

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΣΠΟΥΔΩΝ:

ΚΑΡΔΙΟΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΗ ΑΝΑΖΩΟΓΟΝΗΣΗ

ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ ΣΕ ΣΥΜΠΡΑΞΗ ΜΕ ΤΟ ΤΜΗΜΑ ΒΑΣΙΚΩΝ ΙΑΤΡΙΚΩΝ

ΜΑΘΗΜΑΤΩΝ ΤΟΥ ΤΕΙ ΑΘΗΝΑΣ

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**ΘΕΜΑ : «ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΗΣ ΚΑΡΔΙΑΚΗΣ ΑΝΑΚΟΠΗΣ
ΟΦΕΙΛΟΜΕΝΗΣ ΣΕ ΤΟΠΙΚΑ ΑΝΑΙΣΘΗΤΙΚΑ ΜΕ ΓΑΛΑΚΤΩΜΑ
ΛΙΠΙΔΙΩΝ»**

ΜΕΤΑΠΤ. ΦΟΙΤΗΤΡΙΑ: ΕΥΣΤΡΑΤΙΟΥ ΣΠΥΡΙΔΟΥΛΑ , ΑΜ: 2010239

ΑΘΗΝΑ

ΝΟΕΜΒΡΙΟΣ 2012

ΠΡΑΚΤΙΚΟ ΚΡΙΣΕΩΣ

ΤΗΣ ΣΥΝΕΔΡΙΑΣΗΣ ΤΗΣ ΤΡΙΜΕΛΟΥΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΗΣ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

Της Μεταπτυχιακής Φοιτήτριας: **Ευστρατίου Σπυριδούλα**

Εξεταστική Επιτροπή

- Ν.ΙΑΚΩΒΙΔΟΥ, **Επιβλέπουσα**
- Α.ΠΑΠΑΔΗΜΗΤΡΙΟΥ
- Θ.ΞΑΝΘΟΣ

Η Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή η οποία ορίστηκε απο την ΓΣΕΣ της Ιατρικής Σχολής του Παν. Αθηνών Συνεδρίαση της/...../..... για την αξιολόγηση και εξέταση της υποψηφίου κα. Ευστρατίου Σπυριδούλα, συνεδρίασε σήμερα .../.../....

Η Επιτροπή **διαπίστωσε** ότι η Διπλωματική Εργασία της κα. Ευστρατίου Σπυριδούλα με τίτλο: Αντιμετώπιση της καρδιακής ανακοπής οφειλόμενης σε τοπικά αναισθητικά με γαλάκτωμα λιπιδίων, είναι πρωτότυπη, επιστημονικά και τεχνικά άρτια και η βιβλιογραφική πληροφορία ολοκληρωμένη και εμπειρισταωμένη.

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

- Ν.ΙΑΚΩΒΙΔΟΥ,, Επιβλέπουσα (Υπογραφή)
- Λ.ΠΑΠΑΔΗΜΗΤΡΙΟΥ,, (Υπογραφή)
- Θ.ΞΑΝΘΟΣ, (Υπογραφή)

Ευχαριστίες,

Θα ήθελα να ευχαριστήσω την κ. Ιακωβίδου Νικολέτα, Επίκουρη Καθηγήτρια Παιδιατρικής Νεογνολογίας και την Αναισθησιολόγο, κ. Αρώνη Φιλίππια, για την πολύτιμη βοήθεια τους καθ' όλη τη διάρκεια της συγγραφής της διπλωματικής μου εργασίας, τον κ. Ξάνθο Θεόδωρο και την κ. Παπαδημητρίου Λίλα για τις πολύτιμες γνώσεις που μου προσέφεραν κατά τη διάρκεια των μεταπτυχιακών μου σπουδών.

Πολύτιμη υπήρξε επίσης η συμβολή της αναισθησιολόγου κ. Μαρινοπούλου Ελένης στην εύρεση σύγχρονης βιβλιογραφίας. Ακόμη, θα ήθελα να ευχαριστήσω την προϊσταμένη μου στο χειρουργείο παιδων του Ιασώ κ. Γεωργιάδη Παρασκευή για την κατανόησή της καθ' όλη τη διάρκεια της εκπόνησης της εργασίας μου.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΠΡΟΛΟΓΟΣ.....	7
ΕΙΣΑΓΩΓΗ	8
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1. ΤΟΠΙΚΑ ΑΝΑΙΣΘΗΤΙΚΑ	
1.1 Ιστορική αναδρομή	10
1.2 Μηχανισμός δράσης.....	11
1.3 Φαρμακολογία των τοπικών αναισθητικών.....	12
1.3.1 Ιδιότητες των τοπικών αναισθητικών	
Λιποδιαλυτότητα.....	13
Σύνδεση με πρωτεΐνες.....	13
Ιονισμός.....	14
1.3.2 Προσθήκη αγγειοσυσπαστικών ουσιών.....	15
1.3.3 Θέση της έγχυσης.....	16
1.3.4 Μεταβολισμός – απέκκριση.....	16
1.3.5 Τα κυριότερα τοπικά αναισθητικά.....	17
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2. ΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑ	
2.1 Επιδημιολογία.....	18
2.2 Γενικά.....	19
2.3 Επίπεδα τοξικότητας στο πλάσμα.....	20
2.4 Τοξικότητα στο ΚΝΣ.....	21
2.5 Τοξικότητα στο καρδιαγγειακό.....	22
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3. ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΗΣ ΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑΣ ΤΩΝ ΤΟΠΙΚΩΝ ΑΝΑΙΣΘΗΤΙΚΩΝ	
3.1 Πρόληψη της τοξικότητας.....	24

3.2 Αντιμετώπιση της τοξικότητας.....	25
---------------------------------------	----

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4: ΓΑΛΑΚΤΩΜΑ ΛΙΠΙΔΙΩΝ

4.1 Γενικά.....	27
4.2 Υλικό και μέθοδος.....	28
4.3 Αποτελέσματα.....	28
Περιπτώσεις ασθενών.....	30
4.4 Μηχανισμός δράσης.....	32
4.5 Επιπλοκές της θεραπείας με γαλάκτωμα λιπιδίων.....	33
4.6 Κατευθυντήριες οδηγίες της ένωσης αναισθησιολόγων της μεγάλης Βρετανίας και της Ιρλανδίας.....	34
4.7 Κατευθυντήριες οδηγίες από την ιστοσελίδα lipidrescue™.....	35
ΣΥΖΗΤΗΣΗ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ.....	37
ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.....	39
ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....	40
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	41
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ.....	51

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Η μελέτη διεξήχθη στο πλαίσιο του Μεταπτυχιακού προγράμματος Καρδιοαναπνευστικής Αναζωογόνησης στην Ιατρική Σχολή Αθηνών. Η ανάθεση της εργασίας έγινε από τον καθηγητή κ. Ξάνθο Θεόδωρο και υπεύθυνη για την παρακολούθησή της ήταν η κ. Ιακωβίδου Νικολέτα.

Η βιβλιογραφική αναζήτηση υπήρξε βασικός άξονας εύρεσης πηγών πληροφόρησης για το θέμα. Η εργασία βασίστηκε κυρίως σε μελέτη σύγχρονων συγγραμμάτων και άρθρων.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Τα τοπικά αναισθητικά χρησιμοποιούνται ευρέως σε όλη την ιατρική πρακτική για την πρόκληση αναισθησίας και αναλγησίας, για χειρουργικές επεμβάσεις και για τη διαχείριση του πόνου. Σήμερα πολλές μικρές χειρουργικές επεμβάσεις γίνονται με τοπική αναισθησία σε κλινικό περιβάλλον έξω από τα χειρουργεία, αλλά και πλήθος επεμβάσεων εντός χειρουργείων μπορεί να πραγματοποιηθεί με περιοχική αναισθησία (υπαραχνοειδής, επισκληρίδιος και περιφερικοί νευρικοί αποκλεισμοί). Τα τοπικά αναισθητικά ενδέχεται να προκαλέσουν τοπικές αντιδράσεις όπως οίδημα, κνίδωση, δερματίτιδα και, έπειτα από συστηματική απορρόφηση, σοβαρή καρδιαγγειακή κατάρρευση και νευρολογική τοξικότητα, καθώς μια ακούσια ενδοαγγειακή ένεση μεταφέρει το τοπικό αναισθητικό κατευθείαν στην καρδιά και το Κ.Ν.Σ. Αν και η συχνότητα εμφάνισης της συστηματικής τοξικότητας στα τοπικά αναισθητικά μειώθηκε σημαντικά τα τελευταία 30 χρόνια (από 0,2% σε 0,01%), εντούτοις απρόβλεπτα γεγονότα με ανεπιθύμητες συνέπειες μπορεί να συμβούν⁽¹⁾.

Η ασφάλεια της χρήσης των τοπικών αναισθητικών τα τελευταία χρόνια έχει βελτιωθεί χάρη στην εισαγωγή των νεότερων φαρμάκων (π.χ. ροπιβακαΐνη και λεβοβουπιβακαΐνη), ωστόσο παράγοντες όπως η επαγρύπνηση των κλινικών γιατρών, η κατάλληλη εκπαίδευση όλου του υγειονομικού προσωπικού, το ασφαλές περιβάλλον με σωστή κλινική παρακολούθηση και κατάλληλο εξοπλισμό ανάνηψης, θεωρούνται επίσης αναγκαία για την αποφυγή συμβαμάτων.

Αρκετές ανασκοπικές μελέτες, εκθέσεις για περιστατικά ασθενών και πειράματα σε ζώα έχουν αποδείξει την αποτελεσματικότητα της ενδοφλέβιας θεραπείας γαλακτώματος λιπιδίων στην αντιστροφή καρδιακών αρρυθμιών,

καρδιακών ανακοπών και καρδιακής κατάρρευσης, που οφείλονται στη σοβαρή τοξικότητα των τοπικών αναισθητικών.

Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι η ανασκόπηση του τρόπου δράσης των τοπικών αναισθητικών, της συστηματικής τοξικότητας τους καθώς και η αντιμετώπισή της με γαλάκτωμα λιπιδίων.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1: ΤΟΠΙΚΑ ΑΝΑΙΣΘΗΤΙΚΑ

1.1 ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ

Η πρώτη επίσημη χρήση του τοπικού αναισθητικού (κοκαΐνη) έγινε το 1883 κατά τη διάρκεια μίας οφθαλμολογικής επέμβασης από τον Koller στη Βιέννη. Το 1892 ο χειρουργός Schleich προτείνει τη χρήση αραιών διαλυμάτων κοκαΐνης (0,1~0,2%) για χειρουργικές επεμβάσεις, αντικαθιστώντας τη γενική νάρκωση όπου αυτό ήταν εφικτό. Λίγα χρόνια αργότερα, το 1905 ο Einhorn, κάνοντας αλλαγές πάνω στο μόριο της κοκαΐνης, κατορθώνει να παρασκευάσει την προκαΐνη, γνωστή τότε με το όνομα νοβακαΐνη.

