-εξαρτώμενα ρεύματα ασβεστίου, τα λιπαρά οξέα μπορούν να αυξήσουν το ενδοκυττάριο ασβέστιο στα μυοκαρδιακά κύτταρα με επακόλουθη θετική ινότροπη και χρονότροπη δράση. Η περιγραφή της δράσης αυτής πραγματοποιήθηκε το 1991 από τον

HuangJ και τους συνεργάτες του. Παρατήρησαν ότι η συσσώρευση ελεύθερων λιπαρών οξέων που απελευθερώνονται από την κυτταρική μεμβράνη κατά τη μυοκαρδιακή ισχαιμία έχει σημαντική επίδραση στην αύξηση των ρευμάτων ασβεστίου και τις επακόλουθες επιπτώσεις από το φαινόμενο της υπερφόρτωσης των μυοκαρδιακών κυττάρων με ασβέστιο, δηλαδή τις εμφανιζόμενες αρρυθμίες, τον σπασμό των στεφανιαίων αγγείων και την κυτταροτοξικότητα.

Ο Mottram και οι συνεργάτες του έδειξαν σε διαφορετικούς ιστούς ότι τα λιπαρά οξέα μειώνουν την αναστολή των ρευμάτων των διαύλων νατρίου από τη μπουπιβακαΐνη<sup>63</sup>. Υπέθεσαν ότι η τροποποίηση των καρδιακών διαύλων νατρίου θα μπορούσε να συνεισφέρει στην αναστροφή της τοξικότητας από τη μπουπιβακαΐνη.

Σε μία πολύ διαφορετική προσέγγιση, ο Rahman και οι συνεργάτες του έδειξαν ότι η έγχυση λιπιδίων περιορίζει τη μυοκαρδιακή ισχαιμία μετά την επαναιμάτωση<sup>64</sup>. Διαπίστωσαν ότι η μεθισχαιμική χορήγηση λιπιδίων μειώνει τη διαπερατότητα των μιτοχονδρίων και την απόπτωση. Θεωρείται πλέον πολύ πιθανό ότι η ενεργοποίηση αυτών των κυτταροπροστατευτικών οδών συμβάλλει στο κλινικό επωφελές αποτέλεσμα που προκύπτει από τη χορήγηση λιπιδίων κατά την αναζωογόνηση και ότι πρόκειται για ένα φαινόμενο περισσότερο πολύπλοκο από ότι αρχικά είχε εκτιμηθεί. Μπορούμε λοιπόν να διαχωρίσουμε τα αποτελέσματα της έγχυσης λιπιδίων σε ενδοκυττάρια (δράση σε μεταβολικές οδούς), ενδαγγειακά (φαινόμενο δεξαμενής λιπιδίων) και διαμεμβρανικά (δράση σε διαύλους). Οι προτεινόμενοι μηχανισμοί παρουσιάζονται στην εικόνα που ακολουθεί (Εικόνα 4). Μελλοντικές επιστημονικές έρευνες ενδεχομένως να ταυτοποιήσουν και άλλες δράσεις των λιπιδίων και να καθορίσουν τη σχέση τους με την αναστροφή της τοξικότητας από την υπερδοσολογία διαφόρων ουσιών.



Εικόνα 4. Προτεινόμενοι μηχανισμοί δράσης του γαλακτώματος λιπιδίων. Ακολουθώντας της έγχυσης, το γαλάκτωμα αλιπιδίων υπάρχει στο αίμα με τη μορφή σταγονιδίων ελαίου ή φυσσαλίδων. (1) Σύλληψη του τοπικού αναισθητικού (φαινόμενο δεξαμενής). (2) Αύξηση της πρόσληψης λιπαρών οξέων από τα μιτοχόνδρια (μεταβολική δράση). (3) Παρεμβολή στην πρόσδεση των τοπικών αναισθητικών παραγόντων στους διαύλους νατρίου της κυτταρικής μεμβράνης (διαμεμβρανική δράση). (4) Ενεργοποίηση του καταρράκτη της πρωτεϊνικής κινάσης Akt που οδηγεί σε αναστολή της GSK-3β (κυτταροπροστατευτική δράση). (5) Προαγωγή της εισόδου ασβεστίου στα κύτταρα από τασεο-εξαρτώμενους αντίστοιχους μεμβρανικούς διαύλους (ιονότροπη δράση, μπορεί επίσης να επηρεάσει τη δυναμική του ασβεστίου στα μιτοχόνδρια). (6) Επιτάχυνση μετακίνησης (φαρμακοκινητική δράση).

Akt = μία πρωτεϊνική κινάση σερίνης/θρεονίνης σημαντική για την επιβίωση, τον πολλαπλασιασμό και τη μετανάστευση των κυττάρων, επίσης γνωστή ως πρωτεϊνική κινάση B,  $\text{Ca}^{2+}$  = ιόν ασβεστίου, Cn = καρνιτίνη, FFA = ελεύθερα λιπαρά οξέα, GSK-3β = κινάση της συνθάσης του γλυκογόνου (φωσφορυλιώνει και επομένως αναστέλλει τη συνθάση του γλυκογόνου, η αναστολή της GSK-3β εμπλέκεται στην πρόληψη της μυοκαρδιακής ισχαιμίας που παρατηρείται κατά τη βλάβη από την επαναιμάτωση), LA = τοπικό αναισθητικό,  $\text{Na}^+$  = ιόν νατρίου

## 7. ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΓΑΛΑΚΤΩΜΑΤΟΣ ΛΙΠΙΔΙΩΝ ΣΕ ΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑ ΑΠΟ ΟΥΣΙΕΣ ΑΛΛΕΣ ΤΩΝ ΤΟΠΙΚΩΝ ΑΝΑΙΣΘΗΤΙΚΩΝ

Η χορήγηση του ΓΛ δεν έχει περιοριστεί στην αντιμετώπιση της τοξικότητας από ΤΑ. Η αναφορά περιστατικών επιτυχούς αναζωογόνησης σε ανθρώπους, αύξησε το ενδιαφέρον για το δυνητικό όφελος σε καρδιακή ανακοπή προκαλούμενη από λιποδιαλυτές ουσίες που δεν ανήκουν στην κατηγορία των ΤΑ<sup>65,66</sup>. Ακολούθησαν βιβλιογραφικές ανασκοπήσεις που επικεντρώνονταν σε αυτή τη χρήση του ΓΛ<sup>67,68</sup>. Οι αναφορές πλέον περιλαμβάνουν ένα ευρύ φάσμα ουσιών, όπως β-αναστολείς, ανταγωνιστές διαύλων ασβεστίου, παρασιτοκτόνα, ζιζανιοκτόνα και μία πληθώρα ψυχοτρόπων παραγόντων. Οι φαρμακευτικές αυτές ουσίες μοιράζονται με τα ΤΑ παρόμοια χαρακτηριστικά λιποδιαλυτότητας. Πιθανώς, το ΓΛ επιφέρει το ίδιο φαινόμενο της δεξαμενής λιπιδίων, μειώνει την ποσότητα του ενεργού φαρμάκου στους διάφορους ιστούς και επομένως περιορίζει την τοξικότητά του<sup>69</sup>.

