

ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ

**ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΣΠΟΥΔΩΝ
ΚΑΡΔΙΟΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΗ ΑΝΑΖΩΟΓΟΝΗΣΗ**

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΓΑΛΑΚΤΩΔΟΥΣ ΔΙΑΛΥΜΑΤΟΣ ΣΤΗΝ ΕΠΙΒΙΩΣΗ ΣΕ
ΧΟΙΡΕΙΟ ΠΡΟΤΥΠΟ ΥΠΕΡΔΟΣΟΛΟΓΙΑΣ ΑΜΙΟΔΑΡΟΝΗΣ**

ΨΥΧΑΛΑΚΗΣ ΝΙΚΟΛΑΟΣ

ΑΘΗΝΑ

ΜΑΡΤΙΟΣ, 2017

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Η παρούσα πτυχιακή εργασία εκπονήθηκε από τον φοιτητή Ψυχαλάκη Νικόλαο του μεταπτυχιακού προγράμματος Καρδιοαναπνευστικής Αναζωογόνησης της Ιατρικής Σχολής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών το ακαδημαϊκό έτος 2016 – 2017.

Η παρούσα εργασία πραγματοποιήθηκε υπό την επίβλεψη της κα Νικολέττας Ιακωβίδου, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Παιδιατρικής – Νεογνολογίας της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Αθηνών, με έδρα το Αρεταίειο Νοσοκομείο. Την ευχαριστώ θερμά για την ανάθεση του θέματος καθώς και για την ανιδιοτελή καθοδήγησή της στην εκπόνηση της εργασίας μου.

Ιδιαίτερες ευχαριστίες, θα ήθελα να απευθύνω στον κ. Θεόδωρο Ξάνθο, Καθηγητή Παθοφυσιολογίας της Ιατρικής του Ευρωπαϊκού Πανεπιστημίου Κύπρου, μέλος της τριμελούς εξεταστικής επιτροπής για την βοήθεια και την καθοδήγησή του. Η βοήθεια του υπήρξε καθοριστική για την ομαλή εξέλιξη της παρούσας εργασίας.

Θα ήθελα ακόμη να ευχαριστήσω τον κ. Γεώργιο Γκιόκα, Αναπληρωτή Καθηγητή Χειρουργικής Εντατικής Θεραπείας της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Αθηνών στη Β΄ Χειρουργική Κλινική του Πανεπιστημίου Αθηνών, στο Αρεταίειο Νοσοκομείο, μέλος της τριμελούς εξεταστικής επιτροπής για την βοήθεια του στην επίλυση διαφόρων θεμάτων.

Επίσης, ευχαριστίες θα ήθελα να απευθύνω στον διευθυντή του Ερευνητικού και Πειραματικού Κέντρου της ELPEN κ. Απόστολο Παπαλόη Καθηγητή Βιοχημείας στο Τμήμα Νοσηλευτικής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών,

για την ουσιαστική στήριξη και εμπύχωση του αυτά τα δύο χρόνια των μεταπτυχιακών σπουδών μου.

Τέλος, θα ήθελα να ευχαριστήσω από καρδιάς τους συναδέλφους μου στο Ερευνητικό και Πειραματικό Κέντρο της ELPEN. Οφείλω να αναγνωρίσω ότι η βοήθεια τους υπήρξε πολύτιμη στην διεκπεραίωση του πειραματικού σκέλους της εργασίας μου. Η σωματική και ψυχική υπομονή που έδειξαν καθ' όλη την διεξαγωγή των πειραμάτων, εξασφάλισε την ποιότητα των αποτελεσμάτων της ερευνάς μου.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ	5
ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ	7
ΠΡΟΛΟΓΟΣ	9
ΕΙΣΑΓΩΓΗ	10
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	15
Κεφάλαιο 1. Αμιοδαρόνη	16
1.1. Εισαγωγή	16
1.2. Ανεπιθύμητες ενέργειες.....	18
1.3. Φαρμακοκινητική και παθοφυσιολογία της βλάβης των πνευμόνων.....	23
1.4. Οξεία πνευμονική νόσος και νόσος των αεραγωγών	27
1.5. Υποξεία / Χρόνια πνευμονοπάθεια	29
1.6. Κλινικές επιπτώσεις.....	34
Κεφάλαιο 2. Ενδοφλέβιο Γαλάκτωμα Λιπιδίων (ILE)	38
2.1. Εισαγωγή	38
2.2. Δοσολογία του ILE.....	41
2.3. Παρενέργειες της θεραπείας με ILE.....	43
2.4. Η σημασία της επιλογής του γαλακτώματος λιπιδίων	46
Κεφάλαιο 3. Στοχευμένη έρευνα	49
3.1. Τοπικά αναισθητικά	49
3.2. Τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά	51
3.3. Ψυχοτρόπα Φάρμακα	52
3.4. Το ενδοφλέβιο γαλάκτωμα λιπιδίων στην δηλητηρίαση από θειοπεντάλη	53
3.5. Διάφορες τοξικότητες φαρμάκων.....	54
3.6. Αντιφατικές αποδείξεις στην βιβλιογραφία	55
ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	59
Κεφάλαιο 4. Πειραματικό πρωτόκολλο	60
Κεφάλαιο 5. Υλικό και μέθοδοι	61
Κεφάλαιο 6. Στατιστική ανάλυση	68
Κεφάλαιο 7. Αποτελέσματα	68
Κεφάλαιο 8. Συζήτηση	74
8.1. Γενικά	74
8.2. Σύνοψη	105
8.3. Μελλοντικό έργο	105
ΠΕΡΙΛΗΨΗ	106
ABSTRACT	107
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	109

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Η αμιοδαρόνη αποτελεί ένα λιπόφιλο αντιαρρυθμικό φάρμακο ευρέως χρησιμοποιούμενο για την ιδιαίτερα αποτελεσματική του δράση στην θεραπεία των αρρυθμιών. Ωστόσο, έχει παρατηρηθεί ή εμφάνιση παρενεργειών σε μεγάλη συχνότητα κατά την οξεία χορήγησή της. Μια από τις πιο επικίνδυνες, για την ζωή του ασθενούς, παρενέργεια είναι η υπόταση. Το Intralipid® – ILE είναι ένα θεραπευτικό διάλυμα γνωστό για την δεσμευτική του δράση κατά των λιπόφιλων φαρμάκων και έχει αναφερθεί ότι απομονώνει την αμιοδαρόνη σε μεγάλο βαθμό στο πλάσμα αν χορηγηθεί ταυτόχρονα.

Στην παρούσα μελέτη διερευνήθηκε κατά πόσο ένα γαλάκτωμα λιπιδίων θα μπορούσε να αναστρέψει την υποτασική δράση της υπερδοσολογίας της αμιοδαρόνης μετά από μια οξεία ενδοφλέβια χορήγηση της σε ένα καθιερωμένο χοίρειο μοντέλο καρδιαγγειακής έρευνας, και κατά πόσο θα μπορούσε να βελτιώσει την επιβίωση μετά από 4 ώρες παρακολούθησης.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το ενδοφλέβιο γαλάκτωμα λιπιδίων (Intralipid®-ILE) είναι γνωστό για την δεσμευτική του δράση στα λιπόφιλα φάρμακα. Από την παραγωγή του το 1961, έχει εξελιχθεί από ένα συστατικό μιας ολοκληρωμένης παρεντερικής διατροφής (TPN), σε ένα φάρμακο οδηγό, για να φτάσει στον πιο πρόσφατό του ρόλο, αυτόν του συμπληρώματος στην ανάνηψη της καρδιαγγειακής κατάρρευσης που επιφέρουν τα τοπικά αναισθητικά (Careiro, et al, 2013). Αν και μόλις πρόσφατα έχει εισαχθεί ως αντίδοτο στην ιατρική, στο κομμάτι της έρευνας έχει αποδείξει μέχρι σήμερα την αποτελεσματικότητά του στην θεραπεία της συστηματικής τοξικότητας των τοπικών αναισθητικών. Επιπλέον, τα διαρκώς αυξανόμενα στοιχεία δείχνουν ότι το ILE θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί ως ένα νέο αντίδοτο δηλητηριάσεων για ένα ευρύ φάσμα λιπόφιλων φαρμάκων (Jamaty et al, 2010; Kaplan and Whelan, 2012). Το ILE συνιστάται για την θεραπεία δηλητηριάσεων οφειλομένων σε τοπικά αναισθητικά (Niiya et al, 2010).

Η καρδιαγγειακή κατάρρευση είναι η πιο επικίνδυνη επιπλοκή της απορρόφησης των τοπικών αναισθητικών ή της ενδοφλέβιας χορήγησής τους κατά την διάρκεια της αναισθησίας (Weinberg, 2002). Η συστηματική απορρόφηση των τοπικών αναισθητικών έχει την δυνατότητα να προκαλέσει καρδιαγγειακή κατάρρευση που θεωρείται ανθεκτική στα τρέχοντα πρωτόκολλα αναζωογόνησης, αν και σπάνια συναντάται (Albright, 1979). Το ουσιαστικό όφελος του ILE παρατηρήθηκε για πρώτη φορά το 1997, μετά την συμπτωματική ανακάλυψη της σχέσης της καρνιτίνης με την καρδιοτοξικότητα των τοπικών αναισθητικών (Weinberg et al, 1997). Ο Δρ. Guy Weinberg, ένας κορυφαίος ερευνητής στον τομέα

του ILE, υποκινήθηκε από αυτή του την ανακάλυψη για να κάνει μια μελέτη σε αρουραίους η οποία τεκμηριώνει την μείωση της καρδιοτοξικότητας της μπουπιβακαΐνης μετά την χορήγηση του ILE (Weinberg et al, 1998), γεγονός που υποδηλώνει ότι το ILE μπορεί να δρα καρδιοπροστατευτικά. Τελικά, η βιβλιογραφική υποστήριξη για τις πιθανές επιδράσεις του ILE κατά των δηλητηριάσεων από τοπικά αναισθητικά, οδήγησε στην πρώτη τεκμηριωμένη επιτυχή χρήση του σε κλινικό περιβάλλον το 2006, ως θεραπεία διάσωσης της καρδιαγγειακής κατάρρευσης οφειλόμενης στην μπουπιβακαΐνη (Rosenblatt, 2006). Μια πρόσφατη αναφορά στην κτηνιατρική βιβλιογραφία τεκμηριώνει την επιτυχή χρήση του ILE ως θεραπεία σε μια γάτα που υποφέρει από δηλητηρίαση από τοπικό αναισθητικό. Η γάτα ανέκαμψε κλινικά από τις καρδιαγγειακές παρενέργειες της λιδοκαΐνης, μετά από εφάπαξ ενδοφλέβια χορήγηση 1,5ml/kg ILE σε πάνω από 30 λεπτά (O' Brien et al, 2010). Επιπλέον μελέτες σε σκύλους επιβεβαίωσαν την αποτελεσματικότητα του ILE στην αντιμετώπιση της τοξικότητας από θανατηφόρα υπερδοσολογία μπουπιβακαΐνης ακόμη και μετά από ένα διάστημα 20 λεπτών (Weinberg et al, 2003). Μεταγενέστερες αναφορές αποδεικνύουν την ταχεία αναστροφή των τοπικών αναισθητικών (LA) σε συστηματική τοξικότητα (LAST) με την χρήση του ILE, συνήθως μετά από αποτυχημένες προσπάθειες τυπικής αναζωογόνησης (Weinberg et al, 2003; Weinberg et al, 2008).

Η θεραπεία με λιπίδια έχει χρησιμοποιηθεί εκτός από ασθενείς με τοξικότητα από τοπικά αναισθητικά, και σε ασθενείς που υπέφεραν από δηλητηριάσεις (Sirianni et al, 2008; Weinberg et al, 2009). Η πρώτη επιτυχημένη χρήση των ILE σε δηλητηρίαση από μη τοπικό αναισθητικό αναφέρθηκε από τον Sirianni et al (2008). Η υπόθεση αυτή αφορούσε ένα 17χρονο κορίτσι που υπέστη καρδιακή ανακοπή μετά από υπερβολική χρήση μπουπροπιόνης και λαμοτριγίνης. Μετά από 70 λεπτά

αποτυχημένων προσπαθειών ανάνηψης, η αυτόματη κυκλοφορία αποκαταστάθηκε 1 λεπτό μετά την χορήγηση 100 mL 20% ILE. Τελικά το κορίτσι εξήλθε του νοσοκομείου νευρολογικά ανεπηρέαστο. Από αυτή την έκθεση είναι σημαντικό να κατανοήσουμε τον μηχανισμό με τον οποίο η τοξικότητα των λιποδιαλυτών ενώσεων μπορεί να περιοριστεί ή να αναστραφεί με την χρήση λιπιδίων, καθώς και την καταλληλότητα της χρήσης τους σε δηλητηριάσεις από μη τοπικά αναισθητικά.

Η τρέχουσα βιβλιογραφία υποστηρίζει σθεναρά την χορήγηση του ILE σε ασθενείς με καρδιακή ανακοπή μετά από υπερβολική λήψη τοπικών αναισθητικών (Pickard et al, 2009). Πραγματικά, η χρήση του ILE έχει αποδειχθεί ότι είναι αποτελεσματική στην επείγουσα θεραπεία νευροτοξικότητας και καρδιοτοξικότητας που προκύπτει από μια γκάμα καρδιαγγειακών και ψυχοτρόπων φαρμάκων (Karlan and Whelan, 2012; Harvey and Cave 2008).

Η αμιοδαρόνη αναπτύχθηκε στο Βέλγιο το 1962 και χρησιμοποιήθηκε ως ένα νέο αγγειοδιασταλτικό για την θεραπεία της στηθάγχης (Singh 1983; Charlier et al, 1968). Μεταγενέστερα, αναφέρθηκε η αντιαρρυθμική της δράση καθιστώντας την ως το φάρμακο που έχει προκαλέσει αυξανόμενο ενδιαφέρον για την θεραπεία των καρδιακών αρρυθμιών (Santangeli et al, 2011). Ωστόσο, το κύριο μειονέκτημα της αμιοδαρόνης ήταν η εμφάνιση παρενεργειών σε σχετικά υψηλή συχνότητα. Πολλές από αυτές είναι απλώς μια επέκταση των αναμενόμενων αντιαρρυθμικών δράσεων και μπορούν να παρατηρηθούν κατά την διάρκεια της οξείας χορήγησης του φαρμάκου. Παρ'όλα αυτά, η πλειοψηφία αυτών περιλαμβάνει όργανα και άλλα συστήματα πέραν της καρδιάς, και σχετίζεται με την διάρκεια ζωής του συσσωρευμένου φαρμάκου. Επιπλέον, αποδείχθηκε ότι, όταν η αμιοδαρόνη χορηγείται ενδοφλεβίως, προκαλεί υπόταση τόσο σε ανθρώπους όσο και σε χοίρεια πρότυπα (Xanthos et al, 2007a; Xanthos et al, 2007b; Karlis et al, 2014).