Το 1906 ο Spiess ανακοινώνει τις παρατηρήσεις του σχετικά με την επίδραση του Νευρικού Συστήματος πάνω στη φλεγμονή. Υποστηρίζει ότι η χρήση του τοπικού αναισθητικού επισπεύδει και διευκολύνει την ίαση σε περιπτώσεις φλεγμονών. Το 1920 ο γνωστός Γάλλος χειρουργός Leriche παρατηρεί ότι η διήθηση του αστεροειδούς γαγγλίου με προκαΐνη φέρνει τα ίδια αποτελέσματα, όπως και η εκτομή του.

Το 1925 οι αδελφοί Huneke παρατηρούν ότι η ενδοφλέβια και περιαγγειακή έγχυση προκαΐνης φέρνει άμεσα θεραπευτικά αποτελέσματα σε κρίσεις ημικρανίας. Στα χρόνια που ακολούθησαν, οι αδελφοί Huneke συστηματοποίησαν τη χρήση της προκαΐνης για θεραπευτικούς σκοπούς, κάνοντας διηθήσεις τοπικά (σε συνδέσμους, αρθρώσεις, μύες), περιαγγειακά, περιγαγγλιακά ή κοντά σε στελέχη περιφερικών νευρών. Οι τεχνικές τους ήταν σε μεγάλο βαθμό παρόμοιες με τις τεχνικές που χρησιμοποιούνται σήμερα από τους αναισθησιολόγους στην περιοχική αναισθησία, με θεραπευτικά αποτελέσματα που εκτείνονταν χρονικά πέρα από το χρόνο δράσης

του τοπικού αναισθητικού. Υπέθεσαν ότι το ανατομικό υπόστρωμα της δράσης του τοπικού αναισθητικού είναι το συμπαθητικό και δημοσίευσαν τις εμπειρίες τους με τη θεραπευτική χρήση της προκαΐνης το 1928.

Το 1940 ο F. Huneke παρατήρησε κάτι εντελώς καινούριο. Μία ασθενής με χρόνια επώδυνη διαταραχή στον αριστερό ώμο, την οποία προσπάθησε ανεπιτυχώς να βοηθήσει με τοπική και περιοχική θεραπεία, τον επισκέφθηκε ξανά στο ιατρείο του με ένα νέο πρόβλημα. Η ασθενής ανέφερε ότι μία ουλή που έφερε στην δεξιά της κνήμη από οστεομυελίτιδα που πέρασε σαν παιδί είχε επαναδραστηριοποιηθεί και εμφάνιζε φλεγμονή. Ο Huneke, γνωρίζοντας τη θεραπευτική δράση της προκαΐνης στις φλεγμονές, διήθησε την περιοχή με προκαΐνη. Αμέσως μετά, η ασθενής παρατήρησε ότι ο πόνος από τον αριστερό ώμο εξαφανίστηκε και ότι η κινητικότητα της άρθρωσης είχε αποκατασταθεί. Ο Huneke υπέθεσε ότι η ταχύτητα της απελευθέρωσης από τα επώδυνα συμπτώματα υποδήλωνε αφ' ενός μεν την ανάμειξη του νευρικού συστήματος, αφ' ετέρου δε ότι η περιοχή της ουλής με κάποιο τρόπο συντηρούσε και ήλεγχε την κατάσταση στον ώμο⁽²⁾.

1.2 ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΔΡΑΣΗΣ

Χάρη στο λιπόφιλο τμήμα τους, τα τοπικά αναισθητικά εισέρχονται με ευκολία στους νευρώνες, όπου ιονίζονται και έχουν έτσι την ικανότητα να συνδέονται με ορισμένα μεγαλομόρια της κυτταρικής μεμβράνης και να επηρεάζουν τη φυσιολογική ροή ιόντων μέσω της κυτταρικής μεμβράνης. Πιστεύεται ότι αυτό επιτυγχάνεται κυρίως με αναστολή της λειτουργίας των διαύλων Na^+ , που τελικώς οδηγεί σε παρεμπόδιση της δημιουργίας και της διάδοσης των ηλεκτρικών δυναμικών ενεργείας. Σημαντικό ρόλο διαδραματίζει επίσης η διακίνηση ιόντων Ca^{++} και K^+ . Τα

τοπικά αναισθητικά δεν επηρεάζουν το δυναμικό ηρεμίας ή την ουδό ερεθισμού των νευρώνων. Περιορίζουν, όμως, την κλίση και το μέγεθος της αιχμής της αρχικής εκπολωτικής φάσης, έτσι ώστε να μην επιτυγχάνεται το απαιτούμενο επίπεδο εκπυρσοκρότησης για τη δημιουργία δυναμικού ενεργείας⁽³⁾.

1.3 ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΑ ΤΩΝ ΤΟΠΙΚΩΝ ΑΝΑΙΣΘΗΤΙΚΩΝ

Όλες οι νευρικές ίνες είναι ευαίσθητες στα τοπικά αναισθητικά. Οι ίνες μικρής διαμέτρου είναι περισσότερο ευαίσθητες από τις παχύτερες ίνες. Έτσι, η αναισθητική δράση είναι βαθμιδωτή, με αρχική παράλυση των λεπτών αισθητικών ινών της αφής. Τα τοπικά αναισθητικά ποικίλουν ως προς την ισχύ, τη διάρκεια δράσης, την τοξικότητα και την ικανότητα να εισχωρούν στους βλεννογόνους.

Εκτός από τα περιφερικά νεύρα, τα τοπικά αναισθητικά μπορούν να επηρεάσουν τη λειτουργία όλων των ιστών του οργανισμού που εμφανίζουν το φαινόμενο της ηλεκτρικής διεγερσιμότητας, συμπεριλαμβανομένου του μυοκαρδίου, των λείων μυϊκών ινών και των νευρώνων του ΚΝΣ. Η προσθήκη μιας αγγειοσυσπαστικής ουσίας (συνήθως επινεφρίνης) αποτρέπει τη διάχυση του φαρμάκου σε μεγαλύτερη περιοχή και τον κίνδυνο να εισέλθουν μεγάλες ποσότητες στη συστηματική κυκλοφορία⁽³⁾.

Οι ασθενείς που συνεργάζονται είναι ιδανικοί υποψήφιοι για εκτέλεση τοπικής αναισθησίας. Αντιθέτως δεν είναι καλοί υποψήφιοι τα παιδιά, οι έντονα αγχώδεις – ανήσυχοι ασθενείς, οι ασθενείς με νοητικά προβλήματα και οι ξενόγλωσσοι⁽⁴⁾.

Ανάλογα με την οδό χορήγησης η περιοχική αναισθησία χωρίζεται σε:

- Επιφανειακή (δέρματος και βλεννογόνων), με επάλειψη ή ψεκάσμο
- Διήθηση (έγχυση του αναισθητικού στη περιοχή που πρόκειται να χειρουργηθεί)

- Στελεχιαία με έγχυση και αποκλεισμό περιφερικών νεύρων ή νευρικών πλεγμάτων
- Νωτιαία (υπαραχνοειδής ή ενδορραχιαία και επισκληρίδιος)
- Ενδοφλέβια περιοχική άκρων (έγχυση του αναισθητικού στη πιο απομακρυσμένη φλέβα του σύστοιχου χεριού ή ποδιού με την ταυτόχρονη εφαρμογή ίσχειμου περιόδου)⁽³⁾.

1.3.1 Ιδιότητες των τοπικών αναισθητικών

Λιποδιαλυτότητα

Όσο πιο λιποδιαλυτό είναι ένα τοπικό αναισθητικό, τόσο πιο ισχυρό είναι το αναισθητικό αποτέλεσμα. Όμως, η ισχύς της δράσης και η λιποδιαλυτότητα δεν έχουν γραμμική σχέση. Η λιπόφιλη ιδιότητα των τοπικών αναισθητικών είναι σημαντική, καθότι αυτά δρουν στη μεμβράνη των νευρικών κυττάρων, που είναι πλούσια σε λιπίδια. Η ισχύς της δράσης, κλινικά, αυξάνει μέχρι ένα σημείο και μετά σταθεροποιείται. Η επιπέδωση αυτή θεωρείται ότι σχετίζεται με το λιπώδη ιστό και τα αιμοφόρα αγγεία που περιβάλλουν το νεύρο. Αυτά συμπεριφέρονται ως δεξαμενή «ρουφώντας» το αναισθητικό και έτσι το συνολικό ποσό του αναισθητικού που προσλαμβάνει το νεύρο μειώνεται ⁽⁴⁾.

Σύνδεση με πρωτεΐνες

Είναι γνωστό ότι το ποσό της ελεύθερης κυκλοφορούσας ουσίας στο πλάσμα είναι και το δραστικό (π.χ. ορμόνες). Αυτό συμβαίνει και στα τοπικά αναισθητικά. Η κατανόηση της σύνδεσής τους με τις πρωτεΐνες είναι σημαντική. Τα τοπικά αναισθητικά με την υψηλότερη ικανότητα δέσμευσης με τις πρωτεΐνες παραμένουν

περισσότερο χρόνο στον υποδοχέα. Τα μόρια των τοπικών αναισθητικών, αφού συνδεθούν με τις πρωτεΐνες, είναι ανενεργά από άποψη φαρμακολογική, άρα μειώνεται η δραστηριότητα, η τοξικότητα και ο μεταβολισμός τους. Στο πλάσμα δύο πρωτεΐνες είναι δεσμευτικές: η αλβουμίνη και η $\alpha 1$ -οξινογλυκοπρωτεΐνη. Η δεύτερη έχει υψηλή συγγένεια με τα τοπικά αναισθητικά, αλλά μικρή δεξαμενή χωρητικότητας, ενώ η πρώτη έχει αντίστροφες ιδιότητες, δηλαδή χαμηλή συγγένεια και υψηλή χωρητικότητα. Έτσι, πρώτα υφίσταται κορεσμός της $\alpha 1$ -οξινογλυκοπρωτεΐνης και μετά τον πλήρη κορεσμό, η αλβουμίνη (χαμηλή συγγένεια) εξακολουθεί να δεσμεύει μεγάλες ποσότητες τοπικού αναισθητικού. Δηλαδή η πιθανότητα τοξικότητας αυξάνει ανάλογα με τις αυξημένες συγκεντρώσεις στο πλάσμα και είναι δυνατόν η χορήγηση επιπλέον μικρής ποσότητας να δημιουργήσει υπερδοσολογία, γεγονός με μεγάλη κλινική σημασία⁽⁴⁾.

Ιονισμός

Ως pKa ορίζουμε το pH στο οποίο το 50% του τοπικού αναισθητικού θα μείνει στη μη ιονισμένη μορφή (βασική) και το άλλο 50% θα υφίσταται ως ιονισμένη (κατιονική) μορφή. Η pKa έχει σημασία για τον καθορισμό της ταχύτητας έναρξης της δράσης. Η μη ιονισμένη μορφή θεωρείται ότι ευθύνεται για τη διάχυση του τοπικού αναισθητικού διαμέσου της νευρικής μεμβράνης, ενώ η ιονισμένη αναστέλλει τη διακίνηση ιόντων νατρίου διαμέσου των διαύλων νατρίου, μέσω δέσμευσης στον πρωτεϊνικούς υποδοχείς. Συνεπώς και οι δύο μορφές είναι σημαντικές για τη δράση του τοπικού αναισθητικού

Για την ξυλοκαΐνη η pKa είναι 7,7 δηλαδή σε ένα φυσιολογικό pH είναι κυρίως σε κατιονική μορφή. Όσο μικρότερη η pKa, τόσο μεγαλύτερο είναι το ποσοστό της μη ιονικής μορφής που φτάνει στο σημείο δράσης.