### 7.1 Ψυχοτρόπα φάρμακα

Ο Yoan και οι συνεργάτες του έδειξαν μειωμένη θνητότητα σε αρουραίους στους οποίους η κλομιπραμίνη χορηγήθηκε με ΓΛ ως μέσο συγκριτικά με τη χρήση φυσιολογικού ορού<sup>70</sup>. Οι Harvey και Cave μελέτησαν σε κόνικλους την επίδραση της χορήγησης λιπιδίων στην τοξικότητα της κλομιπραμίνης και βρήκαν ταχύτερη αποκατάσταση της αρτηριακής πίεσης συγκριτικά με τις ομάδες ελέγχου, στις οποίες χορηγήθηκε φυσιολογικός ορός ή διττανθρακικό νάτριο<sup>71</sup>. Αντιθέτως, δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές στις αιμοδυναμικές παραμέτρους και την επιβίωση στην περίπτωση μελέτης της τοξικότητας της αμιτριπτυλίνης σε αρουραίους<sup>72</sup>. Ενδεχομένως όμως αυτά τα ευρήματα να οφείλονταν σε μικρό μέγεθος του δείγματος.

Η πρώτη αναφορά επιτυχούς χρήσης του ΓΛ στον άνθρωπο, ως αντιδότου έναντι τοξικότητας από λιποδιαλυτή ουσία που δεν ανήκει στην κατηγορία των ΤΑ, πραγματοποιήθηκε από τον Sirianni και τους συνεργάτες του<sup>73</sup>. Περιέγραψαν την αναζωογόνηση μίας ασθενούς ηλικίας 17 ετών μετά από υπερδοσολογία βουπροπιόνης και λαμοτριγίνης, τα οποία είχαν συνταγογραφηθεί για την αντιμετώπιση κατάθλιψης και διπολικής διαταραχής. Δέκα ώρες μετά την προσέλευση, η ασθενής παρουσίασε

αιμοδυναμική κατέρρευση και ανακοπή με εμφάνιση κοιλιακής μαρμαρυγής και άσφυγμης ηλεκτρικής δραστηριότητας. Ακολούθησαν εβδομήντα λεπτά ανεπιτυχούς αναζωογόνησης με εφαρμογή των κατευθυντήριων οδηγιών, όταν αποφασίστηκε η χορήγηση ΓΛ 20% ως τελευταία προσπάθεια ανάκτησης αιμοδυναμικής σταθερότητας. Αναφέρεται πλήρης αποκατάσταση των ζωτικών σημείων εντός ενός λεπτού. Η ασθενής εξήλθε από το νοσοκομείο με ελάχιστα νευρολογικά ελλείμματα.

Ένα ακόμα περιστατικό επιτυχούς χορήγησης ΓΛ αφορά έναν άνδρα ασθενή 61 ετών, ο οποίος έλαβε σκόπιμα μεγάλες δόσεις κουετιαπίνης και σερτραλίνης, ένα φάρμακο με υψηλού βαθμού λιποδιαλυτότητα<sup>74</sup>. Αναφέρεται σημαντική βελτίωση του επιπέδου συνείδησης του ασθενούς εντός 15 λεπτών από τη χορήγηση του γαλακτώματος, καθώς και πλήρης αποκατάσταση των ζωτικών σημείων σταδιακά.

Στις σχετικές αναφορές περιλαμβάνεται και η αλοπεριδόλη, με τη χορήγηση του ΓΛ να ακολουθείται από επαναφορά του φλεβοκομβικού ρυθμού σε ασθενή με άσφυγμη πολύμορφη κοιλιακή ταχυκαρδία<sup>75</sup>.

## 7.2 Ανταγωνιστές διαύλων ασβεστίου

Η δηλητηρίαση από ανταγωνιστές διαύλων ασβεστίου είναι συχνή και δυνητικά απειλητική για τη ζωή. Σύμφωνα με το Αμερικανικό Κέντρο Δηλητηριάσεων, τα φάρμακα του καρδιαγγειακού συστήματος αποτελούν την τρίτη κατά σειρά κατηγορία με τον ταχύτερο ρυθμό αύξησης στην έκθεση<sup>76</sup>. Το Εθνικό Σύστημα για τα Δεδομένα των Δηλητηριάσεων αναφέρει ότι οι ανταγωνιστές διαύλων ασβεστίου είναι υπεύθυνοι για τουλάχιστον 11.764 εκθέσεις και 78 θανάτους το έτος 2011 στις ΗΠΑ<sup>76</sup>. Φαίνεται όμως πως αυτά τα δεδομένα υποεκτιμούν το πραγματικό μέγεθος των συγκεκριμένων δηλητηριάσεων. Μόλις στο 74% των περιπτώσεων ζητείται η συμβουλή του Κέντρου Δηλητηριάσεων σύμφωνα με τον St-Onge και τους συνεργάτες του, με δεδομένα που συλλέχθηκαν από τον Καναδά<sup>77</sup>.

Η αντιμετώπιση της δηλητηρίασης από ανταγωνιστές διαύλων ασβεστίου στηρίζεται σε χαμηλού βαθμού αποδεικτική ισχύ<sup>78</sup>. Το γλυκονικό ασβέστιο, η ινσουλίνη, τα ενδοφλέβια υγρά και οι αγγειοσυσπαστικές ουσίες αποτελούν τις προτεινόμενες προσεγγίσεις από τις Κατευθυντήριες Οδηγίες. Αντιθέτως, μελέτες για τις γαστρικές πλύσεις, την 4-

αμινοπυριδίνη, την ατροπίνη, τη γλυκαγόνη, την προσωρινή βηματοδότηση, τη λεβοσιμεντάνη και την πλασμαφαίρεση καταλήγουν σε αμφιλεγόμενα αποτελέσματα<sup>78</sup>.