Κατά την τελευταία δεκαετία υπήρξαν αναδυόμενα πειραματικά και ανεπίσημα στοιχεία που δημοσιεύτηκαν στην ιατρική και (σε μικρότερο βαθμό) στην κτηνιατρική βιβλιογραφία, υποστηρίζοντας την χρήση του ILE στο να αντιστρέψει αιμοδυναμικά και νευρολογικά, σημαντικές δηλητηριάσεις προκαλούμενες από την κατάποση διαφορετικών κατηγοριών αντιαρρυθμικών φαρμάκων, όπως οι αναστολείς διαύλων ασβεστίου και οι α-αποκλειστές (Kaplan and Whelan 2012). Μέχρι σήμερα μόνο μια μελέτη ανέφερε ότι η αμιοδαρόνη απομονώθηκε σε μεγάλο βαθμό στο πλάσμα, έπειτα από ενδοφλέβια χορήγηση λιπιδίων η οποία απέτρεψε την υπόταση που προκλήθηκε από την έγχυση αμιοδαρόνης (Niiya et al, 2010). Ωστόσο, οι συγγραφείς αυτής της μελέτης χορήγησαν αμιοδαρόνη ταυτόχρονα με λιπίδια ή με διάλυμα Ringer's. Παρά το γεγονός ότι ο πρωταρχικός τους στόχος ήταν να αποδειχθεί ότι η αμιοδαρόνη απομονώνεται στα ζώα που έλαβαν διάλυμα λιπιδίων, το ζωικό τους μοντέλο δεν κατάφερε να μιμηθεί ένα πραγματικό μοντέλο οξείας τοξικότητας, όπου ένας κλινικός καλείται να αναστρέψει τις παρενέργειες της υπερδοσολογίας μετά την εμφάνισή τους. Καθώς το ILE κερδίζει την αποδοχή ως μια σημαντική φαρμακευτική επιλογή σε μια ποικιλία καταστάσεων αναζωογόνησης, οποιαδήποτε αλληλεπίδραση με τα πρότυπα φάρμακα υποστήριξης της ζωής, θα πρέπει να διευκρινιστεί ούτως ώστε να προσαρμοστεί ανάλογα η θεραπεία.

Λαμβάνοντας υπόψη, το γεγονός ότι κάθε κλινικός αναλαμβάνει να θεραπεύσει κάποια τοξικότητα, αφού αυτή έχει συμβεί, και ότι η αμιοδαρόνη είναι ένα κοινό φάρμακο που χορηγείται ενδοφλεβίως για διάφορες μορφές αρρυθμιών, ο σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν να ερευνηθεί κατά πόσο ένα διάλυμα λιπιδίων θα μπορούσε να αντιστρέψει την υποτασική δράση, η οποία προκλήθηκε από την υπερδοσολογία αμιοδαρόνης μετά από οξεία ενδοφλέβια χορήγησή της, σε ένα

καθιερωμένο χοίρειο μοντέλο καρδιαγγειακής έρευνας και να βελτιώσει την επιβίωση.

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Κεφάλαιο 1. Αμιοδαρόνη

1.1. Εισαγωγή

Η αμιοδαρόνη είναι ιδιαίτερα αποτελεσματική και γι' αυτό το λόγο αποτελεί ένα από τα πιο ευρέως χρησιμοποιούμενα μέσα για την θεραπεία των αρρυθμιών, παρά τις ανεπιθύμητες ενέργειες που προκαλεί ειδικά της οξείας και χρόνιας πνευμονικής τοξικότητας. Η αμιοδαρόνη είναι ένα παράγωγο δι-ιωδιωμένου βενζοφουρανίου (περιέχει 37% ιωδίου κατά βάρος) το οποίο εισήχθη στην κλινική πρακτική σαν αντί-στηθαγγικός παράγοντας το 1962 και το 1967 αναπτύχθηκε για την θεραπεία της κοιλιακής και υπερκοιλιακής ταχυαρρυθμίας, αποδεικνύοντας ότι είναι ένας ισχυρός αντιαρρυθμικός παράγοντας (Papiris et al, 2010). Η αμιοδαρόνη έχει κατηγοριοποιηθεί ως ένας κατηγορίας III αντιαρρυθμικός παράγοντας (Vaughan-Williams classification), καθώς παρατείνει την μυοκαρδιακή επαναπόλωση μέσω του αποκλεισμού των διαύλων καλίου. Παρ' όλα αυτά, η αμιοδαρόνη έχει πολλές άλλες επιδράσεις συμπεριλαμβανομένων των ενεργειών που είναι παρόμοιες με εκείνες των αντιαρρυθμικών των κατηγοριών I, II και IV· μειώνει την ταχύτητα αγωγής αναστέλλοντας την αγωγή διαύλων νατρίου (δράση κατηγορίας I), αποκλείει μη-συναγωνιστικά τους α- και β- αδρενεργικούς υποδοχείς (δράση κατηγορίας II), αλλά επίσης δρα και ως αποκλειστής διαύλων ασβεστίου (δράση κατηγορίας IV). Η αμιοδαρόνη είναι σήμερα εγκεκριμένη για την θεραπεία απειλητικών για την ζωή επαναλαμβανόμενων κοιλιακών αρρυθμιών, όπως είναι η κοιλιακή μαρμαρυγή (KM) ή η κοιλιακή ταχυκαρδία (KT), όταν αυτές δεν ανταποκρίνονται σε τεκμηριωμένες επαρκείς δόσεις άλλων διαθέσιμων αντιαρρυθμικών φαρμάκων ή όταν οι εναλλακτικοί παράγοντες δεν είναι ανεκτοί. Αξίζει να σημειωθεί ότι οι

συνταγογραφήσεις αμιοδαρόνης διπλασιάστηκαν μεταξύ του 1989 και του 1994, και ότι η χρήση της αυξήθηκε περαιτέρω στην συνέχεια. Επειδή η υπόταση είναι μια συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια της ενδοφλέβιας υδροχλωρικής αμιοδαρόνης (Karlis et al, 2014; Niiya et al, 2010), συνιστάται η δόση φόρτισης (2,14 mg/kg για έναν ασθενή 70 κιλών) να χορηγείται αργά, για πάνω από 10 λεπτά (πιο αργά από 0,214 mg/kg/min). Ωστόσο, παρά την σύσταση αυτή, έχουν καταγραφεί στην βιβλιογραφία σημαντικά αποτελέσματα στον άνθρωπο (Xanthos et al, 2007a; Xanthos et al, 2007b).

Οι πειραματικές μελέτες των Singh και Vaughan Williams (1970) απέδειξαν τις ηλεκτροφυσιολογικές ιδιότητες της αμιοδαρόνης, δηλαδή την ικανότητά της να παρατείνει το δυναμικό δράσης της καρδιάς και την ενεργό ανερέθιστη περίοδο, έχοντας την ίδια αποτελεσματικότητα τόσο στους κόλπους, όσο και στις κοιλίες. Αυτές οι φαρμακολογικές ιδιότητες μεταφράζονται από κλινικής απόψεως, στον έλεγχο ενός ευρέος φάσματος καρδιακών ταχυαρρυθμιών, που κυμαίνονται από τις πρόωρες κοιλιακές ή κολπικές συστολές τις εμμένουσες ταχυαρρυθμίες και τον αιφνίδιο καρδιακό θάνατο (SCD). Ο κίνδυνος του SCD είναι πιο συχνός σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια, στους οποίους εμφανίζεται στον 1 χρόνο σε ποσοστό μεταξύ 4% και 13% (MERIT-HF 1999; Mozaffarian et al, 2007). Οι εμφυτεύσιμοι καρδιακοί απινιδωτές (ICD) αποτελούν ένα αποτελεσματικό μέσο για την πρόληψη του SCD σε ασθενείς με δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας, παρ' όλα αυτά, η χρήση τους έχει περιοριστεί λόγω κόστους και πρόσβασης στην τεχνολογία (Sanders et al, 2005). Δεν θεωρούνται όλοι οι ασθενείς υψηλού κινδύνου εμφάνισης SCD, υποψήφιοι για ICD, συμπεριλαμβανομένων και αυτών με καρδιακή ανεπάρκεια New York Heart Association (NYHA) κατηγορίας IV ή εκείνους με προσδόκιμο ζωής <1 έτους. Για την μείωση των SCD έχουν μελετηθεί εναλλακτικοί φαρμακολογικοί παράγοντες. Επί του παρόντος, υπάρχουν αντικρουόμενα δεδομένα σχετικά με την

αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της αντιαρρυθμικής θεραπείας με αμιοδαρόνη για την πρόληψη του SCD (Piccini et al, 2009). Σύμφωνα με αυτές τις παρατηρήσεις, η αμιοδαρόνη έχει ένδειξη κατηγορίας IIb (Επίπεδο απόδειξης Γ) για την πρόληψη του SCD σε ασθενείς που δεν είναι κατάλληλοι για την εμφύτευση ICD (Zipes et al, 2006). Ως αποτέλεσμα, η αμιοδαρόνη έχει ένα ευρύ φάσμα κλινικών εφαρμογών, όταν οι υπόλοιπες θεραπείες δεν είναι αποτελεσματικές.

Οι προηγούμενες συστηματικές ανασκοπήσεις που δημοσιεύτηκαν πριν από την προηγούμενη δεκαετία, έδειξαν ότι η αμιοδαρόνη σχετίζεται με μειωμένους θανάτους από αρρυθμίες· ωστόσο, δεν ενσωματώνουν πιο σύγχρονες δοκιμές μεγάλης κλίμακας συμπεριλαμβανομένων του Αιφνίδιου Καρδιακού Θανάτου στην Δοκιμασία Συγκοπής (SCD-HeFT) και της βέλτιστης φαρμακευτικής θεραπείας σε ασθενείς με εμφυτεύσιμο απινιδωτή (OPTIC) (Sim et al, 1997). Επιπλέον, όλες οι προηγούμενες συστηματικές ανασκοπήσεις και μετά-αναλύσεις τεκμηρίωσαν ξεκάθαρα την οξεία υποτασική δράση που προκαλεί η ενδοφλέβια χορήγηση αμιοδαρόνης, χωρίς όμως να τεκμηριωθεί η δράση αυτή στην από του στόματος χορήγηση του φαρμάκου.

1.2. Ανεπιθύμητες ενέργειες

Μια δεκαετία μετά την πρώτη χρήση της αμιοδαρόνης στην ιατρική, έγινε προφανές ότι, εκτός από τις θεραπευτικές της ιδιότητες, προκαλεί τοξικότητα σε όργανα του γαστρεντερικού σωλήνα, του ήπατος, των οφθαλμών, του θυρεοειδούς αδένου, του δέρματος, του νευρομυϊκού συστήματος, της ουρογεννητικής οδού, στην καρδιάς καθώς και στους πνεύμονες. Πνευμονίτιδα από αμιοδαρόνη περιγράφηκε για πρώτη φορά στις αρχές της δεκαετίας του 1980 στις ΗΠΑ, αν και παρατηρήθηκαν

παρόμοια περιστατικά και στην Ευρώπη (Niiya et al, 2010). Επιπλοκές του αναπνευστικού συστήματος έχουν αναγνωριστεί ως οι πιο κοινές μορφές τοξικότητας και αντιπροσωπεύουν έναν από τους κορυφαίους λόγους διακοπής του φαρμάκου. Οι θανατηφόρες επιπλοκές της αμιοδαρόνης περιλαμβάνουν το σύνδρομο της οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας (ARDS), την πνευμονική ίνωση, τη κίρρωση και τη βραδυκαρδία που οδηγεί σε ανακοπή.

Οι παρενέργειες της αμιοδαρόνης στον πνεύμονα ενδέχεται να ξεκινήσουν πολύ νωρίς, μόλις μετά την έναρξη της θεραπείας και να διαρκέσουν για αρκετά χρόνια μετά. Τα βασικά κλινικά και εργαστηριακά στοιχεία για τη διάγνωση τους είναι: ο βήχας, οι νέες πνευμονικές διηθήσεις στην ακτινογραφία θώρακος, η μειωμένη διαχυτική χωρητικότητα μονοξειδίου του άνθρακα στον πνεύμονα (DLCO) στο κατάλληλο κλινικό περιβάλλον χρήσης αμιοδαρόνης, μετά από προσεκτικό περιορισμό της λοίμωξης, η κακοήθεια και το πνευμονικό οίδημα. Έχει αναφερθεί τοξικότητα του αναπνευστικού που κυμαίνεται από ήπια υποξεία των αεραγωγών, ασθένειες των πνευμόνων ή του υπεζωκότα έως ραγδαία εξελισσόμενη και θανατηφόρα ARDS (Papiris et al, 2010).

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που προκαλεί η αμιοδαρόνη στον θυρεοειδή και στους οφθαλμούς εμφανίζονται σε μεγαλύτερη συχνότητα από ότι στους πνεύμονες. Ωστόσο, η τελευταία θεωρείται πιο ανησυχητική αρνητική επίπτωση λόγω του ότι δεν υπάρχει δυνατότητα αναστροφής και έχει θανάσιμες συνέπειες. Οι επιπτώσεις της τοξικότητας των πνευμόνων ποικίλλουν ανάλογα με τον σχεδιασμό των μελετών που τις περιγράφουν και με τα κριτήρια που χρησιμοποιούνται για τον ορισμό τους. Η τοξικότητα των πνευμόνων αναφέρεται περισσότερο στον ενήλικο πληθυσμό ανά τον κόσμο. Μια από τις λιγότες διπλά τυφλές κλινικές δοκιμές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο, εξέταζε την αποτελεσματικότητα της αμιοδαρόνης σε ασθενείς με

συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια και ασυμπτωματικές κοιλιακές αρρυθμίες, το 1,2% των ασθενών που έλαβε αμιοδαρόνη σε δόση των 300-800 mg ημερησίως, αντιμετώπισε σοβαρή πνευμονική ίνωση σε σύγκριση με το 0,9% της ομάδας ελέγχου (Singh et al, 1995). Η συχνότητα εμφάνισης τοξικότητας του πνεύμονα αυξάνεται σε άλλες μελέτες και κυμαίνεται από 4,2% έως 17%. Η τοξικότητα αυτή ορίζεται ως η ανάπτυξη βήχα, πυρετού, δύσπνοιας και/ή πλευριτικού πόνου στο στήθος σε συνδυασμό με νέα ακτινολογικά ευρήματα σε ασθενείς χωρίς ενδείξεις συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας, μολυσματικής ασθένειας ή κακοήθειας που υποχωρούν με την παύση του φαρμάκου (Papiris et al, 2010).