Το pH του πλάσματος παίζει σημαντικό ρόλο. Η μείωση του pH συνεπάγεται μείωση της δέσμευσης με τις πρωτεΐνες. Συνεπώς, σε οξεωτικές καταστάσεις το ελεύθερο ενεργό (δραστικό) φάρμακο είναι μεγαλύτερο και επομένως αυξάνεται η τοξικότητα. Το ίδιο ισχύει και στους πρωτεϊνικούς υποδοχείς των διαύλων νατρίου, επομένως υφίσταται μείωση της δέσμευσης και άρα μείωση της διάρκειας της αναισθησίας.

Η συγκέντρωση της α1-οξιογλυκοπρωτεΐνης αυξάνεται σε περιπτώσεις καρκίνου, τραύματος, χρόνιας φλεγμονής, χρόνιου πόνου, ουραιμίας αλλά και μετεγχειρητικά. Αντίθετα, η πρωτεϊνική σύνδεση μειώνεται στην εγκυμοσύνη, στα νεογνά και σε περιπτώσεις χρήσης αντισυλληπτικού χαπιού.

1.3.2 Προσθήκη αγγειοσυσπαστικών ουσιών

Η χρήση της αδρεναλίνης αποσκοπεί στην επιμήκυνση της διάρκειας του αποτελέσματος, αλλά και στην επιτάχυνση της έναρξης, ώστε να πετύχει καλύτερη αναλγησία. Η αδρεναλίνη αναστρέφει την ενδογενή αγγειοδιασταλτική ιδιότητα των τοπικών αναισθητικών. Έτσι, υφίσταται τοπικά μεγαλύτερη ποσότητα ουσίας για τον επιχειρούμενο αποκλεισμό και παράταση της δράσης τους. Στα αναισθητικά διαλύματα η αδρεναλίνη διασπάται από τη ζέστη, τις UV ακτινοβολίες, το O₂ και το αλκαλικό pH. Το έτοιμο διάλυμα ξυλοκαΐνης - αδρεναλίνης έχει pH 3,3-5,5 δηλαδή όξινο, ενώ η απλή ξυλοκαΐνη έχει 5-7. Η ένεση δε όξινου διαλύματος προκαλεί τοπικά οξέωση και πόνο (αίσθημα το οποίο βιώνει ο ασθενής κατά την έγχυση τοπικού αναισθητικού). Το αναισθητικό αποτέλεσμα είναι σχεδόν άμεσο, ενώ η αγγειοσυσπαστική δράση απαιτεί χρόνο 7-11 λεπτά. Μετά την παρέλευση της δράσης της αδρεναλίνης όμως, προκαλείται αντιδραστική αγγειοδιαστολή. Ένα πολυσυζητημένο θέμα είναι η χρήση αναισθητικού διαλύματος με αδρεναλίνη σε

περιφερειακές θέσεις (δάχτυλα, ρίνα, ώτα, πέος), διότι η αγγειοσύσπαση μπορεί να προκαλέσει τοπική ισχαιμία. Σχεδόν σε όλα τα ανάλογα συγγράμματα συνιστάται η μη χρήση αγγειοσυσπαστικού. Οι πάσχοντες από μικροαγγειοπάθεια έχουν πλήρη αντένδειξη για τη χρήση αγγειοσυσπαστικής ουσίας σε περιφερικές θέσεις μαζί με τα τοπικά αναισθητικά⁽⁴⁾.

1.3.3 Θέση της έγχυσης

Η θέση της έγχυσης του αναισθητικού υγρού σε σχέση με την υπό αναισθησία περιοχή επηρεάζει την έναρξη, τη διάρκεια του αποτελέσματος και τα μέγιστα επίπεδα του φαρμάκου στον ορό. Σημαντικό ρόλο παίζουν οι παρακείμενοι ιστοί (π.χ. μύες). Το μέγεθος της αιματικής ροής στη θέση της έγχυσης έχει ως αποτέλεσμα την πιθανότητα αυξημένων επιπέδων του φαρμάκου στον ορό και μειωμένη διάρκεια του αποτελέσματος.

1.3.4 Μεταβολισμός – απέκκριση

Τα αμιδικού τύπου αναισθητικά μεταβολίζονται από τα μικροσωμιακά ηπατικά ένζυμα (CYP 450). Η συνήθης διάρκεια αναισθησίας είναι 1-2 ώρες. Λιγότερο από 5% αποβάλλονται αμετάβλητα από τα ούρα. Τα εστερικού τύπου μεταβολίζονται με υδρόλυση από την ψευδοχολινεστεράση του πλάσματος και λιγότερο στο ήπαρ. Επομένως ο έλεγχός της πριν τη χρήση των φαρμάκων είναι επιβεβλημένος.

	Ισχύς	Pot : Tox	LWPC	έναρξη	pKa	$t^{1/2}$ (min)	%PB
Βουπιβακαΐνη	8	2	27.5	Αργή	8.1	162	95.6
Αρτικαΐνη	3	3.3	17	Γρήγορη	7.8	114	94
Λιδοκαΐνη	2	2	2.9	Γρήγορη	7.9	96	64.3
Μεπιβακαΐνη	2	2.2	19.3	Γρήγορη	7.8	114	78
Πριλοκαΐνη	2	2.7	0.9	Γρήγορη	7.7	93	55
Ροπιβοκαΐνη	4	2.25	2.9	Μεσαία	8.1	96	94

ΠΙΝΑΚΑΣ Ι. Φαρμακολογία των τοπικών αναισθητικών⁽¹⁵⁾

1.3.5 Τα κυριότερα τοπικά αναισθητικά

Τα τοπικά αναισθητικά που χρησιμοποιούνται στην κλινική πράξη είναι: λιδοκαΐνη, ροπιβακαΐνη, λεβοβουπιβακαΐνη 0,5%, πριλοκαΐνη, βουπιβακαΐνη, προκαΐνη, τετρακαΐνη, αιθυλαμινοβενζοϊκό οξύ, κοκαΐνη, μεπιβακαΐνη.

Η βουπιβακαΐνη χρησιμοποιείται ως τοπικό αναισθητικό για δερματική διήθηση, ενδοαρθρική έγχυση, μπλοκ περιφερικού νεύρου, επισκληρίδιο και ραχιαία αναισθησία. Σε σχέση με την λιδοκαΐνη, η βουπιβακαΐνη είναι πιο λιπόφιλη. Από λάθος ενδοαγγειακή έγχυση μπορεί να προκαλέσει σοβαρές αρρυθμίες, υπόταση, καρδιακή ανακοπή⁽⁵⁾.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2: ΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑ

2.1 Επιδημιολογία

Μέχρι το 1981, με τη χρήση της επισκληριδίου αναισθησίας είχε αναφερθεί συστηματική τοξικότητα σε 100 ανά 10.000 περιπτώσεις⁽⁶⁾. Η βελτίωση στην τεχνική και οι προφυλάξεις - συμπεριλαμβανομένης της μείωσης της συγκέντρωσης στη βουπιβακαΐνη 0,75% για την μαιευτική - έχουν βελτιώσει σημαντικά το προφίλ ασφάλειας κατά τη διάρκεια των τελευταίων 30 ετών,. Αν και η συχνότητα της καρδιοτοξικότητας από βουπιβακαΐνη έχει μειωθεί από το 1980, θέτει ακόμα ένα δυνητικά θανατηφόρο κίνδυνο για τους ασθενείς.

Το ποσοστό των σοβαρών επιπλοκών λόγω υπερδοσολογίας των τοπικών αναισθητικών είναι πολύ χαμηλό. Εκτιμάται ότι η σοβαρή τοξικότητα συμβαίνει σε 7,5 έως 20 ανά 10.000 περιπτώσεις ασθενών οι οποίοι υποβλήθηκαν σε μπλοκ περιφερικών νεύρων και περίπου 4 στις 10.000 περιπτώσεις ασθενών στους οποίους χορηγήθηκε επισκληρίδιος αναισθησία⁽⁷⁾.

Μία μεγάλη επιδημιολογική μελέτη στη Γαλλία, το 2002, έδειξε ένα συνολικό ποσοστό συστηματικής τοξικότητας 0-20 ανά 10.000 περιπτώσεις. Επιπλέον η θέση του περιφερικού αποκλεισμού φάνηκε να επηρεάζει σε μεγάλο βαθμό την πιθανότητα για συστηματική τοξικότητα⁽⁸⁾.

Μια μελέτη από τον Brown το 1995 έδειξε 79/10.000 περιπτώσεις επιληπτικών κρίσεων, μετά από διασκαληνικό και υπερκλείδιο αποκλεισμό βραχιονίου πλέγματος⁽⁹⁾.

Οι οδοντίατροι χρησιμοποιούν χιλιάδες τοπικές αναισθητικές ενέσεις κάθε μέρα με λίγες ανεπιθύμητες ενέργειες. Ωστόσο, η τοξικότητα μπορεί να συμβεί ακόμα και στον πιο έμπειρο επαγγελματία. Ειδικότερα στα παιδιά που υπόκεινται σε οδοντιατρικές επεμβάσεις η πιθανότητα είναι μεγαλύτερη καθώς καθίσταται

δυσκολότερος ο υπολογισμός της σωστής δόσης. Η λιδοκαΐνη είναι το πιο κοινό τοπικό αναισθητικό που χρησιμοποιείται στην οδοντιατρική και έχει αναφερθεί ότι προκαλεί τοξικότητα^{(10),(11)}. Η αρτικάΐνη, ακόμη και με το άριστο προφίλ ασφαλείας της, μπορεί να προκαλέσει συστηματική τοξικότητα από ακούσια ενδοαγγειακή ένεση κατά τη διάρκεια ενός μπλοκ. Έχει αναφερθεί ότι το ποσοστό της ενδοφλέβιας έγχυσης στο μπλοκ του κάτω φατνιακού νεύρου φτάνει το 15,3%⁽¹²⁾. Αυτό μπορεί να συμβεί λόγω της υψηλής αγγείωσης του βλεννογόνου του στόματος.

2.2 Γενικά

Οι σημαντικότερες ανεπιθύμητες ενέργειες, σε συστηματική τοξικότητα από τα τοπικά αναισθητικά, εμφανίζονται από το Κεντρικό Νευρικό Σύστημα και το Καρδιαγγειακό σύστημα.

Αυτές έχουν άμεση συσχέτιση με τα επίπεδα του φαρμάκου στο αίμα. Συνήθως οφείλεται σε α) ενδοαγγειακή έγχυση και β) χορήγηση πολύ μεγάλης δόσης. Τα κυριότερα συμπτώματα τοξικότητας είναι από το κεντρικό νευρικό και καρδιαγγειακό σύστημα. Το ΚΝΣ είναι 4-7 φορές πιο ευαίσθητο σε αυτές τις αντιδράσεις. Έτσι, εκδηλώσεις από το ΚΝΣ π.χ. σπασμοί μπορεί να εμφανιστούν με χαμηλότερες συγκεντρώσεις από αυτές που απαιτούνται για να προκαλέσουν κυκλοφορική καταπληξία.