Πολλές μελέτες σε ζωικά πρότυπα έχουν δείξει το όφελος του ΓΛ στην τοξικότητα από βεραπαμίλη<sup>79</sup>. Ο Tebbutt και οι συνεργάτες του έδειξαν το 2006 ότι η χρήση του ΓΛ σχεδόν διπλασιάζει τη μέση θανατηφόρο δόση (LD50) και περιορίζει τη βραδυκαρδία που παρατηρείται σε τοξικές δόσεις βεραπαμίλης σε αρουραίους<sup>79</sup>. Ο Bania και οι συνεργάτες του ακολούθως αξιολόγησαν τη χορήγηση του ΓΛ σε σύγκριση με τις καθιερωμένες πρακτικές αναζωογόνησης σε σκύλους, δείχνοντας υπεροχή του σε αιμοδυναμικές παραμέτρους που καταγράφονταν την πρώτη ώρα μετά την αναζωογόνηση<sup>80</sup>.

Η πρώτη επιτυχής χορήγηση ΓΛ στον άνθρωπο για τη θεραπεία υπερδοσολογίας ανταγωνιστή διαύλων ασβεστίου, συγκεκριμένα βεραπαμίλης, δημοσιεύτηκε από τον Young και τους συνεργάτες του<sup>81</sup>. Ο ασθενής παρουσίαζε καταπληξία ανθεκτική στη βασική αναζωογόνηση, με βελτίωση μετά τη χορήγηση του ΓΛ και πλήρη αποκατάσταση. Ακολούθησαν και άλλες αναφορές περιστατικών υπερδοσολογίας ανταγωνιστών ασβεστίου με παρόμοια αιμοδυναμική βελτίωση<sup>82,83</sup>.

### 7.3 β-αναστολείς

Σε μελέτες σε κονίκλους και αρουραίους, η χορήγηση ΓΛ περιόρισε την προκαλούμενη από προπρανολόλη διεύρυνση του QRS διαστήματος, καθώς και τη σχετιζόμενη βραδυκαρδία<sup>84,85</sup>. Αντιθέτως, σε παρόμοιο πείραμα σε κονίκλους με υπερδοσολογία ατενολόλης, δεν παρατηρήθηκαν στατιστικώς σημαντικές διαφορές στη μέση αρτηριακή πίεση<sup>86</sup>. Τα ευρήματα αυτά δημιουργούν αμφιβολίες για τη χρησιμότητα του ΓΛ στην τοξικότητα από β-αναστολείς. Ενδεχομένως όμως τα αντικρουόμενα αυτά αποτελέσματα μπορούν να εξηγηθούν από το γεγονός ότι η ατενολόλη δεν είναι εξίσου λιποδιαλυτή όσο άλλοι β-αναστολείς, όπως για παράδειγμα η προπρανολόλη.

Παρά τα χαμηλής αποδεικτικής ισχύς δεδομένα, οι τρέχουσες Ευρωπαϊκές Κατευθυντήριες Οδηγίες αναφέρουν το ΓΛ ως εναλλακτική επιλογή στην αντιμετώπιση της υπερδοσολογίας β-αναστολέα, στις περιπτώσεις όπου οι περισσότερες ενδεδειγμένες θεραπείες δεν είναι αποτελεσματικές.

#### 7.4 Άλλα φάρμακα

Το ΓΛ έχει χρησιμοποιηθεί ως νεότερη θεραπευτική προσέγγιση και σε άλλες περιπτώσεις τοξικότητας, όπως από παρασιτοκτόνα και ζιζανιοκτόνα. Η χρήση του ΓΛ σε έναν ασθενή με ανθεκτική υπόταση έπεται από έκθεση σε γλυφosatή, αποτελεί την πρώτη αναφορά της χρήσης ΓΛ σε ζιζανιοκτόνο<sup>87</sup>. Η υποστηρικτική αντιμετώπιση του ασθενούς με ενδοφλέβια υγρά και αγγειοσυσπαστικές ουσίες δεν ήταν αποτελεσματική, ενώ η χορήγηση λιπιδίων οδήγησε σε άμεση φυσιολογικοποίηση των αιμοδυναμικών παραμέτρων. Η έκθεση σε γλυφosatή συχνά έχει αναφερθεί ως ανθεκτική στη συμβατική αντιμετώπιση. Για το λόγο αυτό οι συγγραφείς της παραπάνω αναφοράς προτείνουν τη χορήγηση του ΓΛ στις περιπτώσεις εκείνες που παρατηρείται αιμοδυναμική αστάθεια μη αντιρροπούμενη.

## 8. ΑΣΦΑΛΕΙΑ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ ΓΑΛΑΚΤΩΜΑΤΟΣ ΛΙΠΙΔΙΩΝ

Έχουν αναφερθεί σοβαρές πνευμονικές επιπλοκές που ακολούθησαν τη χορήγηση μεγάλου όγκου ΓΛ υψηλής συγκεντρώσεως ως παρεντερική διατροφή, ειδικότερα σε νεογνά. Δεν υπάρχουν όμως αναφορές επιπλοκών παρόμοιας βαρύτητας από τη χρήση του γαλακτώματος για την αντιμετώπιση της τοξικότητας από φαρμακευτικές ουσίες. Έχουν σημειωθεί περιπτώσεις εμφάνισης συνδρόμου οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας (ARDS), είναι όμως δύσκολο να υπάρξει αιτιολογική συσχέτιση με την ενδοφλέβια χορήγηση των λιπιδίων, καθώς η συγκεκριμένη επιπλοκή εμφανίζεται συχνά σε ασθενείς βαρέως πάσχοντες<sup>88</sup>.