Η ηλικία είναι ένας από τους σημαντικότερους παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση παρενεργειών του πνεύμονα από την αμιοδαρόνη, με τους ηλικιωμένους ασθενείς να είναι πιο επιρρεπείς (Papiris et al, 2010). Μάλιστα, η τοξικότητα των πνευμόνων που προκαλείται από την αμιοδαρόνη, αυξάνεται 3 φορές περισσότερο για κάθε 10 ηλικιακά έτη σε ασθενείς ηλικίας >60 ετών, σε σύγκριση με τα άτομα ηλικίας <60 ετών (Ernawati et al, 2008). Πιο συγκεκριμένα, οι αλλαγές στην πνευμονική λειτουργία, ειδικά η DLCO, φαίνονται να έχουν σημαντικά επιταχυνόμενη μείωση σε ηλικιωμένους ασθενείς. Άλλοι σημαντικοί παράγοντες κινδύνου τοξικότητας των πνευμόνων, σχετίζονται με την διάρκεια και την ένταση της θεραπείας με αμιοδαρόνη. Συγκεκριμένα, οι ασθενείς που λαμβάνουν αμιοδαρόνη για 6-12 μήνες παρουσιάζουν τον υψηλότερο κίνδυνο (Ernawati et al, 2008; Rotmensch et al, 1980). Σύμφωνα με πρόσφατα στοιχεία, η αθροιστική συχνότητα εμφάνισης τοξικότητας του πνεύμονα από χρήση αμιοδαρόνης αυξήθηκε στο 4,2%, 7,8% και 10,6% στα 1, 3 και 5 χρόνια χρήσης αντίστοιχα (Yamada et al, 2007). Οι αθροιστικές δόσεις και οι δόσεις συντήρησης της αμιοδαρόνης θεωρούνται ανεξάρτητοι παράγοντες κινδύνου για την τοξικότητα των πνευμόνων. Αποδείχθηκε

ότι δόσεις συντήρησης αμιοδαρόνης υψηλότερες από 500 mg ανά ημέρα είναι πιο τοξικές από δόσεις χαμηλότερες των 300 mg ανά ημέρα, αν και η τοξικότητα των πνευμόνων μπορεί να αναπτυχθεί ακόμη και σε δόσεις των 200 mg ημερησίως (Yamada et al, 2007; Ott et al, 2003). Μια αθροιστική δόση πάνω από 10 g έως 150 g αυξάνει τον κίνδυνο για πνευμονική τοξικότητα, καθώς και τα επίπεδα των μεταβολιτών δεσאיθυλικού στο πλάσμα κατά την διάρκεια της θεραπείας συντήρησης (Papiris et al, 2010).

Στην δεκαετία του 1990, κατά την διάρκεια καρδιοχειρουργικών επεμβάσεων οι υψηλές συγκεντρώσεις οξυγόνου (υψηλό κλάσμα εισπνεόμενου οξυγόνου [FiO₂]), που χορηγούνταν στους ασθενείς, σε συνδυασμό με την περί-εγχειρητική χρήση αμιοδαρόνης αναδείχθηκαν ως ισχυροί παράγοντες τοξικότητας των πνευμόνων. Σε ορισμένες περιπτώσεις αναπτύχθηκε σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας με σχετικά σημαντική νοσηρότητα και θνησιμότητα (Ashrafian and Davey 2001). Με βάση αυτές τις παρατηρήσεις, καθιερώθηκε η προσεκτική χρήση της αμιοδαρόνης στη μονάδα εντατικής θεραπείας (Papiris et al, 2010).

Ένα κρίσιμο ερώτημα στην χρήση της αμιοδαρόνης είναι κατά πόσο μια προϋπάρχουσα ασθένεια των πνευμόνων είναι ένας ανεξάρτητος παράγοντας εμφάνισης κινδύνου τοξικότητας των πνευμόνων. Αυτό το ζήτημα δεν έχει απαντηθεί σαφώς μέχρι σήμερα, με δοκιμές μεγάλων προσδοκιών να δείχνουν ότι στους επιζώντες μετά από 1 έτος θεραπείας με αμιοδαρόνη, υπάρχει μια μικρή αλλά σημαντική διαφορά στις μετρήσεις DLCO μεταξύ όλων των ασθενών και αυτών με ιστορικό χρόνιας αποφρακτικής πνευμονοπάθειας (ΧΑΠ). Παρ' όλα αυτά, δεν συναντάται καμία διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων όσον αφορά την μη καρδιακή θνησιμότητα, καθώς μια ασυνήθιστη τιμή αναφοράς του DLCO (< 60% της προβλεπόμενης), με ή χωρίς ανώμαλη ακτινογραφία θώρακος, δεν φαίνεται να

προδιαθέτει για τοξικότητα των πνευμόνων (Papiris et al, 2010). Αυτά τα ευρήματα σύμφωνα με τις πιο πρόσφατες παρατηρήσεις δείχνουν ότι η προθεραπεία του DLCO, τουλάχιστον για επίπεδα > 45%, δεν είναι ένας ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου τοξικότητας των πνευμόνων από αμιοδαρόνη. Οι ασθενείς με επίπεδα DLCO χαμηλότερα από αυτές τις τιμές εξαιρούνται από τις μελέτες· γι' αυτό δεν μπορούν να επιτευχθούν σαφή συμπεράσματα (Yamada et al, 2007). Στην μελέτη AFFIRM (Atrial Fibrillation Follow-up of Rhythm Management), η προϋπάρχουσα πνευμονική νόσος συσχετίστηκε με υψηλότερου κινδύνου τοξικότητα των πνευμόνων που προκαλείται από την αμιοδαρόνη, αλλά δεν αύξησε τους θανάτους και τα ποσοστά θνησιμότητας από όλα τα αίτια. Ως εκ τούτου, θεωρείται αποδεκτή η προσεκτική χρήση αμιοδαρόνης για την θεραπεία της κολπικής μαρμαρυγής σε ηλικιωμένους ασθενείς ακόμη και αν προϋπάρχει πνευμονική νόσος (Olshansky et al, 2005).

Αν και η θνησιμότητα λόγω τοξικότητας των πνευμόνων που σχετίζεται με την αμιοδαρόνη προκαλεί μεγάλη ανησυχία στην καθημερινή κλινική πράξη, σπάνια αναφέρεται σε μελέτες και κυμαίνεται από 9% έως 50% όταν αναπτύσσεται ARDS (Ashrafian and Davey 2001; Dusman et al, 1990). Παρά τις προσπάθειες για την ανακάλυψη των μηχανισμών που η αμιοδαρόνη προκαλεί τοξικότητα στον πνεύμονα, δεν έχουν περιγραφεί φάρμακα τα οποία θα μπορούσαν να εμποδίσουν αυτήν την ανάπτυξη. Τα μόνα ενθαρρυντικά αποτελέσματα με βάση τις προηγούμενες πειραματικές παρατηρήσεις δείχνουν ότι η αγγιτενσίνη II που αυξάνεται λόγω χρόνιας καρδιακής ανεπάρκειας φαίνεται να αυξάνει τον κίνδυνο τοξικότητας των πνευμόνων που προκαλεί η αμιοδαρόνη· επίσης η τοξικότητα αυτή είναι λιγότερο συχνή σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία είτε με αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγιτενσίνης (ACE) ή ARBs (Papiris et al, 2010).

1.3. Φαρμακοκινητική και παθοφυσιολογία της βλάβης των πνευμόνων

Η αμιοδαρόνη μέσω της λιπόφιλης βάσης της, συγκεντρώνεται σε όργανα με υψηλή περιεκτικότητα λιπιδίων, όπως είναι ο λιπώδης ιστός, ο θυρεοειδής, το ήπαρ και οι πνεύμονες. Ωστόσο, στο άλλο άκρο του μορίου υπάρχει μια ελαφρώς κατιονική πλευρική αλυσίδα η Α-δισαιθυλαμίνη (υδρόφιλο άκρο), η οποία προσδίδει αμφιφιλικές ιδιότητες. Επιπλέον, η αμιοδαρόνη μεταβολίζεται σε μια πολικότερη ένωση για την διευκόλυνση της νεφρικής απέκκρισης, την Ν-δεσισαιθυλαμιοδαρόνη, από δύο κυτοχρωματικά ένζυμα P450 (CYP): το CYP2C8 στο ήπαρ και το ισοένζυμο CYP3A4 στο ήπαρ και το έντερο. Ο μεταβολίτης διεισδύει στους ιστούς, συμπεριλαμβανομένων των πνευμόνων, περίπου πέντε φορές περισσότερο από το αρχικό μόριο, ενεργώντας ως δεξαμενή παρατεταμένης απελευθέρωσης αυξάνοντας με αυτό τον τρόπο απρόβλεπτα τις συγκεντρώσεις του στον ορό. Η εκτεταμένη δέσμευση της αμιοδαρόνης από τους ιστούς, έχει ως αποτέλεσμα ένα φαρμακοκινητικό προφίλ φαρμάκου με υψηλούς όγκους κατανομής ($V_d = 5000 \text{ L}$), και ένα εξαιρετικά μεγάλο χρόνο ημιζωής ($t_{1/2} = 30 - 108 \text{ ημέρες}$). Αυτά τα χαρακτηριστικά εξηγούν γιατί οι θεραπευτικές και οι τοξικές επιδράσεις του φαρμάκου δεν υποχωρούν αμέσως μετά την διακοπή της θεραπείας, καθώς και γιατί οι επιπλοκές της αμιοδαρόνης που αφορούν οποιοδήποτε όργανο, συμπεριλαμβανομένων των πνευμόνων, συμβαίνουν από ημέρες έως μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας ή κατά την διάρκεια της θεραπείας ακόμη και μήνες μετά την διακοπή της (Halfajee et al, 1983; Kaushik et al, 2001; Kharabsheh et al, 2002).

Ακόμη δεν έχει τεκμηριωθεί η δόση ή η διάρκεια αγωγής ("κατώφλι") της αμιοδαρόνης, ώστε να αποφευχθεί η τοξικότητα που προκαλεί. Η αμιοδαρόνη είναι μια αμφιφιλική κατιονική ένωση και αποτελεί έναν ιδανικό στόχο για την θεραπεία

με ΙΙΕ. Παρεμβαίνει μέσω της κίνησης των φωσφολιπιδίων, κατά μήκος των ενδοκυτταρικών μεμβρανών και αναστέλλει τον καταβολισμό του φωσφολιπιδίου μέσω της ισχυρής της ανασταλτικής δράσης επί της λυσοσωματικής φωσφολιπάσης (Halliwell 1997). Αυτό το αποτέλεσμα οδηγεί στην συσσώρευση υψηλών συγκεντρώσεων δεσμευμένων φωσφολιπιδίων του φαρμάκου στις δομές της μεμβράνης των μακροφάγων λυσοσωμάτων (πεταλοειδή εγκλείσματα στο ηλεκτρονικό μικροσκόπιο). Παρόμοιες συγκεντρώσεις βρέθηκαν σε περιπτώσεις φωσφολιπίδωσης που προκλήθηκε από άλλα αμφίφιλα φάρμακα, καθώς και στην κληρονομική νόσο λυσοσωματικής αποθήκευσης, συμπεριλαμβανομένων των νόσων Niemann-Pick και Fabry. Η φωσφολιπίδωση που προκαλείται από φάρμακα παίρνει την μορφή απάντησης "αφρώδους κυττάρου", π.χ. συσσώρευση λιπιδίων κυρίως στις κυτταρικές γραμμές (μακροφάγα φορτωμένα με λιπίδια και συγγενικά κύτταρα) διαφόρων οργάνων. Τα δομικά κύτταρα των πνευμόνων (πνευμονοκύτταρα τύπου ΙΙ), τα ενδοθηλιακά κύτταρα, καθώς και τα ενδιάμεσα και ενδοκυψελιδικά φλεγμονώδη κύτταρα μπορούν να εμπλακούν· αυτό αποτελεί ένα είδος διαταραχής του πνεύμονα η οποία αναφέρεται ως "λιποειδής πνευμονία" (Papiris et al, 2010).

Η φωσφολιπίδωση στους πνεύμονες μπορεί να προκαλέσει δύο επιδράσεις διαφορετικής διαβάθμισης φυσιολογικής και κλινικής σημασίας. Πρώτον, την παραπάνω λιποειδή πνευμονία, όπου τα αφρώδη κύτταρα καταλαμβάνοντας χώρο ενδοκυψελιδικά και ενδιάμεσα, μπορεί να μειώσουν μόνο την ενεργή επιφάνεια ανταλλαγής αερίων· συνήθως δεν προκαλεί συμπτώματα σε ασθενείς με φυσιολογικούς πνεύμονες υψηλής αποθεματικότητας και μπορεί να ανιχνευτεί μόνο από μέτρια και σταδιακή μείωση της DLCO. Αυτή αντιπροσωπεύει την λεγόμενη "επίδραση της αμιοδαρόνης" στους πνεύμονες. Η δεύτερη επίδραση περιλαμβάνει αρκετές διακριτές κλινικές οντότητες που σχετίζονται με τα διαφορετικά πρότυπα

φλεγμονώδους αντίδρασης των πνευμόνων (βλάβη ιστών), και ορθώς ονομάζεται "τοξικότητα της αμιοδαρόνης", η οποία μπορεί να εκφράζεται κλινικά ως Χρόνια Ηωσινοφιλική Πνευμονία (ΧΗΠ), Κρυπτογενής Οργανούμενη Πνευμονίτιδα (ΚΟΠ) [πρώην αποκαλούμενη Αποφρακτική Βρογχιολίτιδα Οργανούμενη Πνευμονία (BOOP)]. Μπορεί να παρατηρηθούν: Οξεία Ινώδης και Οργανούμενη Πνευμονία (AFOP), οζίδια ή μάζες που μοιάζουν με αλλοιώσεις (Amiodaronomas), Μη Ειδική Διάμεση Πνευμονία (NSIP), Ιδιοπαθής Πνευμονική Ύωση (ΠΠ)-όπως η διάμεση πνευμονία, Αποφολιδωτική Διάμεση Πνευμονία (DIP), Οξεία Πνευμονική Βλάβη (ALI) / ARDS και Διάχυτη Κυψελιδική Αιμορραγία (DAH). Σπανιότερα μπορεί να εμφανιστεί υπεζωκοτική / περικαρδιακή νόσος. Παρόμοιες βλάβες του πνευμονικού ιστού μπορεί να προκληθούν από άλλα παράγωγα φουρανίου, όπως η νιτροφουραντοΐνη και η βλεομυκίνη (Papiris et al, 2010).