Τα πρόδρομα συμπτώματα και σημεία αφορούν περιστοματικές αιμωδίες, νευρικότητα, διέγερση ή βυθιότητα. Υψηλότερες δόσεις προκαλούν σπασμούς και οπτικές διαταραχές, ενώ σε ισχυρές τοξικές πυκνότητες εμφανίζονται έντονοι σπασμοί, κόμα και παράλυση των ζωτικών κέντρων του προμήκη.

Σε ότι αφορά το καρδιαγγειακό η πτώση της πίεσης και η βραδυκαρδία που μπορεί αρχικώς να παρατηρηθούν ακολουθούνται από αρρυθμίες, συνηθέστερα έκτακτες κοιλιακές συστολές, κοιλιακή ταχυκαρδία, και κοιλιακή μαρμαρυγή⁽³⁾.

Οι παράγοντες που επηρεάζουν την τοξικότητα των τοπικών αναισθητικών είναι η άμεση ενδοαγγειακή έγχυση, η ποσότητα της χορηγούμενης δόσης, το ποσοστό της απορρόφησης, της διανομής σε άλλους ιστούς και ο ρυθμός μεταβολισμού.

Η υπερδοσολογία των τοπικών αναισθητικών έχει χαρακτηριστεί από την ανάπτυξη μιας ποικιλίας νευρολογικών συμπτωμάτων αμέσως μετά τη χορήγηση τους. Τα συμπτώματα είναι άμεσα σχετιζόμενα με τη συγκέντρωση του τοπικού αναισθητικού στο αίμα. Ανάλογα με τη σοβαρότητα της υπερδοσολογίας εξελίσσονται και τα συμπτώματα όπως το κώμα, οι καρδιακές αρρυθμίες, η καρδιακή ανακοπή και τέλος ο θάνατος⁽¹³⁾. Ακούσια ενδοαγγειακή έγχυση φέρει το τοπικό αναισθητικό κατευθείαν στη καρδιά και στο Κ.Ν.Σ.

2.3 ΕΠΙΠΕΔΑ ΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑΣ ΣΤΟ ΠΛΑΣΜΑ

Η απορρόφηση του τοπικού αναισθητικού στη συστηματική κυκλοφορία εξαρτάται από:

- τη θέση χορήγησης (max ενδοφλέβια - min υποδόρια),
- την τάση σύνδεσης του τοπικού αναισθητικού με τους ιστούς,
- τη δράση τους στον αγγειακό τόνο (υψηλές δόσεις προκαλούν αγγειοδιαστολή),
- την προσθήκη αδρεναλίνης (5μg/ml)

Η συγκέντρωση της βουπιβακαΐνης που βρίσκεται στο υδάτινο τμήμα του πλάσματος σχετίζεται άμεσα με την απορρόφηση του μυοκαρδιακού ιστού και επομένως με την καρδιοτοξικότητα⁽¹⁴⁾. Ο βαθμός της τοξικότητας επομένως εξαρτάται από τα επίπεδα του τοπικού αναισθητικού στο πλάσμα. Σε ότι αφορά τη χρήση της λιδοκαΐνης στα περιφερικά μπλοκ, τα επίπεδα στο πλάσμα είναι τυπικά 3-5 μgr/ml και η τοξικότητα παρατηρείται σε επίπεδα 6-10 μgr/ml⁽¹⁵⁾.

2.4 ΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑ ΣΤΟ ΚΝΣ

Η τοξικότητα αυτή έχει σχέση με τη συγκέντρωση του φαρμάκου, αλλά και με το ρυθμό με τον οποίο αυτό έρχεται σε επαφή με το ΚΝΣ. Δηλαδή και μικρές ποσότητες φαρμάκου μπορούν να προκαλέσουν εκδηλώσεις π.χ. σπασμούς, εάν η επαφή του με το ΚΝΣ είναι στιγμιαία (ενδαρτηριακή, ακούσια έγχυση). Επομένως, απαιτείται ιδιαίτερη προσοχή σε θέσεις που γειτνιάζουν άμεσα νεύρα και μεγάλες αρτηρίες (στελεχιαία αναισθησία). Ακούσια ενδαγγειακή έγχυση προκαλεί άμεσα σπασμούς. Αντιθέτως, οι υψηλές συγκεντρώσεις φαρμάκου μπορεί να μην προκαλούν συμπτώματα εάν εφαρμόζονται στη διάρκεια μιας μακράς περιόδου με συνεχείς περινευρικές εγχύσεις.

Τα συμπτώματα από το ΚΝΣ είναι αποτέλεσμα εκλεκτικής αναστολής ανασταλτικών ιών ή νεύρων εντός του ΚΝΣ, η οποία καταλήγει σε έντονη εισροή διεγερτικών ερεθισμάτων. Τα πρώιμα σημεία τοξικότητας ποικίλλουν στις δυο ομάδες τοπικών αναισθητικών. Αυτά της εστερικής ομάδας προκαλούν διεγερτικά και ευφορικά συμπτώματα, ενώ αυτά της αμινικής ομάδας έχουν την τάση για καταστολή και αμνησία. Κοινά συμπτώματα στις δυο ομάδες με την αύξηση των επιπέδων στο αίμα είναι: κεφαλαλγία, ζάλη, αιμωδίες γλώσσας, διαξιφιστικός πόνος περιστοματικά

ή περιφερειακά στα άκρα, εμβοές, υπνηλία, αίσθημα ψύχους ή ζέστης, θάμβος όρασης ή δυσκολία στην εστίαση.

Αντικειμενικά παρατηρούνται σημεία καταστολής, σύγχυσης, ακατάληπτου λόγου, νυσταγμός, τρόμος. Είναι σημαντικό να αναγνωρίζονται τα πρώιμα αυτά συμπτώματα, καθότι μπορεί να προηγούνται των σπασμών. Οι σπασμοί πιθανώς να προέρχονται από υποφλοιώδεις περιοχές του εγκεφάλου και μετά εξαπλώνονται για να προκαλέσουν σπασμούς τύπου Grandmal. Υπάρχουν και άλλοι παράγοντες που επηρεάζουν τη δράση των τοπικών αναισθητικών στο ΚΝΣ. Η αύξηση της PCO₂ παίζει ρόλο, αυξάνοντας την αιματική ροή και επομένως προκαλώντας αύξηση της παροχής του φαρμάκου στο ΚΝΣ, καθώς και ενίσχυση των διεγερτικών φαινομένων στον εγκεφαλικό ιστό.

Στον εγκέφαλο τα τοπικά αναισθητικά έχουν ένα διφασικό αποτέλεσμα. Αρχικά, τα μόρια που κυκλοφορούν διεισδύουν γρήγορα και εμποδίζουν τους ανασταλτικούς διάμεσους νευρώνες με αποτέλεσμα συμπτώματα όπως μεταλλική γεύση, αιμωδίες στόματος, διαταραχές της όρασης, εμβοές στα αυτιά, ζάλη και τρόμος, οδηγώντας σε σπασμούς. Στη δεύτερη φάση, όλοι οι νευρώνες έχουν μπλοκαριστεί με αποτέλεσμα άπνοια και κώμα⁽¹⁶⁾.

2.3 ΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑ ΣΤΟ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΟ

Όπως προαναφέρθηκε, το καρδιαγγειακό είναι πιο ανθεκτικό στις τοξικές αντιδράσεις των τοπικών αναισθητικών. Όμως, όταν αυτές προκύψουν, είναι δυνατόν να είναι σοβαρές και αντιμετωπίζονται πολύ δύσκολα. Ανεπιθύμητες ενέργειες, όπως η μείωση της συσταλτικότητας του μυοκαρδίου, του ρυθμού αγωγής των καρδιακών ώσεων είναι δόσοεξαρτώμενες. Οι κατασταλτικές δράσεις των τοπικών αναισθητικών στο ΚΝΣ συμβάλλουν έμμεσα στην εμφάνιση καρδιακής τοξικότητας. Επίσης, έχουν

δράση στον τόνο των λείων μυϊκών ινών προκαλώντας είτε αγγειοσυστολή είτε/και αγγειοδιαστολή σε διάφορα τμήματα του αγγειακού δικτύου με τρόπο δοσοεξαρτώμενο. Η καρδιακή τοξικότητα ενισχύεται από την υποξία, την οξέωση και την υπερκαλιαιμία και από την κύηση.

Ο χρόνος αποκατάστασης των διαύλων νατρίου σε κατάσταση ηρεμίας (πειραματικά) ήταν 0,2sec για τη λιδοκαΐνη. Αυτή εισέρχεται και εξέρχεται εξίσου ταχέως από τον υποδοχέα. Η λιδοκαΐνη δεν επηρεάζει τη σύνθεση ATP* στα μιτοχόνδρια.

Τα καρδιακά συμπτώματα εμφανίζονται ως αποτέλεσμα της αναστολής στους διαύλους Na⁺ στο μυοκάρδιο, επιβραδύνοντας τον καρδιακό δυναμικό δράσης και έτσι προκαλούνται βραδυαρρυθμίες, όπως στον καρδιακό αποκλεισμό και στην ασυστολία. Παραδόξως, ο επίμονος αποκλεισμός του μυοκαρδίου των διαύλων Na⁺ μπορεί επίσης να οδηγήσει σε αρρυθμίες επανεισόδου, κοιλιακή ταχυκαρδία και μαρμαρυγή. Τα τοπικά αναισθητικά έχουν επίσης άμεση κατασταλτική δράση, μειώνοντας την συσταλτικότητα του μυοκαρδίου. Θα πρέπει να σημειωθεί εδώ ότι η βουπιβακαΐνη συνδέεται ταχέως με τους διαύλους Na⁺ στο μυοκάρδιο και έτσι μπορεί να παράγει γρήγορα τοξικά αποτελέσματα. Ωστόσο, λόγω της υψηλής σύνδεσης της με τις πρωτεΐνες, παραμένει ισχυρά συνδεδεμένη με παρατεταμένη επίδραση⁽¹⁶⁾.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3: ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΗΣ ΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑΣ ΤΩΝ ΤΟΠΙΚΩΝ ΑΝΑΙΣΘΗΤΙΚΩΝ

3.1 ΠΡΟΛΗΨΗ ΤΗΣ ΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑΣ

Η συνειδητοποίηση του κινδύνου για ανάπτυξη τοξικότητας κατά τη χρήση τοπικών αναισθητικών είναι ζωτικής σημασίας. Η αποφυγή της τυχαίας ενδαγγειακής ένεσης είναι ένας σημαντικός παράγοντας για την πρόληψη της τοξικότητας. Η προσεκτική αναρρόφηση είναι απαραίτητη πριν και κατά τη διάρκεια της έγχυσης και όποτε η βελόνα κινείται. Ωστόσο, η αναρρόφηση δεν εγγυάται απόλυτη ασφάλεια οπότε η επαγρύπνηση θα πρέπει να διατηρηθεί κατά τη διάρκεια της έγχυσης και μετά. Η χρήση των υπερήχων για τη καθοδηγούμενη εισαγωγή της βελόνας για τους περιφερικούς αποκλεισμούς νεύρων μπορεί επίσης να μειώσει τον κίνδυνο. Οι μεγαλύτερες ποσότητες του διαλύματος θα πρέπει να χορηγούνται τμηματικά σε δόσεις των 5 ml. Εάν προστεθεί επινεφρίνη στο διάλυμα του τοπικού αναισθητικού θα αυξηθεί ο ρυθμός της καρδιάς, εφόσον εγχυθεί ενδαγγειακά. Ωστόσο, αυτό δεν εξασφαλίζει ότι η βελόνα ή ο καθετήρας δεν θα μετακινηθεί κατά την έγχυση. Η καλή γνώση της ανατομίας θα ελαχιστοποιήσει την ενδαγγειακή τοποθέτηση της βελόνας και ιδιαίτερα σε περιοχές όπου μια μικρή δόση ενδαγγειακά μπορεί να δημιουργήσει έντονα προβλήματα, όπως στη καρωτίδα ή τη σπονδυλικής αρτηρίας. Προτείνεται να ακολουθούνται οι μέγιστες συνιστώμενες δόσεις των τοπικών αναισθητικών (Πίνακας II). Η θέση της χορήγησης της ένεσης είναι εξίσου σημαντική όσον αφορά την αγγείωση του ιστού και, κατ' επέκταση, την απορρόφηση του τοπικού αναισθητικού⁽¹⁷⁾.