Σε μία αξιοσημείωτη περίπτωση δηλητηρίασης από αμλοδιπίνη, η λανθασμένη κατανόηση του θεραπευτικού πρωτοκόλλου οδήγησε σε εκσεσημασμένη χορήγηση 2 λίτρων ΓΛ συγκέντρωσης 20%, χωρίς όμως την εμφάνιση άμεσων καρδιοπνευμονικών επιπλοκών<sup>89</sup>. Τα ανεπιθύμητα αποτελέσματα της ενδοφλέβιας χορήγησης μεγάλων δόσεων λιπιδίων έχουν αξιολογηθεί σε πρόσφατες μελέτες ασφαλείας, με σκοπό τον προσδιορισμό της μέγιστης αποδεκτής δόσης. Ο Hiller και οι συνεργάτες του<sup>90</sup>, χρησιμοποιώντας τη μέθοδο «Dixon up-down», προσδιόρισαν για πρώτη φορά τη μέση θανατηφόρο δόση (LD50) του ΓΛ 20% σε αρουραίους. Καθόρισαν ως τελικό σημείο το θάνατο εντός 48 ωρών και υπολόγισαν τη μέγιστη πιθανότητα να επέλθει αυτό, εκτιμώντας τη μέση θανατηφόρο δόση στα επίπεδα των  $67 \pm 11$  ml/kg. Η LD50 δεν αποτελεί την ιδανικότερη μέτρηση για τον προσδιορισμό των υψηλότερων ασφαλών δόσεων μιας φαρμακευτικής ουσίας. Όμως στη συγκεκριμένη μελέτη είναι σημαντικά υψηλότερη από τη συνήθως χορηγούμενη δόση και το αποτέλεσμα αυτό υποστηρίζει τη συνιστώμενη δοσολογία από την Αμερικανική Εταιρεία Περιτομικής Αναισθησίας (ASRA), ενώ η μέση δόση που χορηγήθηκε στις πρώτες 12 αναφορές περιστατικών ήταν μόλις 3,7 ml/kg. Έτσι φαίνεται λογική η οριοθέτηση της ασφαλούς συνολικής δόσης σε περίπου 10-12 ml/kg σε 30 λεπτά. Στην ίδια μελέτη η ιστολογική ανάλυση μειζόνων οργάνων δεν ανέδειξε παθολογικά ευρήματα στο μυοκάρδιο, τον εγκέφαλο, το πάγκρεας και τους νεφρούς. Στους ιστούς όμως που ελήφθησαν από τους πνεύμονες και το ήπαρ, η μικροσκοπική ανάλυση ανέδειξε παθολογικά ευρήματα, αλλά μόνο μετά από χορήγηση υψηλών δόσεων λιπιδίων (μεγαλύτερων από 60ml/kg). Επιπλέον τα ευρήματα αυτά παρουσιάστηκαν κυρίως στους

ιστούς που ελήφθησαν τις πρώτες ώρες μετά τη χορήγηση, παρατήρηση που υποδηλώνει ίσως μία παροδική εμφάνιση πιθανών πνευμονικών και ηπατικών επιπλοκών.

Έχουν περιγραφεί επίσης περιπτώσεις υπεραμυλασαιμίας<sup>91,92</sup>, με πρώτη αναφορά αυτή του Marwick και των συνεργατών του, όπου παρά την απουσία συμπτωμάτων παγκρεατίτιδας, ετέθη η θεωρητική τουλάχιστον υπόθεση της πρόκλησης παγκρεατίτιδας από χορήγηση λιπιδίων. Έκτοτε υπάρχει μόνο μία αναφορά οξείας παγκρεατίτιδας, με συνοδό μάλιστα σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας, μετά από χορήγηση λιπιδίων για την αντιμετώπιση υπερδοσολογίας από τρικυκλικά αντικαταθληπτικά<sup>88</sup>.

Οι περισσότερες αναφορές πάντως σχετικά με ανεπιθύμητες δράσεις του ΓΛ αφορούν την εμφάνιση λιπαιμικού ορού, ένα εύρημα που θεωρείται αναμενόμενο μετά από ιατρογενή χορήγηση τριγλυκεριδίων. Η σημασία του ευρήματος αυτού έγκειται στο ότι η υψηλή συγκέντρωση των τριγλυκεριδίων ορού παρεμβαίνει σε εργαστηριακές αναλύσεις ρουτίνας. Η εκσεσημασμένη λιπαιμία εμποδίζει τον προσδιορισμό των ηλεκτρολυτών ορού, του αιματοκρίτη, των ηπατικών ενζύμων και τον έλεγχο της πηκτικότητας ακόμα και 39 ώρες μετά τη χορήγηση του σκευάσματος<sup>89,93</sup>. Από τον Punja και τους συνεργάτες του περιγράφηκε ψευδής αύξηση των επιπέδων ασπαρτικής αμινοτρανσφεράσης προκαλούμενη από τη χορήγηση λιπιδίων, φαινόμενο που οδήγησε μάλιστα στην πρώιμη διακοπή της χορήγησης ακετυλοκουστεΐνης<sup>94</sup>. Παρομοίως, η μέτρηση της χολερυθρίνης μπορεί να φέρει δυσκολίες, με μικρή όμως κλινική σημασία στην οξεία φάση.

Δεν έχει αποσαφηνιστεί η αλληλεπίδραση υψηλών δόσεων λιπιδίων με άλλες χορηγούμενες φαρμακευτικές ουσίες. Εντούτοις δεν παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες δράσεις σε μελέτες συγχορήγησης με διττανθρακικά, ατροπίνη ή ασβέστιο<sup>71,80</sup>. Πρόσφατες όμως μελέτες έχουν επισημάνει την πιθανή επιζήμια δράση βασικών φαρμακευτικών θεραπειών κατά την καρδιοπνευμονική αναζωογόνηση, όταν αυτές χορηγούνται επιπρόσθετα με τη χορήγηση λιπιδίων<sup>95</sup>. Μελέτες από τον Weinberg και τους συνεργάτες του σε αρουραίους, όπου μπουπιβακαΐνη σε υψηλή δόση προκαλούσε ασυστολία, έδειξαν ότι τα λιπίδια υπερέχουν της επινεφρίνης<sup>96</sup>, της βαζοπρεσίνης<sup>97</sup> ή του συνδυασμού αυτών στις αιμοδυναμικές παραμέτρους στα 10 λεπτά. Θεώρησαν ότι η σοβαρή αγγειοσύσπαση και τα αυξημένα επίπεδα γαλακτικού οξέος που προκαλεί η χορήγηση επινεφρίνης

πιθανώς επιδεινώνει την τοξικότητα από ΤΑ. Μία μελέτη που ακολούθησε από τον Hiller ενισχύει αυτή την άποψη<sup>95</sup>. Ανέδειξαν ότι η χορήγηση επινεφρίνης επιπρόσθετα στη χορήγηση λιπιδίων σε δόσεις μεγαλύτερες από 10 mcg/kg αυξάνουν τη συγκέντρωση του γαλακτικού οξέος, επιδεινώνουν την οξέωση και έχουν ως αποτέλεσμα χειρότερη αποκατάσταση στα 15 λεπτά συγκριτικά με αρουραίους που έλαβαν μόνο ΓΛ. Τα ευρήματα αυτά οδήγησαν στις κατευθυντήριες οδηγίες του 2010 από την ASRA, στις οποίες συστήνεται η χρήση χαμηλής δόσης επινεφρίνης και η πλήρης αποφυγή της βαζοπρεσίνης στην τοξικότητα από ΤΑ.