Η τοξικότητα της αμιοδαρόνης πιθανώς να σχετίζεται με ένα συνδυασμό διαφόρων μηχανισμών: (i) μια "κυτταροτοξική" επίδραση στα πνευμονοκύτταρα τύπου II, καθώς και σε άλλα κύτταρα του πνευμονικού παρεγχύματος, όπως τα φλεγμονώδη κύτταρα, τα ενδοθηλιακά κύτταρα και οι ινοβλάστες; (ii) έναν "άνοσο" μεσολαβητή μηχανισμό σε ασθενείς με γενετική προδιάθεση και (iii) την ενεργοποίηση του συστήματος του ενζύμου της αγγειοτενσίνης (Papiris et al, 2010; Kousseifi et al, 2009). Ο μηχανισμός τοξικότητας οδηγεί στην διάσπαση των λυσοσωμικών μεμβρανών από μόρια αμιοδαρόνης μέσω της ενεργοποίησης της πρωτεΐνης C, και την επακόλουθη απελευθέρωση των τοξικών ριζών οξυγόνου, οι οποίες μπορεί να ενεργοποιήσουν τις οδούς κασπασών οδηγώντας στην απόπτωση των επιθηλιακών κυττάρων του πνεύμονα (Baritussio et al, 2001). Πρόκειται για άλλον ένα μηχανισμό που σχετίζεται με την μειωμένη απενεργοποίηση των τοξικών μεταβολιτών του φαρμάκου (Reasor et al, 1996; Massey et al, 1995). Επιπλέον,

in vitro μελέτες της τελευταίας δεκαετίας, τόσο σε πρωτογενείς καλλιέργειες πνευμονοκυττάρων τύπου II και στην ανθρώπινη A549 κυψελιδική επιθηλιακή κυτταρική γραμμή, έχουν δείξει ότι η αμιοδαρόνη προκαλεί απόπτωση των κυψελιδικών επιθηλιακών κυττάρων (AEC), η οποία αποτρέπεται με χορήγηση ανταγωνιστών αγγειοτενσίνης II. Η αμιοδαρόνη φαίνεται να ρυθμίζει αυξητικά τον αγγειοτενσιογόνο αγγελιοφόρο RNA και την πρωτεΐνη σε πρωτογενείς κυτταρικές καλλιέργειες ενεργοποιώντας τους μεταγραφικούς παράγοντες της πρωτεΐνης-1 (Papiris et al, 2010). Η αγγειοτενσίνη II είναι γενικά αυξημένη σε ασθενείς με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια. Αρκετά πειράματα έχουν δείξει ότι η αγγειοτενσίνη II αυξάνει την απόπτωση των AEC που προκαλεί η αμιοδαρόνη. Σε μια μελέτη που έγινε σε αρουραίους με πνευμονική ίωση οφειλόμενη στην βλεομυκίνη, η αγγειοτενσίνη II απέδειξε ότι προάγει την ίωση μέσω της διέγερσης του υποδοχέα τύπου 1 της αγγειοτενσίνης II και μετασχηματίζει τον αυξητικό παράγοντα-β (Otsuka et al, 2004). Η απόπτωση των AEC παίζει σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη της οξείας πνευμονικής βλάβης, της ίωσης, του συνδρόμου οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας και άλλων πνευμονικών φλεγμονών καθώς και ιωτικών συνδρόμων (Lopez et al, 2009). Επιπλέον, η απόπτωση των επιθηλιακών κυττάρων είναι ένα κοινό συμβάν και πιθανόν είναι ένα βασικό χαρακτηριστικό της ιδιοπαθούς πνευμονικής ίωσης. Αρκετοί μηχανισμοί φαίνεται να εμπλέκονται σε αυτή την διαδικασία, συμπεριλαμβανομένης της επαναρύθμισης της απελευθέρωσης πεπτιδίων αγγειοτενσίνης που προκαλούν επιθηλιακή απόπτωση από ινοβλάστες / μονοϊνοβλάστες (Selman and Pardo 2003). Με βάση αυτές τις παρατηρήσεις, είναι δυνατό κανείς να υποθέσει ότι η συνεργατική δράση της αμιοδαρόνης και της αγγειοτενσίνης II επί της AEC απόπτωσης, θα μπορούσε να είναι ένα σημαντικό μονοπάτι της πνευμονικής βλάβης που σχετίζεται με την αμιοδαρόνη.

Όσον αφορά την ανοσολογική προοπτική, μερικοί συγγραφείς υποστηρίζουν την ανισορροπία μεταξύ των T βοηθών (Th) τύπου 1 και τύπου 2 των υποπληθυσμών των λεμφοκυττάρων και της παραγωγής κυτοκινών (Kuruma et al, 2009). Όπως είναι ο παράγοντας-α νέκρωσης όγκων και μετασχηματισμού του αυξητικού παράγοντα-β, που απελευθερώνονται από τα κυψελιδικά μακροφάγα σε ένα χοίρειο μοντέλο τοξικότητας με αμιοδαρόνη (Reinhart and Gairola 1997). Τόσο ο “κυτταροτοξικός” όσο και ο “ανοσοποιητικός” μηχανισμός θα μπορούσαν να οδηγήσουν ανεξάρτητα ή σε συνδυασμό στην έκφραση του ιστού διαφόρων μορφών τραυματισμού του πνεύμονα.

1.4. Οξεία πνευμονική νόσος και νόσος των αεραγωγών

Η αναγνώριση και η αντιμετώπιση της οξείας πνευμονικής τοξικότητας από αμιοδαρόνη στην μονάδα εντατικής θεραπείας είναι μια πρόκληση για τον κλινικό ιατρό. Μπορεί να συμβεί από την δεύτερη ημέρα της θεραπείας και για αθροιστικά χαμηλές ενδοφλέβιες δόσεις των 1000 – 1500 mg (Papiris et al, 2010). Οι παράγοντες κινδύνου σχετίζονται με την οξεία πνευμονική τοξικότητα που προκαλεί η αμιοδαρόνη, συμπεριλαμβανομένης της πνευμονικής αγγειογραφίας, της καρδιοχειρουργικής επέμβασης και του υψηλού FiO₂. Η οξεία πνευμονική νόσος που προκαλεί η αμιοδαρόνη έχει επίσης περιγραφεί κατά την αιφνίδια διακοπή χορήγησης κορτικοστεροειδών (Charles et al, 2006). Η εμφάνιση της οξείας πνευμονικής νόσου που προκαλεί η αμιοδαρόνη είναι σπάνια και αναφέρεται περιστασιακά, αν και ορισμένοι συγγραφείς προτείνουν ότι η αμιοδαρόνη έχει δυνητικά σημαντικό αλλά και σε μεγάλο βαθμό υπο-αναγνωρισμένο ρόλο στην πρόκληση ALI / ARDS σε

μερικούς ασθενείς· ιδιαίτερα σε εκείνους που υποβάλλονται σε καρδιοχειρουργική επέμβαση (Ashrafian H, Davey 2001).

Η οξεία πνευμονική τοξικότητα που σχετίζεται με την αμιοδαρόνη, περιγράφηκε για πρώτη φορά το 1985 σε δύο ασθενείς που ανέπτυξαν ταχύτατη και μοιραία αναπνευστική ανεπάρκεια μετά από πνευμονική αγγειογραφία (Wood et al, 1985). Μερικοί τύποι οξείας βλάβης πνευμονικού ιστού έχουν αποδοθεί στην τοξικότητα της αμιοδαρόνης. Το πρότυπο ARDS, με ή χωρίς κυψελιδική αιμορραγία, ανήκει στον πιο οξύ τύπο τοξικότητας της αμιοδαρόνης που χαρακτηρίζεται από απότομη έναρξη, ταχεία εξέλιξη και υψηλή θνησιμότητα. Η ακτινογραφία θώρακος συνήθως δείχνει ανομοιόμορφη ή διάχυτη διήθηση διμερώς στην διάμεση ή και στην κυψελιδική συρροή, την οποία επιβεβαιώνει η αξονική τομογραφία θώρακος.

Σε αυτή την οξεία έναρξη πνευμονικής τοξικότητας λόγω της αμιοδαρόνης, μπορεί να κυριαρχούν ο πυρετός, ο βήχας, η δύσπνοια και ο πλευριτικός πόνος στο στήθος, ενώ σε ήδη διασωληνωμένο μετεγχειρητικό ασθενή την μόνη απόδειξη της επερχόμενης πνευμονικής βλάβης αποτελούν η εμφάνιση κυψελιδικών ή "θαμβής υάλου" σκιάσεων στην ακτινογραφία ή στην αξονική τομογραφία θώρακος, καθώς και η ταχεία επιδείνωση της αναπνευστικής κατάστασης. Η διαφορική διάγνωση, αν και είναι δύσκολη, είναι απαραίτητη σε περιστατικά λοιμώδους πνευμονίας, γαστρικής αναρρόφησης, άλλων αιτιών ALI / ARDS καθώς και στην πνευμονική εμβολή. Η αιμόπτυση είναι σπάνια, ακόμη και σε περιπτώσεις κυψελιδικής αιμορραγίας. Υπάρχουν κάποιες ενδείξεις ότι σε βραχυπρόθεσμο πλαίσιο χειρουργικών επεμβάσεων (ιδιαίτερα καρδιοχειρουργικών), παράγοντες όπως η υψηλή χορήγηση FiO₂, η βλάβη στους πνεύμονες από διασωλήνωση / αερισμό, η χειρουργική βλάβη στο στέρνο και η συστηματική φλεγμονώδης αντίδραση που προκαλείται από την καρδιοπνευμονική παράκαμψη (σύνδρομο "post-pump")

μπορούν να προκαλέσουν ARDS. Επίσης ARDS μπορεί να προκληθεί από την χρήση σκιαγραφικών ουσιών στην αγγειογραφία μέσω ενός τοξικού μηχανισμού υψηλής παραγωγής υπεροξειδίου και της απελευθέρωσης ενεργών σωμάτων ιωδίου (Papiris et al, 2010). Μπορεί επίσης να προκληθεί πρόιμη έναρξη οξείας διάχυτης διάμεσης πνευμονίτιδας συνοδευόμενης από αναπνευστική ανεπάρκεια με ιστοπαθολογικά χαρακτηριστικά. Η ανίχνευση των αντισωμάτων εναντίον της σπειραματικής βασικής μεμβράνης, στην περίπτωση τοξικότητας από αμιοδαρόνη, έχει αναφερθεί μια φορά στη βιβλιογραφία, χωρίς όμως περαιτέρω τεκμηρίωση αυτής της παρατήρησης (Papiris et al, 2010). Τέλος, μια εντελώς διαφορετική παρουσίαση συσχετίζει την τοξικότητα της αμιοδαρόνης με δυσμενείς επιπτώσεις όπως είναι ο βρογχόσπασμος, το παροξυσμικό άσθμα και το αγγειοοίδημα.

1.5. Υποξεία / Χρόνια πνευμονοπάθεια

Η λιποειδής πνευμονία αναφέρεται επίσης στην βιβλιογραφία. Τα αφρώδη κύτταρα μειώνουν την ενεργό επιφάνεια ανταλλαγής αερίων, και συνήθως η πνευμονική βλάβη παραμένει ασυμπτωματική σε ασθενείς με φυσιολογικούς πνεύμονες υψηλού αποθεματικού, ενώ υποδηλώνει την παρουσία της μόνο μέσω της ήπιας και προοδευτικής μείωσης της διαχυτικής ικανότητας των πνευμόνων. Εξωγενείς και ενδογενείς μορφές λιποειδούς πνευμονίας μπορεί να συμβούν σε διαφορετικά κλινικά επίπεδα. Η εξωγενής λιποειδής πνευμονία είναι μια ασυνήθιστη μορφή πνευμονίτιδας που προκύπτει από την αναρρόφηση ή εισπνοή ορυκτέλαιων ή συναφών ουσιών (όπως η παρατεταμένη κατάποση και η εκούσια εισρόφηση του ορυκτέλαιου στο οποίο βασίζονται τα καθαρτικά), ελαιωδών ρινικών ή οφθαλμικών σταγόνων και μείγματος υγρού υδρογονάνθρακα ο οποίος συνήθως εισπνέεται από

ζογκλέρ που καταπίνουν φωτιές. Η ενδογενής λιποειδής πνευμονία είναι μια χρόνια ήπια φλεγμονώδης διαδικασία, όπου το λίπος προκύπτει από τα κατεστραμμένα κύτταρα του πνευμονικού παρεγχύματος, όπως συμβαίνει στην βρογχική απόφραξη ή την χρόνια διαπύηση.

Η πιο κοινή αιτία της ενδογενούς λιποειδούς πνευμονίας είναι η βρογχική απόφραξη λόγω των καρκινικών κυττάρων του πνεύμονα. Λιγότερο συχνές αιτίες αποτελούν η ασθένεια του συνδετικού ιστού συμπεριλαμβανομένης της απόφραξης των βρογχιολίων των πνευμόνων, η βρογχική παρεμπόδιση από καλοήγη νεοπλάσματα, οι χρόνιες λοιμώξεις και οι νόσοι αποθήκευσης των λυσοσωμάτων όπως η νόσος Niemann-Pick και άλλες (Nicholson et al, 2002). Η διάγνωση της λιποειδούς πνευμονίας στις προαναφερθείσες κλινικές συνθήκες απαιτεί υψηλό δείκτη κλινικής υποψίας και θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη σε περιπτώσεις μη θεραπεύσιμης πνευμονίας. Τα συμπτώματα μπορεί να απουσιάζουν ή να μην είναι συγκεκριμένα και τα ακτινολογικά ευρήματα να παρουσιάζουν γραμμικές ή οζώδεις σκιάσεις με χαμηλή εξασθένηση, διηθήσεις θαμβής υάλου ή ένα ακανόνιστο μοτίβο. Η μαγνητική τομογραφία (MRI) μπορεί να βοηθήσει στην διάγνωση, παρουσιάζοντας υψηλή ένταση στην T1 και T2 ακολουθία (Papuris et al, 2002).

Η πιο συχνή κλινική εικόνα της χρόνιας πνευμονικής τοξικότητας ενός ασθενούς με υποκείμενη καρδιακή νόσο, που λαμβάνει αμιοδαρόνη, είναι ο οξύς μη παραγωγικός βήχας, η προοδευτική δύσπνοια στην κόπωση και ο περιστασιακά χαμηλός πυρετός, η κακουχία και η απώλεια βάρους. Περιστασιακά, μπορεί να παρατηρηθεί το φαινόμενο της ορθοδοξίας και της πλατύπνοιας. Στην πλειοψηφία των ασθενών η ακτινογραφία θώρακος και οι αξονικές τομογραφίες αποκαλύπτουν αμφοτέρως ανομοιομορφίες και περιφερειακές ή διάχυτες διάμεσες διηθήσεις. Η φυσική εξέταση συνήθως αποκαλύπτει αμφοτέρως ρόγχους. Η υποξεία - χρόνια

πνευμονική τοξικότητα που οφείλεται στην αμιοδαρόνη περιλαμβάνει αρκετά σαφείς κλινικές οντότητες που σχετίζονται με τα διαφορετικά πρότυπα χρόνιας φλεγμονώδους αντίδρασης του πνεύμονα, όπως η ηωσινοφιλική πνευμονία, η χρόνια οργανωτική πνευμονία, η οξεία ινώδης οργανωτική πνευμονία, τα οξίδια ή άλλες μάζες, NSIP και IPF διάμεση πνευμονία. Αυτή η νόσος των πνευμόνων συνήθως απαιτεί μήνες από την έναρξη χορήγησης της αμιοδαρόνης για να εκδηλωθεί κλινικά. Η ηωσινοφιλική πνευμονία περιλαμβάνει ένα ευρύ φάσμα παθήσεων των πνευμόνων οι οποίες συχνά χαρακτηρίζονται από την ηωσινοφιλία περιφερικού αίματος ($> 1 \times 10^9$ ηωσινόφιλα / L) και / ή την κυψελιδική ηωσινοφιλία ($> 25\%$). Η ηωσινοφιλία στο αίμα μπορεί να απουσιάζει, όπως στην πρόιμη φάση της ιδιοπαθούς οξείας ηωσινοφιλικής πνευμονίας ή σε ασθενείς που λαμβάνουν από του στόματος κορτικοστεροειδή. Σπανίως αναφέρεται ότι η αμιοδαρόνη προκαλεί ηωσινοφιλική πνευμονία. Η ηωσινοφιλική πνευμονία που προκαλείται από φάρμακα συνήθως αναπτύσσεται ύπουλα και μοιάζει με την χρόνια ηωσινοφιλική πνευμονία. Εναλλακτικά, μπορεί να εμφανιστεί με την μορφή παροδικών πνευμονικών διηθήσεων σε ασυμπτωματικούς ασθενείς, ή ακόμη και με την οξεία μορφή της που συχνά απαιτεί μηχανικό αερισμό. Η διάγνωση του φαρμάκου που προκαλεί την ηωσινοφιλική πνευμονία βασίζεται σε προσεκτική εξέταση των παρενεργειών του, καθώς και στον αποκλεισμό άλλων πιθανών αιτιών. Σε περιστατικά ασθενών με πνευμονική τοξικότητα από αμιοδαρόνη, ο αριθμός των ηωσινόφιλων μπορεί να βρεθεί αυξημένος στο περιφερικό αίμα και στην βρογχοκυψελιδική έκπλυση (BAL), αν και δεν είναι αρκετά υψηλός ώστε να πληρούνται τα προαναφερθέντα κριτήρια για τον καθορισμό της διάγνωσης της ηωσινοφιλικής πνευμονίας (Papiris et al, 2010).