ΠΙΝΑΚΑΣ ΙΙ.

Μέγιστες συνιστώμενες δόσεις των τοπικών αναισθητικών σε mg/kg⁽¹⁷⁾

	Συνιστώμενη δόση	Δόση μαζί με επινεφρίνη
Λιδοκαΐνη	3	7
Πριλοκαΐνη	6	9
Βουπιβακαΐνη	2	2.5
Λεβοβουπιβακαΐνη	2.5–3	2.5–3
Ροπιβοκαΐνη	3–4	3–4

3.2 ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΗΣ ΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑΣ

Από τη στιγμή που εμφανίζονται συμπτώματα τοξικότητας θα πρέπει η περαιτέρω χορήγηση να διακόπτεται άμεσα, να αποφεύγεται η υποξυγοναιμία και η αναπνευστική οξέωση και να χορηγείται άμεσα οξυγόνο. Αν δεν επαρκεί ο αυτόματος αερισμός, γίνεται ενδοτραχειακή διασωλήνωση και μηχανικός αερισμός. Σε περίπτωση εμφάνισης σπασμών, χορηγούνται βενζοδιαζεπίνες και θειοπεντάλη για την αντιμετώπισή τους. Η περίπτωση ανακοπής αντιμετωπίζεται με πρωτόκολλο καρδιακής ανακοπής, (χορήγηση επινεφρίνης, ατροπίνης, και καρδιοαναπνευστική αναζωογόνηση). Η καρδιαγγειακή τοξικότητα αντιμετωπίζεται άμεσα από ειδικό⁽⁴⁾.

Η θεραπεία της τοξικότητας από τοπικό αναισθητικό θα πρέπει να είναι υποστηρικτική. Η θεραπεία των σπασμών γίνεται με αντιεπιληπτικά και η διαχείριση των καρδιακών αρρυθμιών αντιμετωπίζεται σύμφωνα με τις καθιερωμένες οδηγίες. Ωστόσο, είναι γνωστό ότι οι καρδιακές επιπλοκές είναι ανθεκτικές στη θεραπεία και απαιτούν παρατεταμένη καρδιοαναπνευστική αναζωογόνηση, με περιορισμένη

επιτυχία. Η καρδιοπνευμονική παράκαμψη είναι ίσως η μόνη αποτελεσματική μέθοδος θεραπείας.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4: ΓΑΛΑΚΤΩΜΑ ΛΙΠΙΔΙΩΝ

4.1 ΓΕΝΙΚΑ

Η έγχυση γαλακτώματος λιπιδίων είναι η πρώτη ασφαλής ενδοφλέβια έγχυση που χρησιμοποιήθηκε στην ιατρική και χρησιμοποιείται περίπου από το 1962 για παρεντερική διατροφή. Το γαλάκτωμα λιπιδίων είναι μια πηγή Ωμέγα-3 και Ωμέγα-6 απαραίτητων λιπαρών οξέων με συνολική ενέργεια 8,4 MJ (2.000 kcal) και άρχισε να έχει και άλλη χρήση μετά από το απρόσμενο εύρημα των Weinberg *et al* το 1998.

Όνομασία σκευάσματος	Intralipid	Liposyn III	Medialipid	Clinoleic
Έλαια	100% σογιέλαιο	100% σογιέλαιο	50% σογιέλαιο και 50% τριγλυκερίδια της μέσης αλυσίδας	80% ελαιόλαδο και 20% σογιέλαιο
Τριγλυκερίδια (g/L)	200	200	200	200
Φωσφολιπίδια (g/L)	12	12	12	12
Γλυκερόλη (g/L)	22	25	25	22.5

ΠΙΝΑΚΑΣ IV. Σύγκριση των διαφορετικών εμπορικών σκευασμάτων του γαλακτώματος λιπιδίων⁽¹⁸⁾.

Intralipid, Fresenius Kabi AB, Uppsala, Sweden; Liposyn III, Hospira, Lake Forest, Illinois; Medialipid, Braun, Melsungen, Germany, Clinoleic, Baxter, Maurepas, France.

4.2 ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

Πραγματοποιήθηκε ανασκόπηση της βιβλιογραφίας με τη μηχανή αναζήτησης Pubmed. Οι βάσεις δεδομένων αναζητήθηκαν με λέξεις - κλειδιά, όπως «τοπικά αναισθητικά», «γαλάκτωμα λιπιδίων», «βουπιβακαΐνη», «καρδιοτοξικότητα τοπικών αναισθητικών».

4.3 ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

4.3.1 Πειραματικά δεδομένα

Τα τελευταία 10 χρόνια έκανε την εμφάνισή της μια νέα θεραπεία για την τοξικότητα από τοπικό αναισθητικό. Σε ασθενή με ανεπάρκεια καρνιτίνης, απαραίτητης για την ενδοκυτταρική μεταφορά λιπαρών οξέων, το κύριο μυοκαρδιακό ενεργειακό υπόστρωμα έδειξε μια αυξημένη ευαισθησία προς την βουπιβακαΐνη, επαγόμενη σε καρδιακές αρρυθμίες. Οι Weinberg *et al* αναρωτήθηκαν εάν τα ενδοκυτταρικά λιπίδια επηρέασαν την ευαισθησία στη τοξικότητα του τοπικού αναισθητικού⁽¹⁹⁾. Προηγουμένως, είχε διαπιστωθεί ότι τα ισχαιμικά μυοκαρδιακά κύτταρα συσσωρεύουν λιπαρά οξέα ενδοκυτταρικά κι επομένως ότι ένα αυξημένο επίπεδο λιπιδίων καθιστά τα ισχαιμικά κύτταρα πιο ευαίσθητα σε αρρυθμίες. Έγινε

έγχυση λιπιδίου με την υπόθεση ότι θα παρατηρηθεί μια αυξημένη ευαισθησία στην τοξικότητα βουπιβακαΐνης. Στην πραγματικότητα έγινε το αντίθετο. Χορηγώντας γαλάκτωμα λιπιδίων σε αρουραίους, τους έκανε να έχουν περισσότερη αντίσταση στη βουπιβακαΐνη η οποία θα προκαλούσε ασυστολία. Επίσης, το αποτέλεσμα αυτό επιβεβαιώθηκε σε αναισθητοποιημένους αρουραίους που τους χορηγήθηκε βουπιβακαΐνη καταλήγοντας σε ασυστολία και ανάνηψαν με χορήγηση λιπιδίου⁽²⁰⁾. Αργότερα μια μελέτη σε σκύλους όπου τους χορηγήθηκε βουπιβακαΐνη που οδήγησε σε καρδιακή τοξικότητα έδειξε ότι, μετά την έγχυση λιπιδίων, όλοι οι σκύλοι ανένηψαν επιτυχώς, τόσο αυτοί που πήραν αμέσως το γαλάκτωμα όσο και αυτοί που το πήραν μετά από αρκετά λεπτά καρδιοαναπνευστικής αναζωογόνησης⁽²¹⁾.

Πέντε ελεγχόμενες μελέτες σε πειραματόζωα που υπέστησαν δηλητηρίαση από τοπικό αναισθητικό έδειξαν ότι ποικίλες δόσεις γαλακτώματος λιπιδίων ήταν πιο αποτελεσματικές απ' ότι το εικονικό φάρμακο, με ROSC ως το πρωτεύον καταληκτικό σημείο^{(22),(23),(24),(25),(26)}.

Δύο ελεγχόμενες μελέτες σε ζώα πρότειναν ότι, σε συνδυασμό με τη βασική υποστήριξη της ζωής, το γαλάκτωμα λιπιδίων βελτίωσε το ποσοστό της ROSC σε σύγκριση με τη θεραπεία με αγγειοσυσπαστικά (βασοπρεσίνη και επινεφρίνη)^{(27),(28)}. Αντιφατικά αποτελέσματα δημοσιεύθηκαν σε μια ελεγχόμενη μελέτη ζώων, η οποία έδειξε ένα πλεονέκτημα επιβίωσης με βασοπρεσίνη και επινεφρίνη σε σχέση με τη θεραπεία γαλακτώματος λιπιδίων. Η μελέτη αυτή έγινε σε ένα μοντέλο ασφυξίας με ασυστολία, προκαλούμενη από χαμηλή δόση βουπιβακαΐνης⁽²⁹⁾.

Ακόμη δύο ελεγχόμενες μελέτες σε ζώα δεν ανέφεραν κανένα πρόσθετο όφελος από εγχύσεις γαλακτώματος λιπιδίων όταν συνδυάζεται με υψηλή δόση επινεφρίνης 0,1 mg/kg και 0,01 και 0,025 mg/kg^{(30),(31)}.

Οι bolus δόσεις έγχυσης γαλακτώματος λιπιδίων και τα ποσοστά διαφέρουν σε κάθε περίπτωση. Οι τυπικές δόσεις εφόδου ήταν 1 προς 3ml/kg. Στις εγχύσεις χρησιμοποιήθηκαν οι τυπικές δόσεις 0,1 έως 0,3 ml/kg/h. Γαλάκτωμα λιπιδίων 20% χρησιμοποιήθηκε σχεδόν σε όλες τις εκθέσεις⁽³²⁾.

Δύο ελεγχόμενες μελέτες σε ζώα έδειξαν ένα πλεονέκτημα επιβίωσης από καρδιακή ανακοπή, όταν η τοξικότητα από το τοπικό αναισθητικό αντιμετωπίστηκε με υψηλή δόση ινσουλίνης (1 έως 2 U/kg IV bolus), συνοδευόμενη από γλυκόζη και μερικές φορές κάλιο, σε σύγκριση με τη βασική υποστήριξη της ζωής ως μόνη θεραπεία^{(33),(34)}.