Η έλλειψη καταγεγραμμένων επιπλοκών από τη χορήγηση του ΓΛ σε μελέτες και αναφορές περιστατικών ενθαρρύνει τη χρήση του. Από την άλλη πλευρά, το μικρό μέγεθος του δείγματος δε θα πρέπει να θεωρηθεί επαρκές για τη γενίκευση της ασφάλειας του ΓΛ σχετικά με σπάνιες ή μακροπρόθεσμες ανεπιθύμητες δράσεις. Για το σκοπό αυτό δημιουργήθηκαν ιστοσελίδες καταχώρησης των δεδομένων από τη χρήση του σκευάσματος (<http://www.lipidregistry.org> και <http://www.lipidrescue.org>). Η αναδρομική και προοπτική ανάλυση των δεδομένων αυτών θα βοηθήσει σημαντικά στην καλύτερη εκτίμηση της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας του ΓΛ.

## 9. ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΑΝΟΧΗΣ ΣΤΑ ΓΑΛΑΚΤΩΜΑΤΑ ΛΙΠΙΔΙΩΝ

Ο Hansen και οι συνεργάτες του περιέγραψαν την ανάπτυξη ανοχής στη δράση γαλακτωμάτων από έλαιο σόγιας συγκεντρώνοντας αναφορές περιστατικών από 63 κέντρα<sup>98</sup>. Η παρατήρηση αυτή δίνει έμφαση στη διατήρηση ενός ρυθμού έγχυσης του διαλύματος εντός των συνιστώμενων ορίων. Το φαινόμενο αυτό πάντως δεν έχει ιδιαίτερη σημασία στη χρήση του διαλύματος ως αντίδοτο στην υπερδοσολογία φαρμακευτικών ουσιών, αλλά μόνο στις υπόλοιπες συστηματικές του χρήσεις.

## 10.ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΙΣ ΤΡΕΧΟΥΣΕΣ ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ

Ο προτεινόμενος από τις ευρωπαϊκές κατευθυντήριες οδηγίες τρόπος χορήγησης του ΓΛ περιλαμβάνει αρχικά μία ενδοφλέβια bolus έγχυση διαλύματος 20% σε δόση 1.5 mL ανά kg σωματικού βάρους του ασθενούς σε χρονικό διάστημα ενός λεπτού. Ακολουθώντας το διάλυμα χορηγείται σε συνεχή έγχυση με ρυθμό  $15\text{mLkg}^{-1}\text{h}^{-1}$ . Δύναται η επανάληψη της ενδοφλέβιας bolus έγχυσης δύο επιπλέον φορές μετά από χρονικό διάστημα 5 λεπτών, ενώ συστήνεται η συνέχιση της χορήγησης έως τη σταθεροποίηση του ασθενούς ή έως τη μέγιστη αθροιστική δόση των  $12\text{ mLkg}^{-1}$ . Τα φάρμακα που χορηγούνται στην καρδιακή ανακοπή (πχ αδρεναλίνη) θα πρέπει να δίδονται σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες του ALS. Η οδηγία αφορά κυρίως την τοξικότητα από ΤΑ, ενώ αναφορά γίνεται και στην τοξικότητα από β-αναστολείς<sup>50</sup>. Οι αντίστοιχες αμερικάνικες οδηγίες επεκτείνουν τη σύσταση και στις περιπτώσεις τοξικότητας από άλλους φαρμακευτικούς παράγοντες, όταν η βασική καρδιοπνευμονική αναζωογόνηση δεν είναι αποτελεσματική<sup>99</sup>. Η ASRA έχει δημοσιεύσει ένα πιο λεπτομερές συμβουλευτικό πρακτικό για την τοξικότητα από ΤΑ. Η χρήση μειωμένων δόσεων αδρεναλίνης, μικρότερων από  $1\text{ μg/kg}$  τονίζεται και αποτελεί τη βασική διαφορά από τα άλλα κλινικά σενάρια καρδιακής ανακοπής<sup>100</sup>.

## 11.ΑΜΦΙΛΕΓΟΜΕΝΑ ΖΗΤΗΜΑΤΑ

Οι μελέτες σε ζωικά πρότυπα και οι αναφορές περιστατικών αναδεικνύουν υποσχόμενα αποτελέσματα, εντούτοις πολλά ερωτήματα χρήζουν απαντήσεων. Λίγες είναι οι μελέτες σε ζώα που έχουν συγκρίνει τη συμβατική αναζωογόνηση με τη χορήγηση λιπιδίων σε τοξικότητα από ουσίες που δεν ανήκουν στα ΤΑ και μελλοντικές μελέτες χρειάζονται για την καλύτερη τεκμηρίωση της αποτελεσματικότητας του γαλακτώματος.

Στις περιπτώσεις στις οποίες εμφανίζονται συμπτώματα και σημεία από το καρδιαγγειακό ή το νευρικό σύστημα έπειτα από χορήγηση ΤΑ, η γνώση του υπεύθυνου αιτιολογικού παράγοντα επιτρέπει τη χορήγηση του ΓΛ ως ένα αποδεδειγμένα αποτελεσματικό αντίδοτο. Όμως στις περιπτώσεις που ασθενείς παρουσιάζονται στο τμήμα επειγόντων περιστατικών με αντίστοιχα συμπτώματα τότε επίσης είναι πιθανή η τοξικότητα από κάποια ουσία. Θα μπορούσε να χορηγείται το ΓΛ σε περιπτώσεις που ο αιτιολογικός παράγοντας της τοξικότητας δεν είναι γνωστός; Επίσης εάν η ύποπτη ουσία δεν είναι λιποδιαλυτή;