Η μη αναστρέψιμη πνευμονική ίνωση και το ARDS αποτελούν τις πιο σοβαρές τοξικότητες των πνευμόνων που προκαλούνται από την αμιοδαρόνη. Η

ακριβής έκταση καθώς και τα ιστοπαθολογικά χαρακτηριστικά της πνευμονικής ίνωσης που προκαλεί η αμιοδαρόνη είναι δύσκολο να περιγραφούν, λόγω της σπανιότητας της παρουσίας τους και της έλλειψης των βιοψιών πνεύμονα λόγω του φόβου των περιεγχειρητικών επιπλοκών (Raklta et al, 1983). Πολλές αναφορές αποκαλύπτουν ότι ασθενείς με μη ειδική πνευμονία προκαλούμενη από την χορήγηση αμιοδαρόνης παρουσίασαν διαφραγματική πύκνωση, μη ειδική φλεγμονή και διάμεση ίνωση σε συνδυασμό με την παρουσία λιπιδίων εντός των διάμεσων, των ενδοθηλιακών και των κυψελιδικών κυττάρων. Σύμφωνα με τα κριτήρια ταξινόμησης της πιο πρόσφατης κατάταξης της ιδιοπαθούς διάμεσης πνευμονίας, το ιστολογικό πρότυπο της πνευμονικής ίνωσης που προκαλεί η αμιοδαρόνη την ταξινομεί ως υποξεία διάμεση πνευμονοπάθεια τύπου NSIP. Ο ασθενής συνήθως παρουσιάζει δύσπνοια κατά την κόπωση, βήχα, υποξαιμία και αποκορεσμό κατά τη διάρκεια της άσκησης, ενώ η φυσική εξέταση αποκαλύπτει τριγμούς κατά την ακρόαση του θώρακα. Σε περιπτώσεις πνευμονικής ίνωσης οι διάμεσες δικτυωτές σκιάσεις, οι βρογχοεκτασίες έλξης και η εικόνα μελισσοκηρήθρας στις βάσεις των πνευμόνων απεικονίζονται στην αξονική τομογραφία. Ωστόσο, δεν είναι σαφές αν η πνευμονική ίνωση επάγεται στην αμιοδαρόνη ή αντιπροσωπεύει μία νέα περίπτωση της ιδιοπαθούς πνευμονικής ίνωσης· φαίνεται ότι η ίνωση, ως αποτέλεσμα της τοξικότητας της αμιοδαρόνης, είναι μια ηπιότερη, βραδέως εξελισσόμενη ασθένεια. Η φυσική ιστορία της πνευμονικής ίνωσης που επάγεται στην αμιοδαρόνη είναι άγνωστη και η απόκριση στη θεραπεία με κορτικοστεροειδή δεν μπορεί να προβλεφθεί.

Η εμπειριστατωμένη ανασκόπηση της βιβλιογραφίας αποκαλύπτει μια περίπτωση τοξικότητας του πνεύμονα από την αμιοδαρόνη η οποία παρουσιάζει τα ιστοπαθολογικά χαρακτηριστικά της οξείας ινώδους και οργανωτικής πνευμονίας

(AFOP), μια παραλλαγή της διάμεσης πνευμονοπάθειας που δεν πληροί τα κλασικά ιστολογικά κριτήρια της διάχυτης κυψελιδικής βλάβης (DAD). Σε αυτή την περίπτωση παρατηρήθηκε το ιστολογικό πρότυπο του ενδο-κυψελιδικού ινώδους και της οργανωτικής πνευμονίας με υπερπλασία πνευμονοκυττάρων τύπου 2, του οιδήματος, της οξείας και χρόνιας φλεγμονής, και της διάμεσης πλάτυνσης (Papuris et al, 2010). Η μειοψηφία ανωμαλιών που σχετίζονται με την αμιοδαρόνη και μπορεί να παρουσιάσει ο ασθενής, είναι οι οζώδεις πνευμονικές σκιάσεις. Η κλινική εικόνα μπορεί να διαφέρει από έναν πτωχώς συμπτωματικό ασθενή, σε έναν ασθενή με συμπτώματα όπως βήχα, δύσπνοια, απώλεια βάρους και δυσφορία. Η πνευμονική τοξικότητα που οφείλεται στην αμιοδαρόνη μπορεί σπανίως να εκδηλώνεται ως μία εντοπισμένη πνευμονική βλάβη που μοιάζει με μάζα ή όζο, ή με τη μορφή πολλαπλών πνευμονικών οζιδίων, τα οποία μερικές φορές περιβάλλονται από ένα φωτοστέφανο ή ακόμη και από κοιλότητες. Επιπλέον, έχει αναφερθεί στη βιβλιογραφία μια πνευμονική μάζα με προσκολλημένα πολλαπλά πνευμονικά οζίδια που μιμείται τον καρκίνο του πνεύμονα (Rodriguez Garcia et al, 2001). Αυτές οι μάζες, που συχνά αποκαλούνται "Amiodaronoma", μπορεί να βρίσκονται οπουδήποτε, αλλά κατά έναν ενδιαφέροντα τρόπο η πλειονότητα των δημοσιευμένων περιστατικών περιγράφει μάζες στους άνω λοβούς, ιδιαίτερα στο δεξιό άνω λοβό. Τα οζίδια και οι μάζες που οφείλονται στην αμιοδαρόνη εμφανίζονται συνήθως θετικά στην τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων (PET), η οποία οδηγεί σε μια αρχική, παραπλανητική διάγνωση της κακοήθειας.

1.6. Κλινικές επιπτώσεις

Ενώ η αμιοδαρόνη οδηγεί σε αξιοσημείωτες μειώσεις του SCD και του CVD, συνδέεται και με ένα υψηλό ποσοστό ανεπιθύμητων ενεργειών σημαντικό για την κατάληξη των οργάνων, συμπεριλαμβανομένης της ηπατικής, πνευμονικής και θυρεοειδικής τοξικότητας. Με βάση πρόσφατα στοιχεία, για κάθε 1000 ασθενείς με μυοκαρδιοπάθεια που έλαβαν θεραπεία με αμιοδαρόνη, θα μπορούσαν να είχαν αποφευχθεί 15 θάνατοι όλων των αιτιών και 26 αιφνίδιοι θάνατοι (Piccini et al, 2009). Εναλλακτικά, 32 ασθενείς θα αναπτύξουν τοξικότητα του θυρεοειδούς, 14 θα αναπτύξουν ασθένεια του πνεύμονα που συνδέεται με την αμιοδαρόνη, 11 θα αναπτύξουν ηπατική τοξικότητα και 13 θα βιώσουν βραδυαρρυθμίες. Με δεδομένο αυτό το προφίλ κινδύνου/οφέλους, η θεραπεία με αμιοδαρόνη μπορεί να είναι λογική σε ορισμένους ασθενείς υψηλού κινδύνου SCD, που δεν έχουν επιλεγεί ή που δεν έχουν πρόσβαση σε εμφύτευση ICD. Τα ευρήματα αυτά υποστηρίζουν τη χρήση της αμιοδαρόνης σύμφωνα με τις τρέχουσες ACC / AHA / ESC κατευθυντήριες οδηγίες (επίπεδο σύστασης IIb, επίπεδο αποδεικτικών στοιχείων C), αν και ορισμένα αποτελέσματα θα υποστήριζαν ένα υψηλότερο επίπεδο των αποδεικτικών στοιχείων (Zipes et al, 2006).

Η σωστή κατανόηση της κλινικής φαρμακολογίας της αμιοδαρόνης είναι ζωτικής σημασίας, προκειμένου να εξηγηθούν πολλά από τα ζητήματα ασφαλείας που αναφέρθηκαν σε κλινικές μελέτες με αυτό το αντιαρρυθμικό φάρμακο (Santangeli et al, 2012). Αν και η αμιοδαρόνη μπορεί να χορηγηθεί είτε από το στόμα ή ενδοφλεβίως, η στοματική οδός είναι μακράν ο προτιμότερος τρόπος χορήγησης, λόγω του σημαντικού κινδύνου εμφάνισης φλεβίτιδας κατά την ενδοφλέβια χορήγηση της. Το τυπικό σχήμα χορήγησης της αμιοδαρόνης από το στόμα είναι μια

δόση φόρτισης 1200 - 1600 mg/ημέρα σε δύο ή τρεις δόσεις για 7 - 14 ημέρες, ακολουθούμενη από 400 - 600 mg/ημέρα για 2 - 4 εβδομάδες, και ως εκ τούτου, από μία δόση συντήρησης των 200 - 400 mg/ημέρα. Η σφοδρότητα της δόσης φόρτισης εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από το είδος της αρρυθμίας: για παράδειγμα, ένα λιγότερο επιθετικό σχήμα φόρτισης χρησιμοποιείται συχνά για τη θεραπεία των υπερκοιλιακών αρρυθμιών, όπως της κοιλιακής μαρμαρυγής. Η χορήγηση της αμιοδαρόνης ενδοφλεβίως προτιμάται για τη θεραπεία των κοιλιακών αρρυθμιών. Από αυτή την άποψη, φαίνεται να έχει διαφορετικές ηλεκτροφυσιολογικές επιδράσεις ανάλογα με την οδό χορήγησης (Wellens et al, 1984): για παράδειγμα, η παράταση του χρόνου κολποκοιλιακής αγωγής έχει αναφερθεί μόνο με ενδοφλέβια αμιοδαρόνη, ενώ η από του στόματος χορήγηση φαίνεται πιο αποτελεσματική στην παράταση της ανερέθιστης περιόδου των κόλπων και των κοιλιών. Είναι επίσης σημαντικό να τονιστεί ότι οι άμεσες αντιαρρυθμικές επιδράσεις της αμιοδαρόνης έχουν περιορισμένες επιπτώσεις σε β-αποκλεισμό και στους ανταγωνιστές ασβεστίου, δεδομένου ότι η παράταση ερεθισμού των ιστών μπορεί να παρατηρηθεί μόνο μετά από αρκετές ημέρες χορήγησης. Κατά συνέπεια, οι βραχυπρόθεσμες αρνητικές επιπτώσεις της αμιοδαρόνης σχετίζονται κυρίως με β-αποκλεισμό και ασβέστιο-ανταγωνιστικές ιδιότητες, με αποτέλεσμα οι πιο κοινές οξείες ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρονται σε κλινικές μελέτες να είναι η αρτηριακή υπόταση, η βραδυκαρδία και ο κολποκοιλιακός αποκλεισμός (Santangeli et al, 2012).

Η βιοδιαθεσιμότητα της αμιοδαρόνης κυμαίνεται από 22 έως 95% και αυξάνεται, όταν το φάρμακο λαμβάνεται με την τροφή (Pourbaix et al, 1985). Μια μοναδική ιδιαιτερότητα της αμιοδαρόνης είναι ο τεράστιος όγκος κατανομής της, ο οποίος έχει εκτιμηθεί περίπου 500 λίτρα στον άνθρωπο. Αυτό αντανακλά μια πολυδιαμερισματική κινητική διανομή, η οποία περιλαμβάνει ένα ενδοαγγειακό

διαμέρισμα, ένα περιφερικό διαμέρισμα αποτελούμενο από τα περισσότερα όργανα του σώματος και ένα βαθύ διαμέρισμα που σχηματίζεται από το λιπώδη ιστό (Santangeli et al, 2012). Το ενδοαγγειακό διαμέρισμα μπορεί εύκολα να κορεστεί με μια τυπική δόση φόρτισης. Ωστόσο, η αντιαρρυθμική αποτελεσματικότητα της αμιοδαρόνης εξαρτάται από την συσσώρευση της στους ιστούς, η οποία αντικατοπτρίζει τη συσσώρευση της στο περιφερικό διαμέρισμα. Η τελευταία μπορεί να επιτευχθεί μέσα σε 5 - 7 ημέρες.

Τελικά, μπορεί να διαρκέσει από εβδομάδες έως και μήνες χρόνιας χορήγησης του φαρμάκου, για να κορεστεί το διαμέρισμα του σωματικού λίπους· ωστόσο, ποτέ δεν έχει αποδειχθεί με συνέπεια στις κλινικές μελέτες ένας πλήρης κορεσμός του παρόντος διαμερίσματος. Κατά συνέπεια, η συσσώρευση του φαρμάκου στα τελικά όργανα έχει άμεση σχέση με την περιεκτικότητα του οργάνου σε λιπώδη ιστό, με το ήπαρ και τους πνεύμονες να είναι μεταξύ των οργάνων με τον υψηλότερο βαθμό συσσώρευσης αμιοδαρόνης (Santangeli et al, 2012).

Η διακοπή της χρόνιας δόσης συντήρησης της αμιοδαρόνης παράγει μια ταχεία μείωση των συγκεντρώσεων της στον ορό, η οποία φτάνει γρήγορα σε ένα χαμηλής συγκέντρωσης επίπεδο για μήνες, λόγω της αργής απελευθέρωσης της αμιοδαρόνης από τα αποθέματα των ιστών. Ο χρόνος ημιζωής του φαρμάκου σε ασθενείς που λαμβάνουν μια χρόνια δόση συντήρησης είναι μεταβλητός και εξαρτάται από τα αποθέματα των ιστών, παρόλα αυτά έχει υπολογιστεί κατά μέσο όρο στις 58 ημέρες (Goldschlager et al, 2000).