4.3.2 Περιπτώσεις ασθενών

Το 2006 οι Rosenblatt *et al* δημοσίευσαν την πρώτη περίπτωση αναζωογόνησης ανθρώπου με συστηματική τοξικότητα από τοπικό αναισθητικό, με τη χρήση γαλακτώματος λιπιδίων και ακολούθησαν πολλές ακόμη^{(35),(36),(37),(38),(39)}.

Έχουν καταγραφεί πέντε περιπτώσεις ασθενών με καρδιακή ανακοπή εξαιτίας τοπικών αναισθητικών, ανθεκτική στη θεραπεία της συμβατικής υποστήριξης της ζωής, οι οποίοι ανέκτησαν αυτόματη κυκλοφορία σύντομα μετά τη θεραπεία με το γαλάκτωμα λιπιδίων^{(40),(35),(41),(42),(43)}.

Σε τρεις περιπτώσεις ασθενών με σοβαρή καρδιαγγειακή τοξικότητα έγινε ταχεία ανάνηψη με την άμεση ενδοφλέβια χορήγηση γαλακτώματος λιπιδίων^{(44),(45),(46)}.

Σε δυο άλλες περιπτώσεις, η κατάσταση των ασθενών επιδεινώθηκε μετά από την έγχυση γαλακτώματος λιπιδίων και οδήγησε σε καρδιακή ανακοπή, παρόλο που οι ασθενείς είχαν ανανήψει^{(38),(36)}. Ένας ουραιμικός ασθενής υπέστη καρδιοτοξικότητα μετά από χορήγηση βουπιβακαΐνης και λιδοκαΐνης σε μπλοκ

βραχιονίου πλέγματος και επανήλθε μετά από τη χορήγηση γαλακτώματος λιπιδίων⁽⁴⁸⁾. Οι ουραιμικοί ασθενείς έχουν μεγαλύτερη συγκέντρωση στα τοπικά αναισθητικά, λόγω της μειωμένης απέκκρισης αυτών.

Σε μια άλλη περίπτωση ασθενή με υπερδοσολογία βεραπαμίλης, χορηγήθηκε γαλάκτωμα λιπιδίων έχοντας θετικά αποτελέσματα, καθώς το γαλάκτωμα λιπιδίων δεσμεύει τις λιπόφιλες τοξίνες που έχει η βεραπαμίλη⁽⁴⁸⁾.

Σε μια ακόμη περίπτωση, η ασθενής πήρε παραπάνω δόση λαμοτριγίνης, έχασε τις αισθήσεις της και είχε ένα ηλεκτροκαρδιογράφημα με ανωμαλίες. Μετά τη χορήγηση γαλακτώματος λιπιδίων 20% έγινε ανάκτηση της ηλεκτρικής αγωγιμότητας και η ασθενής επανήλθε⁽⁴⁹⁾. Οι λιπόφιλες ιδιότητες της λαμοτριγίνης υποδηλώνουν ότι αυτή αφαιρέθηκε εν μέρει από το πλάσμα, χάρη στο γαλάκτωμα λιπιδίων.

Μία άλλη ασθενής, έπειτα από μασχαλιαίο μπλοκ με ενδαγγειακή έγχυση βουπιβακαΐνης, κατέληξε σε κοιλιακή ταχυκαρδία. Ωστόσο, έπειτα από τη χορήγηση γαλακτώματος λιπιδίων, επανήλθε ο φλεβοκομβικός ρυθμός⁽⁵⁾.

Υπήρξε περίπτωση όπου ασθενής έλαβε μεγάλη δόση Κουετιαπίνης και Σερτραλίνης κάνοντας απόπειρα αυτοκτονίας. Το αντίδοτο στόχευε στη μη απορρόφηση άλλου φαρμάκου και στην αντιμετώπιση της καρδιοτοξικότητάς τους. Χορηγήθηκε στον ασθενή άνθρακας και φλουμαζελίνη και 4 ώρες αργότερα γαλάκτωμα λιπιδίων 20%, οπότε και ο ασθενής απέκτησε αντανακλαστικά. Τόσο η Κουετιαπίνη όσο και η Σερτραλίνη έχουν λιπόφιλες ιδιότητες και το γαλάκτωμα δεσμεύει τα λιποφιλή φάρμακα⁽⁵⁰⁾.

Σε άλλη μια περίπτωση αναφέρεται επιτυχής αναζωογόνηση ασθενή με ασυστολία, στον οποίο είχε χορηγηθεί βουπιβακαΐνη 0,5% για χειρουργείο αρθροπλαστικής ισχίου με ολική νάρκωση και ισχιακό μπλοκ για το μετεγχειρητικό πόνο. Οι δύο αναισθησιολόγοι, οι οποίοι είχαν πρόσφατα εκπαιδευτεί σε

προσομοίωση παρόμοιου περιστατικού, χορήγησαν γαλάκτωμα λιπιδίων 20% κατά την αναζωογόνηση⁽⁵¹⁾.

Και, τέλος, σε ακόμη μια περίπτωση έγινε επιτυχής αναζωογόνηση με γαλάκτωμα λιπιδίων 20% σε καρδιοτοξικότητα, μετά από τη χρήση των τοπικών αναισθητικών μεπιβακαΐνη και μπουπιβακαΐνη, σε μπλοκ βραχιονίου πλέγματος⁽⁵²⁾.

Τα παραπάνω υποστηρίζουν τη χρήση του γαλακτώματος λιπιδίων στην ανάνηψη από την τοξικότητα των τοπικών αναισθητικών και, εξαιτίας αυτής της αποτελεσματικότητας, έχει ενσωματωθεί στις κατευθυντήριες οδηγίες στο Ηνωμένο Βασίλειο από το 2007 και στις ΗΠΑ από το 2008^{(53),(54)}. Το 2010, η αμερικανική εταιρεία Περιφερειακής Αναισθησίας και Ιατρικής του Πόνου (ASRA) δημοσίευσε την πρακτική της συμβουλευτικής για την τοξικότητα των τοπικών αναισθητικών⁽⁵⁵⁾, τονίζοντας τη σημασία της διαχείρισης του αεραγωγού και της έγκαιρης καρδιοαναπνευστικής αναζωογόνησης, με την προσθήκη του γαλακτώματος λιπιδίων στη θεραπεία. Το 2010, η Αμερικανική Καρδιολογική Ένωση (AHA) ενσωμάτωσε το γαλάκτωμα λιπιδίων για καρδιακή ανακοπή από τοπικά αναισθητικά στις κατευθυντήριες γραμμές, στο τμήμα ειδικών καταστάσεων της εξειδικευμένης υποστήριξης της ζωής⁽⁵⁴⁾.

4.4 ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΔΡΑΣΗΣ

Καθώς ο ακριβής μηχανισμός δράσης δεν είναι γνωστός, υπάρχουν διάφορες υποθέσεις ως προς το πώς το γαλάκτωμα λιπιδίων λειτουργεί στη ρύθμιση της τοξικότητας των τοπικών αναισθητικών. Η πρώτη είναι η υπόθεση του «νεροχύτη λιπιδίου» (lipid sink hypothesis), που υποδηλώνει ότι τα λιποδιαλυτά μόρια του τοπικού αναισθητικού στην υδάτινη φάση εξάγονται από το εγγεόμενο γαλάκτωμα

λιπιδίων. Το λιπίδιο εγκλωβίζει το τοπικό αναισθητικό και μειώνει την συγκέντρωσή του στον ιστό⁽²⁴⁾.

Εναλλακτικά, η μεταβολική υπόθεση καταδεικνύει ότι το λιπίδιο εμποδίζει την αναστολή της ακυλοκαρνιτίνης από το τοπικό αναισθητικό, βελτιώνοντας έτσι το μιτοχονδριακό μεταβολισμό^{(28),(56)}. Τέλος, έχει προταθεί ότι το γαλάκτωμα λιπιδίων αυξάνει τις συγκεντρώσεις ασβεστίου στα μυοκύτταρα, βελτιώνοντας έτσι τη συσταλτικότητα⁽⁷⁾.

Η προποφόλη δεν ενδείκνυται ως αντίδοτο για την τοξικότητα των τοπικών αναισθητικών. Μικρή ποσότητα είναι χρήσιμη στην αντιμετώπιση επιληπτικών κρίσεων κατά τα πρώτα στάδια της τοξικότητας. Για να μπορέσει η προποφόλη να χρησιμοποιηθεί ως αντίδοτο, θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί σε δόσεις πάνω από το επιτρεπτό όριο⁽⁵⁷⁾.

4.5 ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ ΤΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΜΕ ΓΑΛΑΚΤΩΜΑ ΛΙΠΙΔΙΩΝ

Το γαλάκτωμα λιπιδίων αποτελείται από σογιέλαιο, φωσφολιπίδια αυγού, γλυκερόλη και νερό. Συνεπώς, οι ασθενείς οι οποίοι είναι αλλεργικοί σε πρωτεΐνη σόγιας ή σε αυγά μπορεί να έχουν υπερευαισθησία. Επίσης, σε ασθενείς με κίνδυνο διαταραχής στη λειτουργία μεταβολισμού λίπους, όπως η δυσλειτουργία του ήπατος, του παγκρέατος ή των νεφρών, η έγχυση λιπιδίων μπορεί να επιδεινώσει την κατάσταση. Οι αντενδείξεις πρέπει να ληφθούν υπόψη όταν η χρήση γαλακτώματος λιπιδίων γίνεται μακροπρόθεσμα. Η έγχυση λιπιδίων ως θεραπεία για την τοξικότητα των τοπικών αναισθητικών δεν απαιτεί συνεχή και μακροχρόνια χρήση. Μέσα από τη βιβλιογραφία, μπορεί κανείς να διαπιστώσει ότι δεν υπήρξαν επιπλοκές που να αποδίδονται σε έγχυση λιπιδίων σε ασθενή με υποψία τοξικότητας από τοπικά αναισθητικά.

4.6 ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ ΤΗΣ ΕΝΩΣΗΣ ΑΝΑΙΣΘΗΣΙΟΛΟΓΩΝ ΤΗΣ ΜΕΓΑΛΗΣ ΒΡΕΤΑΝΙΑΣ ΚΑΙ ΤΗΣ ΙΡΛΑΝΔΙΑΣ

Η Ένωση Αναισθησιολόγων της Μεγάλης Βρετανίας και της Ιρλανδίας (AAGBI) έχει συμπεριλάβει στις κατευθυντήριες οδηγίες το γαλάκτωμα λιπιδίων για τη διαχείριση και τη θεραπεία της τοξικότητας των τοπικών αναισθητικών⁽⁵³⁾. Η καρδιοαναπνευστική αναζωογόνηση θα πρέπει να συνεχίζεται καθ' όλη τη διάρκεια της χορήγησης γαλακτώματος λιπιδίων και το γαλάκτωμα λιπιδίων θα πρέπει να είναι άμεσα διαθέσιμο σε όλες τις περιοχές, όπου χρησιμοποιούνται τοπικά αναισθητικά σε δόσεις ικανές να προκαλέσουν τοξικότητα.