## 12.ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Mirtallo JM, Dasta JF, Kleinschmidt KC, Varon J. State of the Art Review: Intravenous Fat Emulsions: Current Applications, Safety Profile, and Clinical Implications. *Ann Pharmacother* 2010;44:688-700.
2. Jensen GL, Mascioli EA, Seidner DL, et al. Parenteral infusion of long- and medium-chain triglycerides and reticuloendothelial system function in man. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1990;14:467-71.
3. Thompson B, Robinson LA. Infection control of parenteral nutrition solutions. *Nutr Clin Pract* 1991;6:49-54.
4. Rubin M, Moser A, Vaserberg N, et al. Structured triacylglycerol emulsion, containing both medium- and long-chain fatty acids, in long-term home parenteral nutrition: a double-blind randomized cross-over study. *Nutrition* 2000;16:95-100.
5. Driscoll DF. Stability and compatibility assessment techniques for total parenteral nutrition admixtures: setting the bar according to pharmacopeial standards. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2005;3:44-48.
6. Collins-Gold L, Feichtinger N, Warnheim T. Are lipid emulsions the drug delivery solution? *Modern Drug Discovery* 2000;3:44-6,48.
7. A.S.P.E.N. Board of Directors and Standards Committee. Definition of terms, style, and conventions used in A.S.P.E.N. guidelines and standards. *Nutr Clin Pract* 2005;20:281-5.
8. Discroll DF. Lipid injectable emulsions: 2006. *Nutr Clin Pract* 2006;21:381-6.
9. Carpentier YA, Thonnart N. Parameters for evaluation of lipid. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1987;11(suppl):104S-8S.
10. Lutz O, Meraihi Z, Mura JL, Frey A, Riess GH, Bach AC. Fat emulsion particle size: influence on the clearance rate and the tissue lipolytic activity. *Am J Clin Nutr* 1989;50:1370-81.
11. Carlson LA, Rössner S. A methodological study of an intravenous fat tolerance test with Intralipid R emulsion. *Scand J Clin Lab Invest* 1972;29:271-80.
12. National Advisory Group on Standards and Practice Guidelines for Parenteral Nutrition. Safe practices for parenteral nutrition formulations. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1998;22:49-66.

13. Veerebague MP, Blackburn GL, Mascioli EA. Alternative lipids. In: Torosian MH, ed. Nutrition for the hospitalized patient: basic science and principles of practice. New York, NY:Marcel Dekker Inc., 1995:119-34.
14. Mirtallo JM. Nutrient metabolism and regulation. In: Di Piro JT, Talbert RL, Yee GL, Matzke GR, Wells BG, Posey LM, eds. Pharmacotherapy: a pathophysiologic approach. 3<sup>rd</sup> ed. Stamford, CT: Appleton & Lange, 1997:2711-33.
15. Davis SS. The stability of fat emulsions for intravenous administration. In: Johnston IDA, ed. Advances in clinical nutrition. Proceedings of the 2<sup>nd</sup> International Symposium held in Bermuda, May 16-20, 1982. Lancaster, England: MTP Press, 1983:213-39.
16. Hardy G, Cotter R, Dawe R. The stability and comparative clearance of TPN mixtures with lipid. In: Johnston IDA, ed. Advances in clinical nutrition. Proceedings of the 2<sup>nd</sup> International Symposium held in Bermuda, May 16-20, 1982. Lancaster, England: MTP Press, 1983:241-60.
17. Jeppsson RI, Sjoberg B. Compatibility of parenteral nutrition solutions when mixed in a plastic bag. Clin Nutr 1984;2:149-58.
18. Leveen HH, Giordano P, Johnson A. Flocculation of intravenous fat emulsions. Am J Clin Nutr 1965;16:129-34.
19. Frank JT. Intralipid compatibility study. Drug Intell Clin Pharm 1973;7:351-2.
20. Driscoll DF, Bhargava HN, Babayan VK, Bistran BR. Physicochemical stability of total nutrient admixtures. Am J Health Syst Pharm 1995;52:623-34.
21. Mirtallo J, Canada T, Johnson D, et al.; Task Force for the Revision of Safe Practices for Parenteral Nutrition. Safe practices for parenteral nutrition. JPEN J Parenter Enteral Nutr 2004;28(suppl):S39-70.
22. Hise ME, Brown JC. Lipids. In: Gottschlich MM, ed. The A.S.P.E.N. nutrition support core curriculum. Silver Spring, MD: American Society for Parenteral and Enteral Nutrition, 2007:48-70.
23. Rane SS, Anderson BD. What determines drug solubility in lipid vehicles: is it predictable? Adv Drug Delivery Rev 2008;60:638-56.
24. Gursoy RN, Benita S. Self-emulsifying drug delivery systems (SEDDS) for improved oral delivery of lipophilic drugs. Biomed Pharmacother 2004;58:173-82.
25. Stevens J, Mims P, Coles N. Lipid emulsions as drug delivery systems. Business Briefing: Pharmatech 2003:1-4.

26. Caillot D, Reny G, Solary E, et al. A controlled trial of the tolerance of amphotericin B infused in dextrose or in Intralipid in patients with haematological malignancies. *J Antimicrob Chemother* 1994;33:603-13.
27. Moreau P, Milpied N, Fayette N, Ramée JF, Harousseau JL. Reduced renal toxicity and improved clinical tolerance of amphotericin B mixed with Intralipid compared with conventional amphotericin B in neutropenic patients. *J Antimicrob Chemother* 1992;30:535-41.
28. Ades A, Carvalho JP, Graziani SR, et al. Uptake of a cholesterol-rich emulsion by neoplastic ovarian tissues. *Gynecol Oncol* 2001;82:84-7.
29. Maranhao RC, Garicochea B, Silva ES, et al. Plasma kinetics and biodistribution of a lipid emulsion resembling low-density lipoprotein in patients with acute leukemia. *Cancer Res* 1994;54:4660-6.
30. Package insert. Diprivan (propofol). Schaumburg, IL: APP Pharmaceuticals, LLC; February 2007.
31. Package insert. Clevidipine (clevidipine butyrate). Parsippany, NJ: The Medicines Company, August 1, 2008.
32. H. Ws, "Practical comments on the use and abuse of cocaine; suggested by its invariably successful employment in more than a thousand minor surgical operations," *New York Medical Journal*, vol. 42, pp. 294-295, 1885.
33. J. M. Ritche, B. Ritchie, and P. Greengard, "The active structure of local anesthetics", *Journal of Pharmacology and experimental Therapeutics*, vol.150, no. 1, pp.152-159, 1965.
34. H. Tsuchia, T. Ueno, M. Mimozogami, and K. Takakura, "Local anesthetics structure dependently interact with anionic phospholipid membranes to modify the fluidity", *Chemico- Biological Interactions*, vol. 183, no. 1, pp.19-24, 2010.
35. H. Tsuchia, T. Ueno, M. Mimozogami, "Stereostructure based differences in the interactions of cardiotoxic local anesthetics with cholesterol- containing biomimetic membranes", *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, vol. 19, no. 11, pp.3410-3415, 2011.
36. Lidocaine hydrochloride. In: McEvoy GK, editor. *AHFS drug information* 2007. Bethesda, MD: American Society of Health-System Pharmacists, Inc.; 2007. p. 1599-1602.
37. Faccenda KA, Finucane BT. Complications of regional anaesthesia: incidence and prevention. *Drug Safety* 2001; 24(6):413-442.