Η αμιοδαρόνη μεταβολίζεται στο ήπαρ σε δεσ αιθυλαμιοδαρόνη μέσω του συστήματος του κυτοχρώματος P450, η οποία αντικατοπτρίζει την φαρμακοδυναμική της αμιοδαρόνης. Αυτό το κυτόχρωμα εμπλέκεται στο μεταβολισμό μιας ποικιλίας

φαρμάκων, συμπεριλαμβανομένης της βαρφαρίνης και της διγοξίνης. Η δεσαιθυλαμιοδαρόνη φαίνεται να είναι ο τελικός μεταβολίτης της αμιοδαρόνης, αν και προκλινικές μελέτες πρότειναν ότι θα μπορούσε να αποαλκυλωθεί περαιτέρω σε δι-N-δεσαιθυλαμιοδαρόνη (Latini et al, 1984). Ιδιαίτερο ενδιαφέρον έχει το γεγονός ότι στον άνθρωπο δεν έχει περιγραφεί καμία οριστική μορφή της αποβολής της αμιοδαρόνης, και μόνο ένα μικρό μεταβλητό ποσό της αμιοδαρόνης και της δεσαιθυλαμιοδαρόνης απεκκρίνεται στα ούρα ή στα κόπρανα. Αυτό δίνει περαιτέρω εξηγήσεις στο μεγάλο χρόνο ημίσειας ζωής που αναφέρουν οι κλινικές μελέτες.

Με βάση αυτά τα δεδομένα, είναι επιτακτική η ανάγκη να εξεταστεί, αν οι ιδιότητες β-αναστολής και ανταγωνισμού των διαύλων ασβεστίου που προκαλούν τις άμεσες παρενέργειες, στις συνιστώμενες ενδοφλέβιες δόσεις ή υπερδοσολογίες, θα εξαλειφθούν με τη χορήγηση του ILE. Συνεπώς, η μελέτη αυτή πραγματοποιήθηκε για να εξετάσει κατά πόσον το ILE θα μπορούσε να αντισταθμίσει τις άμεσες επιπτώσεις του β-αποκλεισμού και του ανταγωνισμού των διαύλων ασβεστίου που προκαλούν υπόταση ή βραδυαρρυθμίες.

Κεφάλαιο 2. Ενδοφλέβιο Γαλάκτωμα Λιπιδίων (ILE)

2.1. Εισαγωγή

Το ILE είναι ένα θρεπτικό παρεντερικό σκεύασμα που χρησιμοποιείται ως ένα όχημα για την μεταφορά των λιποδιαλυτών φαρμάκων όπως η προποφόλη. Το ILE είναι ένα γαλάκτωμα ελαίου σε νερό που αποτελείται από έλαια τριγλυκεριδίων τα οποία περιέχουν ένα φωσφολιπίδιο ως γαλακτωματοποιητή (10% ή 20%) και γλυκερίνη (Karlan and Whelan 2012). Στις ΗΠΑ τα εμπορικά διαθέσιμα ILEs γίνονται από σογιέλαιο (Intralipid ή Liposyn III) ή σε συνδυασμό κνήκου /σόγιας (Liposyn II). Στα ILEs τα λιπαρά σταγονίδια είναι παρόμοια με τα ενδογενή κυκλομικρά και εκκαθαρίζονται από τον σκελετικό μυ, τα σπλάχνα, το μυοκάρδιο και τον υποδόριο ιστό. Η γλυκερόλη και τα ελεύθερα λιπαρά οξέα αποτελούν τα προϊόντα διάσπασης των τριγλυκεριδίων, των φωσφολιπιδίων και των συστατικών της χολίνης του ILE και χρησιμοποιούνται από τους ιστούς του σώματος ως πηγές ενέργειας (Banía et al, 2007; Mirtallo et al, 2010).

Το ILE είναι πιθανόν αντίδοτο των τοπικών αναισθητικών που προκαλούν καρδιοτοξικότητα και έχει αποτελέσει το αντικείμενο της εργαστηριακής έρευνας για πάνω από τρεις δεκαετίες. Τα μακράς δράσης λιπόφιλα τοπικά αναισθητικά όπως η μπουπιβακαΐνη και η ετιδοκαΐνη είχαν εμπλακεί σε αρκετές θανατηφόρες καρδιακές ανακοπές που αναφέρθηκαν το 1979. Όλα αυτά τα γεγονότα φαίνονται να αντιτίθενται στις πρότυπες οδηγίες αναζωογόνησης. Η ενδοφλέβια έγχυση λιπιδίων αρχικά προσδιορίστηκε ως αντίδοτο για τις τοξικές επιπλοκές της τοπικής αναισθησίας. Το 1997, ο Weinberg et al (1997) περιέγραψαν έναν ασθενή με σοβαρή έλλειψη καρνιτίνης ο οποίος υπέστη καρδιακή ανακοπή μετά από υποδόρια χορήγηση 22 mg μπουπιβακαΐνης με έγχυση διογκωμένου διαλύματος κατά τη διάρκεια γενικής

αναισθησίας. Αυτή η υπόθεση οδήγησε στην έρευνα των δυνητικών αλληλεπιδράσεων της μπουπιβακαΐνης και των στοιχείων για τον κύκλο της καρνιτίνης, που αργότερα επιβεβαίωσε ότι η μπουπιβακαΐνη αναστέλλει αποτελεσματικά τη μετατόπιση του μιτοχονδριακού ενζύμου καρνιτίνη – ακετυλοκαρνιτίνη (Weinberg et al, 2000). Αυτή η παρατήρηση οδήγησε σε ζωικές μελέτες που προσδιόρισαν το όφελος του ILE στην αναζωογόνηση.

Επιπλέον, αρκετές έρευνες στο παρελθόν εστίασαν την προσοχή τους επί της ουσίας στα οφέλη του ILE και στον καθορισμό των τυποποιημένων πρωτοκόλλων αναζωογόνησης. Ο Weinberg et al (2008) μελέτησαν τα λιπίδια σε σύγκριση με την επινεφρίνη σε ένα μοντέλο αρουραίου που του προκλήθηκε καρδιακή ανακοπή έπειτα από χορήγηση μπουπιβακαΐνης. Δέκα λεπτά μετά την έναρξη της αναζωογόνησης, η μέση τιμή του καρδιακού φόρτου (RPP), (συστολική πίεση × καρδιακό ρυθμό), ήταν σημαντικά μεγαλύτερη στην ομάδα αγωγής λιπιδίων σε σύγκριση με εκείνη της ομάδας αγωγής επινεφρίνης, της οποίας η τιμή δεν διέφερε από εκείνη της ομάδας ελέγχου όπου χορηγήθηκε φυσιολογικός ορός. Επιπλέον, οι ομάδες θεραπείας με επινεφρίνη είχαν χειρότερους μεταβολικούς δείκτες pH, PaO₂, και SvO₂ καθώς και τα επίπεδα γαλακτικού ήταν υψηλότερα, υποδηλώνοντας μειωμένη παροχή οξυγόνου, υποξία των ιστών και αναερόβιο μεταβολισμό.

Τα ενδοφλέβια παρασκευάσματα λιπιδίων έχει πρόσφατα βρεθεί ότι είναι πολλά υποσχόμενα στη βελτίωση της καρδιοτοξικότητας που προκαλείται από τα λιπόφιλα φάρμακα σε ζωικά μοντέλα και στον άνθρωπο (Neal et al, 2012). Η έγκριση του γαλακτώματος λιπιδίων ως θεραπεία πρώτης γραμμής σε συστηματική τοξικότητα από τοπικά αναισθητικά και η σύσταση να δοκιμαστεί το γαλάκτωμα λιπιδίων σε λιπόφιλες καρδιοτοξικές υπερδοσολογίες, που δεν ανταποκρίνονται στις καθιερωμένες θεραπείες (American College of Medical Toxicology 2011), δείχνει ότι

η κλινική χρήση αυτού του νέου αντίδοτου γίνεται πιο διαδεδομένη. Απομένει να διευκρινιστούν πλήρως οι ευεργετικοί μηχανισμοί δράσης του γαλακτώματος λιπιδίων, με τις φαρμακοκινητικές ("νεροχύτη λιπιδίων" / ενισχυμένη ανακατανομή) και φαρμακοδυναμικές (αυξημένος μεταβολισμός των ελεύθερων λιπαρών οξέων/διαμόρφωση καναλιού ιόντων) αιτίες να κερδίζουν την υποστήριξη της βιβλιογραφίας (Weinberg 2012).

Μετά την συσσώρευση επιτυχημένων κλινικών περιστατικών στην ανθρώπινη βιβλιογραφία, τα περισσότερα νοσοκομεία δέχθηκαν τη χρήση του γαλακτώματος λιπιδίων 20% για τη θεραπεία της τοξικότητας των τοπικών αναισθητικών (Karlan and Whelan 2012). Οι τρέχουσες οδηγίες συνιστούν πλέον το ILE ως θεραπεία πρώτης γραμμής στους ανθρώπους με συστηματικές τοξικότητες από τοπικά αναισθητικά, ως μέσο διάσωσης, σε αντίθεση με τις συμβατικές αποτυχημένες θεραπείες (Neal et al, 2010). Ολοένα και αυξάνονται οι κατηγορίες των φαρμάκων και των φαρμακευτικών ενώσεων στις οποίες το ILE μπορεί να ανταποκριθεί ως αντίδοτο στη θεραπεία υπερβολικών δόσεων από μία ποικιλία λιπόφιλων φαρμάκων και τοξινών.

Η θεραπεία με γαλάκτωμα λιπιδίων δεν έχει περιοριστεί στη θεραπεία της τοξικότητας από τοπικά αναισθητικά. Δύο ολοκληρωμένες ανασκοπήσεις στη βιβλιογραφία περιγράφουν τη χρήση του ILE στη ρύθμιση της θεραπείας της υπερδοσολογίας τοπικών αναισθητικών σε ένα ευρύ φάσμα φαρμάκων όπως οι β-αναστολείς, οι αναστολείς των διαύλων ασβεστίου, τα παρασιτοκτόνα, τα ζιζανιοκτόνα και διάφορες ποικιλίες ψυχοτρόπων παραγόντων (Cave and Harvey 2009; Kostic et al, 2014). Οι πιο σημαντικές κλινικά από αυτές τις τοξικότητες είναι πιθανό να προκαλούνται από τα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά και άλλα ψυχοτρόπα φάρμακα, από τους αναστολείς των διαύλων ασβεστίου και τους β-αναστολείς. Αυτά

τα φάρμακα μοιράζονται τις ιδιότητες αποκλεισμού των διαύλων νατρίου που έχουν και τα τοπικά αναισθητικά και είναι γενικά πολύ λιπόφιλα. Πιθανώς, το ILE ασκεί το ίδιο "νεροχύτη λιπιδίων" αποτέλεσμα με αυτά τα λιπόφιλα φάρμακα, μειώνοντας έτσι την ποσότητα του ενεργού φαρμάκου στον στοχευόμενο ιστό και την τοξικότητα. Ωστόσο, οι προαναφερθέντες πιθανοί μηχανισμοί μπορούν επίσης να συμβάλουν στην μειωμένη τοξικότητα.

2.2. Δοσολογία του ILE

Μέχρι σήμερα, η μέση θανατηφόρος δόση (LD_{50}) για το ILE είναι άγνωστη, αλλά οι εκτιμήσεις βασίζονται σε ένα μοντέλο αρουραίου που προτείνει μια οριακή δόση των 10-12 ml / kg σε διάστημα 30 λεπτών (Αμερικανικό Κολέγιο Ιατρικής Τοξικολογίας, 2011). Είναι σαφές ωστόσο ότι οι δηλητηριάσεις από υπερβολική δόση μέθης αντιπροσωπεύουν ένα ξεχωριστό φαρμακολογικό σενάριο, όπου τα επίπεδα των ιστών είναι χαμηλότερα και η εξάλειψη των ναρκωτικών είναι πολύ πιο γρήγορη από ότι προηγουμένως. Μέχρι σήμερα δεν υπάρχουν σαφή δεδομένα της δόσης-απόκρισης για οποιοδήποτε λιπόφιλο φάρμακο και έτσι η βέλτιστη δοσολογία παραμένει άγνωστη.

Η συνιστώμενη δοσολογία του ILE προς το παρόν δεν έχει την υποστήριξη της κλινικής έρευνας. Ωστόσο, η Αμερικανική Εταιρεία Περιτομικής Αναισθησίας (ASRA) συνιστά μία αρχική εφάπαξ δόση 1,5 ml/kg 20% γαλακτώματος λιπιδίων που ακολουθείται από μια έγχυση σταθερού ρυθμού (CRI), η οποία κυμαίνεται από 0,25 ml/kg/min έως 0,5 ml/kg/min (δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 10 ml/kg) για πάνω

από 30 λεπτά. Η έγχυση σταθερού ρυθμού θα πρέπει να συνεχιστεί για επιπλέον 10 λεπτά μετά την αιμοδυναμική αποκατάσταση και μπορούν να δοθούν επαναλαμβανόμενες εφάπαξ δόσεις αν η αρχική θεραπεία δεν είναι αποτελεσματική (Neal et al, 2010). Ωστόσο, (η ανάγκη προσαρμογής της συνιστώμενης δοσολογίας εξαρτάται από τον βαθμό προσβολής των χημικών ενώσεων στη διαλυτότητα των λιπιδίων) η συνιστώμενη δοσολογία χρειάζεται να προσαρμοστεί για κάθε λιπόφιλο φάρμακο με βάση το βαθμό διαλυτότητας των λιπιδίων των χημικών ενώσεων (Hiller et al, 2010). Συνήθως, συνιστάται η συνέχιση της έγχυσης έως ότου επιτευχθεί η αιμοδυναμική σταθερότητα ή η χορήγηση μια συνολικής δόσης των 8 ή 10 mL / kg. Για επίμονη ασυστολία ή άσφυγμη ηλεκτρική δραστηριότητα μπορεί να δοθεί μια επαναληπτική δόση εφόδου. Η κλινική ένδειξη για χορήγηση ILE προϋπέθετε μέχρι αυτό το σημείο σοβαρή και επίμονη αιμοδυναμική αστάθεια σε έναν ασθενή δηλητηριασμένο από ένα λιποδιαλυτό φάρμακο. Προς το παρόν, το ILE δεν έχει αντικαταστήσει άλλες πιο γνωστές παρεμβάσεις, όπως η υψηλή δόση ινσουλίνης και γλυκόζης στην δηλητηρίαση από αποκλειστές διαύλων ασβεστίου ή του διττανθρακικού νατρίου για τοξικότητες από τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά.

Προτιμάται το γαλάκτωμα λιπιδίων 20% αντί του 10% λόγω της υψηλότερης αναλογίας των ελεύθερων φωσφολιπιδίων που διαθέτει το σκεύασμα 10%. Τα ελεύθερα φωσφολιπίδια θεωρείται ότι αυξάνουν την πιθανότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών λόγω της αλληλεπίδρασής τους με τη δραστηριότητα της λιποπρωτεϊνικής λιπάσης, η οποία μειώνει την κάθαρση του ILE (Mirtallo et al, 2010). Για την αποτελεσματική θεραπεία απαιτούνται μεγάλοι όγκοι γαλακτώματος λιπιδίων. Η προποφόλη συνεπώς δεν συνιστάται για χρήση ως σκεύασμα ILE λόγω των υψηλών ποσοτήτων αναισθητικού που θα παραδίδονταν μέσω των λιπιδίων της,

ενισχύοντας τα καρδιοανασταλτικά και τα υποτασικά αποτελέσματα (Weinberg 2006).