Οι **κατευθυντήριες οδηγίες** της Ένωσης Αναισθησιολόγων της Μεγάλης Βρετανίας και της Ιρλανδίας για τη θεραπεία της καρδιακής ανακοπής με γαλάκτωμα λιπιδίων είναι οι εξής:

- Χορήγηση ενδοφλέβιας bolus έγχυσης 1,5 ml/kg σε διάστημα 1 λεπτού
- Χορήγηση bolus 100 ml γαλακτώματος λιπιδίων 20%
- Συνέχιση της καρδιοπνευμονικής αναζωογόνησης
- Ενδοφλέβια έγχυση του γαλακτώματος λιπιδίων 20% στα 0,25 ml/kg/min
- Χορήγηση με ρυθμό 400 ml/20min
- Επανάληψη της bolus έγχυσης δύο φορές ανά 5 λεπτά, εάν η κυκλοφορία δεν έχει αποκατασταθεί
- Χορήγηση δύο bolus εγχύσεων των 100 ml ανά 5 λεπτά

- Μετά από 5 λεπτά, αύξηση της ταχύτητας έγχυσης στα 0,5 ml/kg/min, εάν η κυκλοφορία δεν έχει αποκατασταθεί
- Χορήγηση σε ρυθμό 400 ml/10min
- Συνέχιση της έγχυσης μέχρι να επιτευχθεί σταθερή και επαρκή κυκλοφορία⁽¹⁷⁾

4.7 ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ ΑΠΟ ΤΗΝ ΙΣΤΟΣΕΛΙΔΑ LipidRescue™

ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΚΑΡΔΙΑΚΗΣ ΑΝΑΚΟΠΗΣ ΕΞΑΙΤΙΑΣ ΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑΣ ΤΟΠΙΚΩΝ ΑΝΑΙΣΘΗΤΙΚΩΝ ΤΟ ΠΑΡΟΝ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟ ΝΑ ΚΡΑΤΕΙΤΑΙ ΜΑΖΙ ΜΕ ΤΟΝ ΣΑΚΟ INTRALIPID

Σε περίπτωση καρδιακής ανακοπής που οφείλεται σε τοπικά αναισθητικά και η οποία δεν ανταποκρίνεται στην συνηθισμένη θεραπεία, παράλληλα με τη Καρδιοαναπνευστική αναζωογόνηση, χορηγήστε ενδοφλεβίως Intralipid 20% στις παρακάτω δοσολογίες :

- Intralipid 20% 1,5ml/Kg σε 1 λεπτό.
- Αμέσως μετά, συνεχής έγχυση με ρυθμό 0,25ml/Kg/min.
- Συνεχίστε θωρακικές συμπίεσεις (το intralipid πρέπει να κυκλοφορήσει).
- Επαναλάβετε τις bolus δόσεις κάθε 3 – 5 λεπτά έως 3ml/Kg και μέχρι να αποκατασταθεί η κυκλοφορία.
- Συνεχίζεται την έγχυση έως να αποκατασταθεί η αιμοδυναμική σταθερότητα.
- Αυξήστε την έγχυση σε 0,5ml/Kg/min εάν μειωθεί η αρτηριακή πίεση.
- Μέγιστη συνιστώμενη δόση έως 8ml/Kg.

Στην πράξη , σε ενήλικα 70Kg υπό ανάνηψη :

- Χρειάζεστε σάκο 500ml Intalipid 20% και μια σύριγγα 50 ml.
- Αναρροφήστε 50ml και χορηγήστε ενδοφλεβίως X 2.
- Ακολούθως, προσαρμόστε συσκευή ορού στον σάκο Intralipid και χορηγήστε τον ενδοφλεβίως σε 15 λεπτά
- Επαναλάβετε την αρχική bolus δόση δύο ακόμα φορές – εάν δεν έχει αποκατασταθεί η κυκλοφορία .

Εάν χρησιμοποιήσετε Intralipid για την αντιμετώπιση τοξικότητας από τοπικά αναισθητικά, παρακαλώ αναφέρεται το περιστατικό στην ηλεκτρονική διεύθυνση www.lipidrescue.org και βεβαιωθείτε ότι ένας νέος σάκος intralipid αντικατέστησε τον σάκο που χρησιμοποιήθηκε.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Μελέτες σε ζώα και αρκετές αναφορές περιστατικών δείχνουν ότι ασθενείς με καρδιαγγειακή τοξικότητα οφειλόμενη σε τοπικό αναισθητικό μπορούν να ανταποκριθούν στη θεραπεία με γαλάκτωμα λιπιδίων.

Σε μια έρευνα το 2006 που πραγματοποιήθηκε από τον Corcoran et al,⁽⁷⁾ το 74% των ερωτηθέντων αναφέρει ότι το νοσοκομείο τους δεν θα αντιμετώπιζε την τοξικότητα από βουπιβακαΐνη με γαλάκτωμα λιπιδίων και ότι δεν θα υπήρχε καμία συγκεκριμένη στρατηγική στην αντιμετώπιση της σοβαρής τοξικότητας από τοπικά αναισθητικά. Με δεδομένο ότι υπάρχουν διαρκώς νέα στοιχεία στη βιβλιογραφία, πιθανόν οι αριθμοί αυτοί να έχουν αλλάξει σήμερα.

Τα αποτελέσματα των πειραματικών μελετών σε συνδυασμό με τις δημοσιευμένες περιπτώσεις ασθενών έχουν οδηγήσει στην έκδοση οδηγιών σχετικά με τη χρήση γαλακτώματος λιπιδίων για την αντιμετώπιση της συστηματικής τοξικότητας από τοπικά αναισθητικά.

Επιπλέον υπάρχουν αναφορές για τη χρήση του λιπιδικού γαλακτώματος και σε τοξικότητα από άλλα φάρμακα.

Τα δεδομένα από τη μέχρι σήμερα χρήση δεν έχουν δείξει σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες από τη χρήση των παραπάνω σκευασμάτων. Το γαλάκτωμα λιπιδίων θα πρέπει να βρίσκεται σε κάθε δωμάτιο όπου χρησιμοποιούνται τα τοπικά αναισθητικά.

Περισσότερες πειραματικές μελέτες είναι απαραίτητες ώστε να ερευνηθεί ο μηχανισμός δράσης και η ασφάλεια της χρήσης του γαλακτώματος λιπιδίων. Η δημοσίευση εξάλλου μεγάλου αριθμού περιπτώσεων ασθενών θα συμβάλλει στην πραγματοποίηση συστηματικών ανασκοπήσεων ώστε να τεκμηριωθεί η χρήση τους. Μελέτες απαιτούνται και για την πιθανή εφαρμογή του γαλακτώματος στην τοξικότητα από άλλα φάρμακα πέραν των τοπικών αναισθητικών.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Σκοπός της παρούσας εργασίας είναι η ανασκόπηση μελετών και πειραμάτων σε σχέση με τη καρδιοτοξικότητα των τοπικών αναισθητικών και η αντιμετώπισή της με γαλάκτωμα λιπιδίων.

Παρά το γεγονός ότι η συχνότητα εμφάνισης σοβαρών επιπλοκών που σχετίζονται με τη χορήγηση τοπικών αναισθητικών είναι χαμηλή, η ασφαλής χορήγησή τους είναι πολύ σημαντική, καθώς η τοξικότητά τους μπορεί να είναι καταστροφική για τον ασθενή. Ωστόσο, σύμφωνα με τα σημερινά στοιχεία, η θεραπεία με γαλάκτωμα λιπιδίων φαίνεται να είναι πολλά υποσχόμενη.

Συμφώνα με αρκετές αναφορές περιστατικών, ανασκοπήσεις και πειραματικές μελέτες σε ζώα από τη διεθνή βιβλιογραφία έχει αποδειχθεί η αποτελεσματικότητα της ενδοφλέβιας θεραπείας με γαλάκτωμα λιπιδίων ως αντίδοτο στην τοξικότητα από τοπικά αναισθητικά. Η ολοένα αυξανόμενη χρήση των τοπικών αναισθητικών, τόσο στην περιοχική αναισθησία όσο και στην εφαρμογή περιοχικών αποκλεισμών, καθιστά αναγκαία την ύπαρξη και διαθεσιμότητά του, σε κάθε ιατρικό κέντρο και κλινική.

ΛΕΞΕΙΣ – ΚΛΕΙΔΙΑ: Τοπικά αναισθητικά, γαλάκτωμα λιπιδίων, βουπιβακαΐνη, καρδιοτοξικότητα, τοπικά αναισθητικά

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Cox B, Durieux ME, Marcus MA. Toxicity of local anaesthetics. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2003, 17:111.
2. Dr. med. dent. Γεράσιμος Σπ. Παπαθανασίου, <http://www.neuraltherapy.gr/content.asp?id=75>, ελληνική ιστορική αναδρομή.
3. Μ. Μαρσέλος, Αρχές της φαρμακολογίας, *Συνοπτική φαρμακολογία*, 2006, 1: 190-192.
4. Σταματόπουλος Κων/νος, Σταματόπουλος Σταύρος, Σταματοπούλου Πηνελόπη, Γιαζιτζογλου Ευαγγελία, Πολυζώης Παναγιώτης, Τοπικά αναισθητικά, *Ελληνική δερματοχειρουργική*, 2010, 7(1):10-20.
5. Cari L. Cordell, Todd Scubkegel, Terry R. Light, Fatima Ahmad, Lipid Infusion Rescue for Bupivacaine induced cardiac arrest after axillary block, *The journal of hand surgery*, 2010, 35:144-146.
6. Kenepp NB, Gutsche BB. Inadvertent intravascular injections during lumbar epidural anesthesia. *Anesthesiology*. 1981, 54(2):172–173.
7. Corcoran W, Butterworth J, Weller RS, et al. Local anesthetic-induced cardiac toxicity: A survey of contemporary practice strategies among academic anesthesiology departments. *Anesth Analg*. 2006, 103:1322–1326.
8. Auroy Y, Benhamou D, Barges L, et al. Major complications of regional anesthesia in France: the SOS regional anesthesia hotline service. *Anesthesiology*. 2002, 97(5):1274–1280.

9. Brown DL, Ransom DM, Hall JA, Leicht CH, Schroeder DR, Offord KP. Regional anesthesia and local anesthetic-induced systemic toxicity: seizure frequency and accompanying cardiovascular changes. *Anesthesia and Analgesia*. 1995, 81(2):321–328.
10. Mehra P, Caiazzo A, Maloney P. Lidocaine toxicity. *Anesthesia Progress*. 1998, 45(1):38–41.
11. Virts BE. Local anesthesia toxicity review. *Pediatric Dentistry*. 1999, 21(6):375.
12. Zenouz AT, Mahdipour M, Pourshahidi S, Amini P, Vatankhah M. The incidence of intravascular needle entrance during inferior alveolar nerve block injection. *Journal of Dental Research, Dental Clinics, Dental Prospects*. 2008, 2(1):38-41.
13. M. Caroline Kosh, April D. Miller, Jill E. Michels, Intravenous lipid emulsion for treatment of local anesthetic toxicity, *Dovepress*, 2010, 6: 449-451.
14. Weinberg G, Lin B, Zheng S, et al. Partitioning effect in lipid resuscitation: further evidence for the lipid sink. *Critical Care Medicine*. 2010, 38(11):2268–2269.
15. Sarah Ciechanowicz , Vinod Patil , Lipid Emulsion for Local Anesthetic Systemic Toxicity, *Anesthesiology research and practice*, 2011, v. 2012, Article ID 131784.
16. Dipesh Odedra, Gordon Lyons, Local anaesthetic toxicity, *Current Anaesthesia and critical care*, 2009, 21(1)52-54.
17. Christina Beecroft, Gillian Davies, Systemic toxic effects of local anaesthetics, *Anesthesia and intensive care medicine*, 2010, 11(3):98-100.
18. Mihaela V. Manavi, Lipid Infusion as a Treatment for Local Anesthetic Toxicity: A Literature Review, *AANA Journal*, 2010, 78(1): 69-78.