38. Heavner JE. Local anaesthetics. *Curr Opin Anaesthesiol* 2007;20:336-342.
39. Cox B, Durieux ME, Marcus MAE. Toxicity of local anaesthetics. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2003;17(1):111-136.
40. Mather LE, Copeland SE, Ladd LA. Acute toxicity of local anaesthetics: underlying pharmacokinetic and pharmacodynamic concepts. *Reg Anesth Pain Med* 2005;30:553-566.
41. Weinberg G. Lipid rescue resuscitation from local anaesthetic cardiac toxicity. *Toxicol Rev* 2006;25(3):139-145.
42. Weinberg GL, Massad MG. Metabolic modulation for cardiac protection. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2007;5(2):135-138.
43. D.C. Moore and M.S. Batra, "The components of an effective test dose prior to epidural block", *Anesthesiology*, vol. 55, no. 6, pp. 693-696, 1981.
44. M.F. Mulroy and M.R. Hejtmanek, "Prevention of local anesthetic systemic toxicity", *Regional Anesthesia and Pain Medicine*, vol. 35, no. 2, pp. 177-180, 2010.
45. Pan PH, Bogard TD, Owen MD. Incidence and characteristics of failures in obstetric neuraxial analgesia and anesthesia: a retrospective analysis of 19,259 deliveries. *Int J Obster Anesth.* 2004;13:227-233.
46. Guay J. The epidural test dose: a review. *Anesth Analg.* 2006;102:921-929.
47. P.H. Rosenberg, B.T. Veering, and W.F. Urme y, "Maximum recommended doses of local anesthetics: a multifactorial concept", *Regional Anesthesia and Pain Medicine*, vol. 29, no. 6, pp. 564-575, 2004.
48. K.J. Walker, K. McGrattan, K. Aas-Eng, and A.F. Smith, "Ultrasound guidance for peripheral nerve blockade", *Cochrane Database of Systematic Reviews*, no. 4, p. CD006459, 2009.
49. Ciechanowicz S, Patil V. Lipid emulsion for local anesthetic sys- temic toxicity. *Anesthesiol Res Pract* 2012; 2012: 131784.
50. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2015 Section 4. Cardiac arrest in special circumstances.
51. Rosenblatt MA, Abel M, Fischer GW, Itzkovich CJ, Eisenkraft JB. Successful use of a 20% lipid emulsion to resuscitate a patient after a presumed bupivacaine-related cardiac arrest. *Anesthesiology* 2006;105:217-8.
52. Cao D, Heard K, Foran M, Koyfman A. Intravenous lipid emulsion in the emergency department: a systematic review of recent literature. *J Emery Med.* 2015; 48(3):387-97.

53. Lung DD, Wu AH, Gerona RR. Cardiotoxicity in a citalopram and olanzapine overdose. *Emerg Med* 2013;45:554-8.
54. Weinberg GL, VadeBoncouer T, Ramaraju GA, Garcia-Amaro MF, Cwik MJ. Pretreatment or resuscitation with a lipid infusion shifts the dose-response to bupivacaine-induced asystole in rats. *Anesthesiology*. 1998;88:1071–5.
55. Mazoit JX, Le Guen R, Beloeil H, Benhamou D. Binding of long-lasting local anesthetics to lipid emulsions. *Anesthesiology*. 2009;110:380–6.
56. Niiya T, Litonius E, Petaya L, Neuvonen PJ, Rosenberg PH: Intravenous lipid emulsion sequesters amiodarone in plasma and eliminates its hypotensive action in pigs. *Ann Emerg Med* 2010; 56:402-8.e2.
57. Samuels TL, Willers JW, Uncles DR, Monteiro R, Halloran C, Dai H: In vitro suppression of drug-induced methaemoglobin formation by Intralipid in whole human blood: Observations relevant to the ‘lipid sink theory.’ *Anaesthesia* 2012;67:23-32.
58. French D, Smollin C, Ruan W, Wong A, Drasner K, Wu AH: Partition constant and volume of distribution as predictors of clinical efficacy of lipid rescue for toxicological emergencies. *Clinical toxicology* 2011; 49:801-9.
59. Litonius E, Tarkkila P, Neuvonen PJ, Rosenberg PH: Effect of intravenous lipid emulsion on bupivacaine plasma concentration in humans. *Anaesthesia* 2012; 67:600-5.
60. Berthiaume JM, Bray MS, McElflesh TA, Chen X, Azam S, Young ME et al. The myocardial contractile response to physiological stress improves with high saturated fat feeding in heart failure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2010; 299: H410-H421.
61. Sterh SN, Ziegeler JC, Pexa A, Oertel R, Deussen A, Koch T, Hubler M. The effects of lipid infusion on myocardial function and bioenergetics in l-bupivacaine toxicity in the isolated rat heart. *Anesth Analg*. 2007;104:186–92.
62. Partownavid P, Umar S, Li J, Rahman S, Eghbali M: Fatty acid oxidation and calcium homeostasis are involved in the rescue of bupivacaine induced cardiotoxicity by lipid emulsion in rats. *Crit Care Med* 2012; in press.
63. Mottram AR, Valdivia CR, Makielski JC: Fatty acids antagonize bupivacaine-induced I(Na) blockade. *Clinical toxicology* 2011; 49:729-33.
64. Rahman S, Li J, Bopassa JC, Umar S, Iorga A, Partownavid P, Eghbali M: Phosphorylation of GSK-3 $\beta$  mediates intralipid-induced cardioprotection against ischemia/reperfusion injury. *ANESTHESIOLOGY* 2011; 115:242-53.