Η μέγιστη συνιστώμενη δόση χορήγησης του ILE είναι 10 έως 12 ml/kg εντός των πρώτων 30 λεπτών (Ozcan and Weinberg 2014). Η ασφάλεια αυτού του ορίου υποστηρίζεται από μια μελέτη σε αρουραίους στους οποίους χορηγήθηκε ILE σε διάστημα 30 λεπτών, όπου η LD₅₀ του Intralipid 20% ήταν 67,7 + 10,7 mL /kg (μέσος όρος + τυπικό σφάλμα του μέσου όρου). Πρέπει να τονιστεί ότι όλες οι δόσεις υπολογίζονται για μάζα σώματος χωρίς λίπος και οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά κατά τη διάρκεια και για αρκετές ώρες μετά την χορήγηση του ILE. Σε ορισμένες περιπτώσεις, στις οποίες το προσβαλόν φάρμακο (ειδικά σε μορφή βραδείας αποδέσμευσης) έχει καταποθεί σε μεγάλες ποσότητες, αναφέρεται μια πιο αργή και πιο παρατεταμένη έγχυση του ILE. Για παράδειγμα, ο Liang et al επέλεξαν να ξεκινήσουν μια έγχυση χαμηλής δόσης (0.5 ml/kg/hr) μετά από ενδοφλέβια εφάπαξ δόση 1,5 mL/kg σε έναν ασθενή με τοξικότητα έπειτα από λήψη δισκίων βεραπαμίλης βραδείας αποδέσμευσης. Τελικά, η έγχυση του ILE συνεχίστηκε για αρκετές ημέρες σε ένα σύνολο 4.200 mL.

2.3. Παρενέργειες της θεραπείας με ILE

Παρά τις μεγάλες ποσότητες γαλακτώματος λιπιδίων που προτείνουν οι τρέχουσες οδηγίες, η χορήγηση του ILE φαίνεται να έχει πολύ λίγες ανεπιθύμητες ενέργειες (Cave and Harvey 2009). Οι κλινικοί ιατροί θα πρέπει να γνωρίζουν ότι η χορήγηση των λιπιδίων μπορεί να εμφανίσει λιπαιμία και βιοχημικές ανωμαλίες στις εξετάσεις αίματος ρουτίνας. Η προαναφερθείσα μελέτη LD₅₀ σε αρουραίους εντόπισε αυξήσεις της αμυλάσης, της ασπαρτικής αμινοτρανσφεράσης (AST), του φωσφόρου

και της κρεατινίνης (Hiller et al, 2010). Τα αυξημένα επίπεδα της αμυλάσης και του AST ενδεχομένως να αποδίδονται στην υπερτριγλυκεριδαίμια που προκύπτει από τα υψηλά ποσοστά έγχυσης του ILE. Ωστόσο, ο ALT και ο AST είναι ευαίσθητοι αλλά μη ειδικοί δείκτες και ως εκ τούτου υπάρχουν πολλές αιτίες αύξησης των επιπέδων τους. Οι αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες δεν έχει ακόμα τεκμηριωθεί ότι οφείλονται στη χρήση του ILE ως αντίδοτο για τοξικότητες από λιποδιαλυτά φάρμακα σε ανθρώπους ή σε ζώα. Οι πιθανοί κίνδυνοι που σχετίζονται με την χρήση του ILE ως αντίδοτο μπορεί να εξαχθούν ως συμπέρασμα από τους δημοσιευμένους σε μελέτες κινδύνους χορήγησης παρεντερικής διατροφής. Ωστόσο, όταν το ILE χρησιμοποιείται σε παρεντερική διατροφή, το σκεύασμα χορηγείται ως μια αργή σταθερού ρυθμού έγχυση για μεγαλύτερες χρονικές περιόδους (ημέρες). Η δοσολογία του ILE, όταν αυτό χρησιμοποιείται ως αντίδοτο, περιλαμβάνει τη χορήγηση μεγάλων όγκων σε μικρότερη διάρκεια (λεπτά έως ώρες). Είναι απαραίτητο να χρησιμοποιούνται άσηπτες τεχνικές κατά το χειρισμό και τη χορήγηση γαλακτώματος λιπιδίων, δεδομένου ότι μπορεί να προαχθεί η ανάπτυξη βακτηριδίων.

Όταν το ILE χρησιμοποιείται σε παρεντερική διατροφή, ο κίνδυνος για την εμφάνιση ανεπιθύμητων επιδράσεων φαίνεται να επηρεάζεται από τον ρυθμό έγχυσης, τη συνολική ημερήσια δόση και τη διάρκεια της χορήγησης. Οι αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με χρόνια συμπληρωματική παρεντερική διατροφή σε ανθρώπους περιλαμβάνουν επιδράσεις στο ανοσοποιητικό σύστημα, στην πνευμονική και ηπατική λειτουργία (Mirtallo et al, 2010). Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά κατά την έγχυση του ILE για την εμφάνιση ναυτίας, εμέτου, πυρετού και αναπνευστικής δυσχέρειας. Στους ανθρώπους, μπορεί να συμβεί ένα σύνδρομο "υπερφόρτωσης λίπους" οδηγώντας σε λιπώδη εμβολή, ίκτερο, παρατεταμένους χρόνους πήξης, ηπατομεγαλία, σπληνομεγαλία,

θρομβοπενία, λευκοπενία, αύξηση των ηπατικών δεικτών, παγκρεατίτιδα, και επιληπτικές κρίσεις (Kaplan and Whelan 2012). Αυτό το σύνδρομο δεν έχει περιγραφεί ακόμη σε ζώα. Μετά την χορήγηση μεγάλων όγκων ILE, μπορεί να προκύψει υπερλιπιδαιμία που μπορεί να παρακολουθηθεί με την οπτική επιθεώρηση των διαδοχικών σωλήνων συλλογής αιματοκρίτη. Στους χοίρους έχουν εμφανιστεί κηλίδες του δέρματος και ερυθρότητα, μετά την έγχυση του ILE (Niiya et al, 2010). Επιπλέον, κατά τη νεκροψία των αρουραίων στην μελέτη LD₅₀ δεν βρέθηκε καμία ένδειξη πνευμονικής εμβολής, γεγονός που υποδηλώνει ότι το ILE δεν μπορεί τυπικά να προκαλέσει πνευμονική βλάβη χωρίς προϋπάρχουσα πνευμονική νόσο (Hiller et al, 2010). Περαιτέρω μελέτες εκτιμούν την αναγκαία χορήγηση μεγάλων όγκων γαλακτώματος λιπιδίων σε μικρό χρονικό διάστημα, για τον προσδιορισμό των πιθανών αρνητικών επιπτώσεων του ILE, όταν χρησιμοποιείται ως αντίδοτο.

Σε γενικές γραμμές, το ποσοστό των ανεπιθύμητων ενεργειών του ILE ήταν αξιοσημείωτα χαμηλό, καθώς αναφέρθηκαν μόνο πέντε ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου. Δύο ήταν περιπτώσεις παγκρεατίτιδας (οι οποίες μπορεί κάλλιστα να ήταν δευτερεύουσες, οφειλόμενες σε υπερτριγλυκεριδαιμία), μία ήταν αύξηση τριγλυκεριδίων (πιθανόν να εμφανιζόταν σε περισσότερες περιπτώσεις, αν προσδιοριζόταν), και δύο αφορούσαν μια σημαντική λιπαιμία που το εργαστήριο δεν μπορούσε πλέον να αναφέρει τα επίπεδα των ηλεκτρολυτών στον ορό (Kostic and Gorelick 2014). Μια μελέτη χρησιμοποίησε ομαδοποιημένα δείγματα ορού και διάφορες τυποποιημένες εργαστηριακές τεχνικές για να διερευνήσει ποιες (αν υπάρχουν) τυπικές βιοχημικές τιμές του ορού επηρεάστηκαν από την θεραπεία με ILE (Grunbaum et al, 2012).

Οι διάφοροι πιθανοί κίνδυνοι από τη χορήγηση του ILE τονίστηκαν κατά τη διάρκεια της τελευταίας δεκαετίας (Brull 2008). Μερικές από αυτές είναι η

προδιάθεση σε λοιμώξεις (κυρίως λόγω της συστημικής μαγιάς), η ανοσοτροποποίηση, η θρομβοφλεβίτιδα με περιφερική χορήγηση και οι αντιδράσεις υπερευαισθησίας (Ozcan and Weinberg 2014). Ωστόσο, οι παρενέργειες των γαλακτωμάτων λιπιδίων που δίνονται μακροπρόθεσμα για παρεντερική διατροφή (π.χ. μικροβιακής μόλυνσης, προφλεγμονώδεις επιδράσεις, και ηπατοσπληνομεγαλία) είναι απίθανο να σχετίζονται με τους ασθενείς που έλαβαν εφάπαξ ILE συν βραχύβια έγχυση. Δεν έχει ακόμη αναφερθεί καμία σημαντική ανεπιθύμητη επίδραση του ILE για τη θεραπεία της υπερβολικής δόσης ναρκωτικών. Ως εκ τούτου, σε μια απειλητική για τη ζωή συστημική τοξικότητα λόγω ενός λιπόφιλου φαρμάκου, η χρήση του ILE δικαιολογείται, ιδιαίτερα όταν όλες οι άλλες μέθοδοι θεραπείας έχουν αποτύχει (Cave and Harvey 2011). Η επιλογή μεταξύ των δυνητικών ή θεωρητικών ανεπιθύμητων παρενεργειών του ILE έναντι των συνεπειών μιας ανεπιτυχούς ανάνηψης είναι σαφής. Προφανώς, το ILE θα πρέπει να εξετάζεται για κάθε περίπτωση χωριστά, συμπεριλαμβανομένης της προσεκτικής αξιολόγησης του κινδύνου έναντι του οφέλους.

2.4. Η σημασία της επιλογής του γαλακτώματος λιπιδίων

Η σύνθεση των λιπαρών οξέων των διαφόρων σκευασμάτων ILE ποικίλλει (αυγό, σογιέλαιο, ιχθυέλαιο ή ελαιόλαδο) καθώς επίσης και τα πλεονεκτήματα και τα μειονεκτήματα της χρήσης τους αποτελούν ένα πολυσυζητημένο θέμα στην επιστήμη της διατροφής (Ott et al, 2011). Το Intralipid, ένα γαλάκτωμα με βάση τη σόγια, πλούσιο σε μακράς αλύσου λιπαρά οξέα, χρησιμοποιήθηκε στην πλειονότητα των μελετών αναζωογόνησης με λιπίδια. Ωστόσο, τουλάχιστον 2 αναφορές περιστατικών και 1 μελέτη σε ζώα ανέφεραν τη χρήση γαλακτώματος λιπιδίων που περιείχε λιπαρά

οξέα μέσης αλύσου (Ozcan and Weinberg 2014). Η θεραπεία της φαρμακευτικής τοξικότητας είναι μια νέα και δυνητικά σωτήρια ένδειξη για χρήση του ILE· ως εκ τούτου, είναι σημαντικό να ερωτηθεί αν προτιμάται μια ορισμένη μορφή του ILE έναντι άλλων.

Από φυσικοχημικής άποψης, τα γαλακτώματα λιπιδίων με λιπαρά οξέα μακράς αλύσου φαίνεται να έχουν το πλεονέκτημα της απλής δεσμευτικής ικανότητας. Σε μια *in vitro* μελέτη, ο Mazoit et al σύγκριναν τις σχετικές δεσμευτικές ικανότητες των Intralipid και Medialipide (B. Braun, Boulogne, France) κατά της ρακεμικής μπουπιβακαΐνης, της λεβομπουπιβακαΐνης και της ροπιβακαΐνης. Βρήκαν ότι σε αυτά τα ρυθμιστικά τοπικά αναισθητικά το Intralipid ήταν 2,5 φορές πιο αποτελεσματικό από ότι το Medialipide. Ωστόσο, είναι απαραίτητη μια άμεση σύγκριση στην αναζωογόνηση για να προσδιοριστεί, εάν οι απλές δεσμευτικές διαφορές μεταφράζονται σε διαφορά στην κλινική αποτελεσματικότητα.

Η κλινική εμπειρία από τη χρήση του ILE στην συστηματική τοξικότητα από τοπικά αναισθητικά, σε μελέτες που έγιναν μεταξύ Ιουλίου 2006 και Μαΐου του 2011, είχε ως αποτέλεσμα την δημοσίευση 22 αξιολογήσεων από ομότιμους για την χρήση του ILE στην συστηματική τοξικότητα από τοπικά αναισθητικά (Ozcan and Weinberg 2014). Σχεδόν όλες αυτές οι περιπτώσεις τοξικότητας ήταν επιπλοκές που σχετίζονταν με την περιφερειακή αναισθησία. Ως αποτέλεσμα, επιστημονικές ενώσεις όπως η Ένωση των Αναισθησιολόγων της Μεγάλης Βρετανίας και της Ιρλανδίας (AAGBI) και η Αμερικανική Εταιρεία Περιτομικής Αναισθησίας (ASRA) δημοσίευσαν κατευθυντήριες οδηγίες για τη χρήση του ILE (Neal et al, 2012; Association of Anaesthetists of Great Britain and Ireland 2015).

Μεταξύ των περιστατικών που δημοσιεύτηκαν, 13 ανέφεραν συστηματική τοξικότητα από μπουπιβακαΐνη, η οποία αξίζει ιδιαίτερης προσοχής, λόγω της πολύ γνωστής της καρδιοτοξικότητας που ιστορικά έχει περιγραφεί ως δύσκολο να αναζωογονηθεί (Ozcan and Weinberg 2014). Όλες οι αναφορές περιστατικών περιγράφουν επιτυχή ανάλυση των συμπτωμάτων (ίσως ένα σημάδι προκατάληψης). Η πλειοψηφία των περιστατικών είχε σπασμούς και απώλεια συνείδησης, ακολουθούμενη από ασυστολία, κοιλιακή ταχυκαρδία (ΚΤ), κοιλιακή μαρμαρυγή (ΚΜ) ή άσφυγμη ηλεκτρική δραστηριότητα (ΑΗΔ). Πριν από την χορήγηση του ΙΕ, όλοι οι συγγραφείς επισημαίνουν την άμεση προσοχή στον αεραγωγό, τον αερισμό των πνευμόνων με 100% οξυγόνο σε απνοηκούς ασθενείς, τις θωρακικές συμπίεσεις στην απουσία σφυγμού, και την ταχεία ηλεκτρική απινίδωση όταν διαγνωσθεί ΚΜ. Ένα κλινικό περιστατικό αναφερόταν σε ένα νεογνό, ενώ ένα άλλο σε ένα βρέφος 40 ημερών. Ένα 6χρονο παιδί είχε έλλειψη καρνιτίνης. Τελικά 3 από τα περιστατικά που αναφέρθηκαν αφορούσαν υπερήλικες. Αυτό το ευρύ φάσμα δημογραφικών στοιχείων υπογραμμίζει την αποτελεσματικότητα του γαλακτώματος λιπιδίων στην αντιμετώπιση της συστημικής τοξικότητας από μπουπιβακαΐνη ακόμα και στις ακραίες ηλικίες.