19. G.L. Weinberg, C.E. Laurito, P. Geldner, B.H. Pygon, B.K. Burton, Malignant ventricular dysrhythmias in a patient with isovaleric acidemia receiving general and local anesthesia for suction lipectomy, *J Clin Anesth*, 1997, 9(8):668–670.
20. G.L. Weinberg, T. VadeBoncouer, G.A. Ramaraju, M.F. Garcia-Amaro, M.J. Cwik, Pretreatment or resuscitation with a lipid infusion shifts the dose-response to bupivacaine-induced asystole in rats, *Anesthesiology*, 1998, 88(4):1071–1075.
21. G. Weinberg, R. Ripper, D.L. Feinstein, W. Hoffman, Lipid emulsion infusion rescues dogs from bupivacaine-induced cardiac toxicity, *Reg Anesth Pain Med*, 2003, 28(3):198–202
22. Cave G, Harvey MG, Winterbottom T. Evaluation of the Association of Anaesthetists of Great Britain and Ireland lipid infusion protocol in bupivacaine induced cardiac arrest in rabbits. *Anaesthesia*. 2009, 64: 732–737.
23. Di Gregorio G, Schwartz D, Ripper R, Kelly K, Feinstein DL, MinshallRD, Massad 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.
24. 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(4):1071–1075.
25. Weinberg G., Ripper R., Feinstein DL., Hoffman W. (2003) Lipid emulsion infusion rescues dogs from bupivacaine-induced cardiac toxicity. *Reg Anesth Pain Med*. 2003, 28(3):198-202.
Analgesia, 2008, 106(5):1578-1580.

26. Weinberg GL, Di Gregorio G, Ripper R, Kelly K, Massad M, Edelman L, Schwartz D, Shah N, Zheng S, Feinstein DL. Resuscitation with lipid versus epinephrine in a rat model of bupivacaine overdose. *Anesthesiology*. 2008, 108:907–913.
27. Vanden Hoek TL, Morrison LJ, Shuster M, et al. Part 12: cardiac arrest in special situations: 2010 American Heart Association guidelines for cardiopulmonary Resuscitation and emergency cardiovascular care. *Circulation*. 2010, 122(3):829–861.
28. G.L. Weinberg, J.W. Palmer, T.R. VadeBoncouer, M.B. Zuechner, G. Edelman, C.L. Hoppel, Bupivacaine inhibits acyl carnitine exchange in cardiac mitochondria, *Anesthesiology*, 2000, 92:523–528.
29. Mayr VD, Mitterschiffthaler L, Neurauder A, Gritsch C, Wenzel V, Muller T, Luckner G, Lindner KH, Strohmenger HU. A comparison of the combination of epinephrine and vasopressin with lipid emulsion in a porcine model of asphyxial cardiac arrest after intravenous injection of bupivacaine. *Anesth Analg*. 2008, 106:1566–1571.
30. Hicks SD, Salcido DD, Logue ES, Suffoletto BP, Empey PE, Poloyac SM, Miller DR, Callaway CW, Menegazzi JJ. Lipid emulsion combined with epinephrine and vasopressin does not improve survival in a swine model of bupivacaine-induced cardiac arrest. *Anesthesiology*. 2009, 111: 138–146.
31. Hiller DB, Gregorio GD, Ripper R, Kelly K, Massad M, Edelman L, Edelman G, Feinstein DL, Weinberg GL. Epinephrine impairs lipid resuscitation from bupivacaine overdose: a threshold effect. *Anesthesiology*. 2009, 111:498–505.

32. Lim and Jerry P. Nolan Wanchun Tang, Terry L. Vanden Hoek, Bernd W. Böttiger, Saul Drajer et al, Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science, Part 8: Advanced Life Support : *Circulation*, 2010, 122:345-421.
33. Cho HS, Lee JJ, Chung IS, Shin BS, Kim JA, Lee KH. Insulin reverses bupivacaine-induced cardiac depression in dogs. *Anesth Analg*. 2000, 91:1096–1102.
34. Kim JT, Jung CW, Lee KH. The effect of insulin on the resuscitation of bupivacaine-induced severe cardiovascular toxicity in dogs. *Anesth Analg*. 2004, 99:728–733.
35. 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(1):217–218.
36. Ludot H, Tharin JY, Belouadah M, Mazoit JX, Malinovsky JM. Successful resuscitation after ropivacaine and lidocaine-induced ventricular arrhythmia following posterior lumbar plexus block in a child. *Anesthesia and Analgesia*. 2008, 106(5):1572–1574.
37. Foxall G, Mccahon R, Lamb J, Hardman JG, Bedforth NM. Levobupivacaine-induced seizures and cardiovascular collapse treated with Intralipid. *Anaesthesia*. 2007, 62(5):516–518.
38. Litz RJ, Roessel T, Heller AR, Stehr SN. Reversal of central nervous system and cardiac toxicity after local anesthetic intoxication by lipid emulsion injection. *Anesth Analg*. 2008, 106:1575–1577.

39. Cave G, Harvey M, Graudins A. Intravenous lipid emulsion as antidote: a summary of published human experience. *Emergency Medicine Australasia*. 2011, 23(2):123–141.
40. Litz RJ, Popp M, Stehr SN, Koch T. Successful resuscitation of a patient with ropivacaine-induced asystole after axillary plexus block using lipid infusion. *Anaesthesia*. 2006, 61:800–801.
41. Marwick PC, Levin AI, Coetzee AR. Recurrence of cardiotoxicity after lipid rescue from bupivacaine-induced cardiac arrest. *Anesth Analg*. 2009, 108:1344–1346.
42. Smith HM, Jacob AK, Segura LG, Dilger JA, Torsher LC Simulation education in anesthesia training: a case report of successful resuscitation of bupivacaine-induced cardiac arrest linked to recent simulation training. *Anesth Analg*. 2008, 106:1581–1584.
43. Warren JA, Thoma RB, Georgescu A, Shah SJ. Intravenous lipid infusion in the successful resuscitation of local anesthetic-induced cardiovascular collapse after supraclavicular brachial plexus block. *Anesth Analg*. 2008, 106:1578–1580.
44. Foxall GL, Hardman JG, Bedford NM. Three-dimensional, multiplanar, ultrasound-guided, radial nerve block. *Reg Anesth Pain Med*. 2007, 32:516–521.
45. Shah S, Gopalakrishnan S, Apuya J, Martin T. Use of Intralipid in an infant with impending cardiovascular collapse due to local anesthetic toxicity. *J Anesth*. 2009, 23:439–441.
46. Zimmer C, Piepenbrink K, Riest G, Peters J. Cardiotoxic and neurotoxic effects after accidental intravascular bupivacaine administration: therapy with lidocaine propofol and lipid emulsion [in German]. *Anaesthesist*. 2007, 56:449–453.

47. Department of anesthesiology, Kaohsiung Veterans General Hospital, Kaohsiung, Taiwan, R.O.C. , Successful reversal of bupivacaine and lidocaine – induced severe junctional bradycardia by lipid emulsion following infraclavicular brachial plexus block in a uremic patient, *Acta Anaesthesiologica Taiwanica*, 2011, 49:72-74.
48. Amy C. Young, Larissa I.Velez, Kurt C. Kleinschmidt, Intravenous fat emulsion therapy for intentional sustained - release verapamil overdose, *Resuscitation*, 2009, 80:591-593.
49. Diego Casranares-Zapatero, Xavier Wittebole, Huberlant, Mihaiela Marunglav, Philippe Hantson, Lipid emulsion as rescue therapy in lamotrigine overdose, *The journal of emergency medicine*, 2012, 42:48-51.
50. S.D.H. Finn, D.R.Uncles , J.Willers, N.Sable, Early treatment of a quetiapine and sertraline overdose with intralipid, *Anaesthesia*, 2009, 64:191-194.
51. Hung M. Smith, Adam K. Jacob, Leal G. Segura, John A. Dilger, Laurence C. Torsher, Simulation education in anesthesia training: a case report of successful resuscitation of bupivacaine - induced cardiac arrest linked to recent simulation training, *Anesthesia and Analgesia*, 2008, 106(5):1581-1584.
52. Julio A. Warren, R. Brian Thoma, Alexandru Georgescu, Saurin J. Shah, Intravenous lipid infusion in the successful resuscitation of local anesthetic – induced cardiovascular collapse after supraclavicular brachial plexus block, , *Anesthesia and*
53. AAGBI. *Management of Severe Local Anaesthetic Toxicity*. 2010. (AAGBI Safety Guideline). http://www.aagbi.org/sites/default/files/la_toxicity_2010_0.pdf

54. Gabrielli A, O'Connor M, Maccioli GA. Committee on Critical Care Medicine. The American Society of Critical Care Anesthesiologists & The American Society of Anesthesiologists; 2008. *Anesthesia advanced circulatory life support.11-12*.
http://www.nmcp-anesthesia.net/subspecialties/cardiothoracic-anesthesia/anesthesiology-centric_acls.pdf
55. Neal JM, Bernards CM, Butterworth JF, et al. ASRA practice advisory on local anesthetic systemic toxicity. *Regional Anesthesia and Pain Medicine*. 2010, 35(2):152–161.
56. G.L. Weinberg, R. Ripper, P. Murphy et al. Lipid infusion accelerates removal of bupivacaine and recovery from bupivacaine toxicity in the isolated rat heart, *Reg Anesth Pain Med*, 2006, 31:296–303.
57. Debbie C. Sandlin-Leming, Resuscitation of local cardiac arrest :lipids to the rescue, *Journal of perianesthesia nursing*, 2010, 25(6):418-420.
58. McCutchen G, Gerancher JC. Early lipid therapy may have prevented bupivacaine-associated cardiac arrest. *Reg Anesth Pain Med*. 2008, 33(2): 178-180.
59. Jamaty C, Bailey B, Larocque A, Notebaert E, Sanogo K, Chauny JM. Lipid emulsions in the treatment of acute poisoning: A systematic review of human and animal studies. *Clin Toxicol (Phila)* 2010, 48:1–27.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

ΚΝΣ: κεντρικό νευρικό σύστημα

PCO²: Μερική πίεση του διοξειδίου του άνθρακος

ΑΤΡ: τριφωσφορική αδενοσίνη

ROSC: return of spontaneous circulation