65. Brent J: Poisoned patients are different-sometimes fat is a good thing. *Crit Care Med* 2009, 37:1157-1158.
66. Picard J, Harrop-Griffiths W: Lipid emulsion to treat drug overdose: past, present and future. *Anaesthesia* 2009, 64:119-121.
67. Jamaty C, Bailey B, Larocque A, Notebaert E, Sanogo K, Chauny JM: Lipid emulsions in the treatment of acute poisoning: a systematic review if human and animal studies. *Clin Toxicol (Phila)* 2010, 48:1-27.
68. Cave G, Harvey M: Intravenous lipid emulsion as antidote beyond local anesthetic toxicity: a systematic review. *Acad Emerg Med* 2009, 16:815-824.
69. Leskiw U, Weinberg GL: Lipid resuscitation for local anesthetic toxicity: is it really lifesaving? *Curr Opin Anaesthesiol* 2009, 22:667-671.
70. Yoav G, Odelia G, Shaltiel C: A lipid emulsion reduces mortality from clomipramine overdose in rats. *Vet Hum Toxicol* 2002, 44:30.
71. Harvey M, Cave G: Intralipid outperforms sodium bicarbonate in a rabbit model of clomipramine toxicity. *Ann Emerg Med* 2007, 49:178-185, 185 e171-174.
72. Bania T, Chu J: Hemodynamic effect of intralipid in amitriptyline toxicity. *Acad Emerg Med* 2006, 13.
73. Sirianni AJ, Osterhoudt KC, Calello DP, Muller AA, Waterhouse MR, Goodkin MB, Weinberg GL, Henretig FM: Use of lipid emulsion in the resuscitation of a patient with prolonged cardiovascular collapse after overdose of bupropion and lamotrigine. *Ann Emerg Med* 2008, 51:412-415.
74. Finn SD, Uncles DR, Willers J, Sable N: Early treatment of a quetiapine and sertraline overdose with Intralipid. *Anaesthesia* 2009, 64:191-194.
75. Weinberg GL, Di Gregorio G, Hiller D, Hewett A, Sirianni A: Reversal of haloperidol-induced cardiac arrest by using lipid emulsion. *Ann Intern Med* 2009, 150:737-738.
76. Bronstein AC, Spyker DA, Cantilena LR Jr, Green JL, Rumack BH, Dart RC. 2011 Annual report of the American Association of Poison Control Centers' National Poison Data System (NPDS): 29<sup>th</sup> annual report. *Clin Toxicol* 2012; 50:911-1164.
77. St-Onge M, Archambault P, LeSage N, Guimont C, Poitras J, Blais R. Adherence to calcium channel blocker poisoning treatment recommendations in two Canadian cities. *Clin Toxicol* 2012; 50:424-430.
78. St-Onge M, Dube PA, Gosselin S, et al. Treatment for calcium channel blocker poisoning: a systematic review. *Clin Toxicol (Phila)* 2014;52:926-44.

79. Tebbutt S, Harvey M, Nicholson T, Cave G: Intralipid prolongs survival in a rat model of verapamil toxicity. *Acad Emerg Med* 2006, 13:134-139.
80. Bania TC, Chu J, Perez E, Su M, Hahn IH: Hemodynamic effects of intravenous fat emulsion in an animal model of severe verapamil toxicity resuscitated with atropine, calcium and saline. *Acad Emerg Med* 2007, 14:105-111.
81. Young AC, Velez LI, Kleinschmidt KC: Intravenous fat emulsion therapy for intentional sustained-release verapamil overdose. *Resuscitation* 2009, 80:591-593.
82. Chu J, Medlej K, Bania T, Perez E, Mouravev R: The effect of intravenous fat emulsions in nifedipine toxicity. *Acad Emerg Med* 2009, 16:S226.
83. Lipid Rescue. 2010 [<http://www.lipidrescue.org>].
84. Cave G, Harvey M, Castle C: The role of fat emulsion therapy in a rodent model of propranolol toxicity: A preliminary study. *J of Medical Toxicology* 2006, 2:4-7.
85. Harvey MG, Cave GR: Intralipid infusion ameliorates propranolol-induced hypotension in rabbits. *J Med Toxicol* 2008, 4:71-76.
86. Cave G, Harvey M: Lipid emulsion may augment early blood pressure recovery in a rabbit model of atenolol toxicity. *J Med Toxicol* 2009, 5:50-51.
87. Han SK, Jeong J, Yeom S, Ryu J, Park S: Use of lipid emulsion in a patient with refractory hypotension caused by glyphosate-surfactant herbicide. *Clin Toxicol (Phila)* 2010, 48(6):566-568.
88. Levine M, Skolnik AB, Ruha AM, Bosak A, Menke N, Pizon AF. Complications following antidotal use of intravenous lipid emulsion therapy. *J Med Toxicol* 2014;10:10-4.
89. West PL, McKeown NJ, Hendrickson RG. Iatrogenic lipid emulsion overdose in a case of amlodipine poisoning. *Clin Toxicol (Phila)* 2010;48:393–6.
90. Hiller DB, Di Grigorio G, Kelly K, Ripper R, Edelman L, Boumendjel R, Drasner K, Weinberg GL: Safety of high volume lipid emulsion infusion: A first approximation of LD50 in rats. *Reg Anesth Pain Med* 2010; 35:140-4.
91. Jakkala-Saibaba R, Morgan PG, Morton GL,. Treatment of cocaine overdose with lipid emulsion. *Anaesthesia* 2011;66:1168-70.
92. Marwick PC, Levin AI, Coetzee AR. Recurrence of cardiotoxicity after lipid rescue from bupivacaine-induced cardiac arrest. *Anesth Analg* 2009;108:1344-6.
93. Watt P, Malik D, Dyson L. Gift of the glob-is it foolproof? *Anaesthesia* 2009;64:1031-3.

94. Punja M, Neill SG, Wong S. Caution with interpreting laboratory results after lipid rescue therapy. *Am J Emerg Med* 2013;31:1536.
95. Hiller DB, Gregorio GD, Ripper R, Kelly K, Massad M, Edelman L, Edelman G, Feistein DL, Weinberg GL: Epinephrine impairs lipid resuscitation from bupivacaine overdose: a threshold effect. *Anesthesiology* 2009, 111:498-505.
96. Weinberg GL, Di Grigorio G, Ripper R, Kelly K, Massa M, Edelman L, Schwartz D, Shah N, Zheng S, Feistein DL: Resuscitation with lipid versus epinephrine in a rat model of bupivacaine overdose. *Anesthesiology* 2008, 108:907-913.
97. Di Gregorio G, Schwartz D, Ripper R, Kelly K, Feinstein DL, Minshall RD, Massa M, Ori C, Weinberg GL: Lipid emulsion is superior to vasopressin in a rodent model of resuscitation from toxin-induced cardiac arrest. *Crit Care Med* 2009, 37:993-999.
98. Hansen LM, Hardie WR, Hidalgo J. Fat emulsion for intravenous administration: clinical experience with Intralipid 10%. *Ann Surg* 1976;184:80-8.
99. Part 10: Special Circumstances of Resuscitation: 2015 American Heart Association Guidelines Update for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation*. 2015 Nov 3 ;132(18 Suppl 2):S501-18.
100. ASRA practice advisory on local anesthetic systemic toxicity. *Reg Anesth Pain Med*. 2010 Mar-Apr ;35(2):152-61.