Οι υπόλοιπες εννέα αναφορές περιστατικών περιλαμβάνουν συστηματικές τοξικότητες που οφείλονται σε μια ποικιλία άλλων τοπικών αναισθητικών (Ozcan and Weinberg 2014). Από αυτά τα 9 περιστατικά, το ένα αφορά μια συστηματική τοξικότητα από λιδοκαΐνη, η οποία χορηγήθηκε ενδοφλεβίως για τη θεραπεία της ΚΤ σε έναν ασθενή με υπερτροφική καρδιομυοπάθεια και τα υπόλοιπα 8 αφορούσαν τις συνέπειες της τοπικής αναισθησίας. Τα 8 από τα 9 άρθρα ανέφεραν εξάλειψη των συμπτωμάτων της τοξικότητας των τοπικών αναισθητικών με την έγχυση λιπιδίων, ενώ 1 αναφορά περιγράφει την επιμονή των συμπτωμάτων του κεντρικού νευρικού

συστήματος (ΚΝΣ) παρά την χορήγηση 200 mL 20% Intralipid· σε επιστολή προς τον εκδότη, είχε επικριθεί ως ανεπαρκής ο όγκος του ILE που δίνεται σε αυτή τη μελέτη, υποστηρίζοντας ότι τα συμπτώματα θα είχαν επιλυθεί αν είχε χορηγηθεί η πλήρης συνιστώμενη δόση ILE (που υπολογίζεται στα 680 mL για τον συγκεκριμένο ασθενή) (Aveline et al, 2010; Uncles et al, 2011).

Κεφάλαιο 3. Στοχευμένη έρευνα

3.1. Τοπικά αναισθητικά

Μια μελέτη της δόσης-απόκρισης της επινεφρίνης, κατά τη διάρκεια της θεραπείας λιπιδίων στην υπερδοσολογία μπουπιβακαΐνης σε αρουραίους, έδειξε ότι, ενώ η επινεφρίνη προκαλεί συνήθως την ταχύτερη ανάκτηση της αυθόρμητης κυκλοφορίας (ROSC) από ότι τα λιπίδια από μόνα τους στα πρώτα λεπτά της αναζωογόνησης, στο τέλος του πειράματος τα ζώα που είχαν λάβει 10 mcg / kg ή περισσότερη επινεφρίνη παρουσίασαν σημαντική μείωση σε όλες τις αιμοδυναμικές και μεταβολικές παραμέτρους (Hiller et al, 2009). Επιπλέον, ήταν σαφές ότι η υψηλή συστολική πίεση νωρίς στην αναζωογόνηση δεν συνεπάγεται επιτυχή ανάνηψη στα 15 λεπτά, χρόνο στον οποίο τα υποκείμενα που έλαβαν αγωγή λιπιδίων εμφάνισαν καλύτερο προφίλ ανάκτησης από αυτά που τους χορηγήθηκαν υψηλότερες δόσεις επινεφρίνης. Αυτό εγείρει το ερώτημα αν το γαλάκτωμα λιπιδίων είναι ανώτερο από τα τυποποιημένα πρωτόκολλα ανάνηψης για την καρδιακή ανακοπή που προκαλείται από την τοξικότητα των τοπικών αναισθητικών. Αν ναι, δεν συνεπάγεται ότι πρέπει κανείς να αποφύγει ή να τροποποιήσει τις οδηγίες της πρότυπης εξειδικευμένης

υποστήριξης της ζωής στην αντιμετώπιση της τοξικότητας από τοπικά αναισθητικά ή από υπερβολική δόση άλλων λιπόφιλων ναρκωτικών, επιλέγοντας αντί αυτού να χρησιμοποιήσει το ΙΕ μόνο του ως θεραπεία πρώτης γραμμής ή αναζωογόνησης; Μια μελέτη από τον Mayr et al αμφισβητεί τη χρήση του ΙΕ σε σύγκριση με τη θεραπεία αγγειοσπαστικών σε υπερδοσολογία μπουπιβακαΐνης. Σε ένα μοντέλο χοίρου, ο Mayr et al απέδειξαν ότι η βασοπρεσίνη και η επινεφρίνη οδήγησαν σε υψηλότερη πίεση πλήρωσης στεφανιαίων και καλύτερη βραχυπρόθεσμη επιβίωση σε σύγκριση με την έγχυση λιπιδίων. Ωστόσο, σε αυτό το μοντέλο ο μηχανικός αερισμός διακόπηκε μετά από την χορήγηση μπουπιβακαΐνης (5 mg / kg) και η άπνοια διατηρήθηκε μέχρι να λάβει χώρα η ασυστολία συν ένα λεπτό επιπλέον. Ως εκ τούτου, είναι πιθανό ότι η ασφυξία ήταν ένας παράγοντας σύγχυσης που μείωσε την αποτελεσματικότητα του ΙΕ και επηρέασε την ερμηνεία των δεδομένων από τους συγγραφείς ότι η θεραπεία με αγγειοσπαστικά είναι πιο αποτελεσματική από αυτή των λιπιδίων. Επίσης, ο Hicks et al (2009) απέδειξαν σε ένα μοντέλο χοίρων ότι το γαλάκτωμα λιπιδίων σε συνδυασμό με την επινεφρίνη και την βασοπρεσίνη δεν βελτίωσε την επιβίωση ή την εσπευσμένη ανάκτηση της αυθόρμητης κυκλοφορίας. Ωστόσο, αυτά τα ζώα έλαβαν μαζικά τις δόσεις επινεφρίνης και βασοπρεσίνης κατά τη διάρκεια ενός διαστήματος αναζωογόνησης δέκα λεπτά πριν από την χορήγηση της θεραπείας δοκιμής. Επίσης, το γαλάκτωμα λιπιδίων μπορεί να δείχνει μικρό ή κανένα όφελος όταν το υποκείμενο έχει επίσης λάβει μεγάλες δόσεις αγγειοσπαστικών (Weinberg 2012). Η καρδιακή ανατομία και η φυσιολογία των χοίρων διαφέρει από αυτή των σκύλων και οι ειδικές διαφορές αυτών των ειδών θα μπορούσαν επίσης να συμβάλλουν στην μειωμένη επίδραση του γαλακτώματος λιπιδίων στη αντιμετώπιση της τοξικότητας της μπουπιβακαΐνης. Το βέλτιστο μοντέλο για την αξιολόγηση της θεραπείας της τοξικότητας της μπουπιβακαΐνης θα

πρέπει να προσδιοριστεί για μελλοντικές μελέτες ώστε να προσφερθεί μια πληρέστερη κατανόηση του φαινομένου αυτού.

Σε τοξικότητες από τοπικά αναισθητικά, οι καλά σχεδιασμένες μελέτες ζώων αποδεικνύουν συστηματικά τα οφέλη του ILE σε σχέση με το εικονικό φάρμακο και τα αγγειοσυσπαστικά (Jamaty et al, 2010). Τα μόνα αποκλίνοντα αποτελέσματα προέρχονται από μια δοκιμαστική υποξαιμία που προκαλείται από καρδιακή ανακοπή και όχι από τοξικότητα μπουπιβακαΐνης (Weinberg et al, 2008). Από τη μία πλευρά, αν και δεν είναι σαφές σε ορισμένες αναφορές, αν η βελτίωση της καρδιαγγειακής τοξικότητας από τα τοπικά αναισθητικά είναι δευτερεύουσα της έγχυσης του ILE ή των προηγούμενων ή των τρεχουσών παρεμβάσεων. Υπάρχουν περιπτώσεις στις οποίες το ILE φαίνεται να είναι ο ακρογωνιαίος λίθος της θεραπείας που οδηγεί στην ανάκτηση της αυτόματης κυκλοφορίας σε ανθεκτικές καρδιακές ανακοπές ή στην εξομάλυνση της διεύρυνσης του συμπλέγματος QRS (Jamaty et al, 2010). Μεταξύ των ασθενών που έλαβαν θεραπεία για νευρολογικές επιπλοκές της τοπικής αναισθησίας, πέντε δεν έλαβαν ταυτόχρονη συμβατική αντιεπιληπτική θεραπεία, ενώ σε τέσσερα από αυτά τα περιστατικά η διακοπή των επιπλοκών ή η επιστροφή στην κανονική ψυχική κατάσταση παρατηρήθηκε εντός 5 λεπτών από την έγχυση του ILE (Jamaty et al, 2010) .

3.2. Τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά

Σε περίπτωση σοβαρής τοξικότητας από μιπραμίνη, το ILE έδειξε να βελτιώνει την αιμοδυναμική σταθερότητα (Al-Duaij et al, 2009). Μια σημαντική βελτίωση της μέσης αρτηριακής πίεσης (ΜΑΠ), (διαφορά των 19,5 mmHg πάνω από το εικονικό φάρμακο) με ILE αποδείχθηκε σε ένα μοντέλο κονίκλου τοξικότητας κλομιπραμίνης που σχεδιάστηκε κυρίως για την εύρεση των φαρμακοκινητικών

αξιών της θεραπείας με ILE (Harvey et al, 2009a). Το όφελος επιβίωσης με το ILE, πέραν του διττανθρακικού, αποδεικνύεται επίσης ξεκάθαρα σε ένα καλά σχεδιασμένο πρωτόκολλο με την ίδια τοξίνη (Harvey and Cave 2007). Η δοκιμή σε μικρά ζώα με τοξικότητα από χλωροπρομαζίνη έδειξε ένα σημαντικό όφελος επιβίωσης του ILE έναντι του εικονικού φαρμάκου (Krieglstein et al, 1974). Ωστόσο, είναι περιορισμένη η εξαγωγή συμπερασμάτων από κλινικά περιστατικά που αφορούν αιμοδυναμικά ασταθείς ασθενείς μετά από κατάποση αντιψυχωσικών και αντικαταθλιπτικών, πολλαπλή κατάποση, πολλαπλές συν-παρεμβάσεις, και κυρίως από την έλλειψη αναλυτικής επιβεβαίωσης της έκθεσης σε τοξικές ουσίες, εκτός από μία περίπτωση (Jamaty et al, 2010). Η σταδιακή βελτίωση του επιπέδου συνείδησης αποδόθηκε στο ILE σε έναν ασθενή με υποψία υπερδοσολογίας κουετιαπίνης, σερτραλίνης, και βενζοδιαζεπινών, ενώ συσχετίζεται επίσης με την έναρξη της έγχυσης φλουμαζενίλης (Finn et al, 2009). Σε ένα ανεξακρίβωτο περιστατικό τοξικότητας από μιρταζαπίνη και κουετιαπίνη, δεν σημειώθηκε κανένα όφελος μετά από δύο δόσεις εφάπαξ των 60 mL ILE, αλλά μπορεί η δόση που χρησιμοποιήθηκε να ήταν πολύ μικρή ή ο ασθενής να μην εμφάνισε τοξικότητα από αυτές τις ουσίες (LipidRescue, 2015).

3.3. Ψυχοτρόπα Φάρμακα

Οι Harvey και Cave (2007) χρησιμοποίησαν ένα μοντέλο κουνελιού, για να μελετήσουν τις επιπτώσεις της έγχυσης λιπιδίων στην τοξικότητα από κλομιπραμίνη, και βρήκαν ταχύτερη ανάκαμψη της υπότασης στα κουνέλια που έλαβαν θεραπεία με λιπίδια, σε σύγκριση με αυτά της ομάδας ελέγχου που έλαβαν αλατούχο διάλυμα ή διττανθρακικό νάτριο. Η πρώτη έκθεση επιτυχούς χρήσης γαλακτώματος λιπιδίων σε έναν άνθρωπο ως αντίδοτο σε τοξικότητα από ένα λιπόφιλο μη τοπικό αναισθητικό

ήταν από τον Sirianni et al (2008). Περιέγραψαν την αναζωογόνηση μιας 17χρονης γυναίκας μετά από μαζική πρόσληψη μπουπροπιόνης και λαμοτριγίνης, οι οποίες συνταγογραφήθηκαν για τη θεραπεία της κατάθλιψης και της διπολικής διαταραχής. Δέκα ώρες αργότερα, η ασθενής παρουσίασε πλήρη καρδιαγγειακή κατάρρευση με κοιλιακή μαρμαρυγή και άσφυγμη ηλεκτρική δραστηριότητα. Μετά από εβδομήντα λεπτά ανεπιτυχούς ανάνηψης χρησιμοποιώντας την τυπική εξειδικευμένη υποστήριξη της ζωής και το διττανθρακικό νάτριο, δόθηκε 20% ΙΛΕ ως τελευταία προσπάθεια για την αποκατάσταση της αιμοδυναμικής σταθερότητας. Μέσα σε ένα λεπτό χορήγησης του ΙΛΕ, αποκαταστάθηκαν τα φυσιολογικά ζωτικά σημεία. Η κοπέλα ανάρρωσε και πήρε εξιτήριο από το νοσοκομείο με ελάχιστα νευρολογικά ελλείμματα.

Ο Weinberg et al (2009) ανέφεραν ένα περιστατικό επιτυχούς ανάνηψης μιας ασθενούς με καρδιακή ανακοπή οφειλόμενη στην αλοπεριδόλη. Η ασθενής εισήχθη στο νοσοκομείο με ένα παρατεταμένο διάστημα QT στο ηλεκτροκαρδιογράφημα και ανέπτυξε κοιλιακή διδυμία με άσφυγμη πολύμορφη κοιλιακή ταχυκαρδία μετά τη χορήγηση αλοπεριδόλης. Μετά τη χορήγηση της θεραπείας με λιπιδικό γαλάκτωμα, ο ρυθμός της ασθενούς αποκαταστάθηκε· η γυναίκα ήταν εντελώς σε εγρήγορση και προσανατολισμένη 18 ώρες μετά το συμβάν.

3.4. Το ενδοφλέβιο γαλάκτωμα λιπιδίων στην δηλητηρίαση από θειοπεντάλη

Τα αποτελέσματα των μελετών θειοπεντόνης έχουν περιορισμένη εσωτερική εγκυρότητα καθώς βασίζονται σε παρατηρήσεις τυφλής μελέτης (Russell and Westfall 1962· Cave et al, 2005). Το ενδοφλέβιο γαλάκτωμα λιπιδίων σε τοξικότητα από αντικαταθλιπτικά και αντιψυχωτικά έδειξε μη στατιστικά σημαντικές διαφορές

στην επιβίωση ή στις αιμοδυναμικές παραμέτρους που απεικονίζονται σε ένα μοντέλο αρουραίου τοξικότητας αμιτριπυλίνης με μικρό μέγεθος δείγματος (Banía and Chu 2006). Σε ένα κλινικό περιστατικό μαζικής κατάποσης, δεν ήταν σαφές εάν η κωματώδης κατάσταση του ασθενούς αποδόθηκε στην αμιτριπυλίνη ή στον συνδυασμό αιθανόλης και βενζοδιαζεπίνης. Ως εκ τούτου, δεν μπορεί να εξαχθεί κανένα συμπέρασμα σχετικά με την προληπτική δράση του ILE για τοξικότητα από τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά (Brooks 2015).

3.5. Διάφορες τοξικότητες φαρμάκων

Υπάρχουν και άλλα πολλά κλινικά περιστατικά χρήσης του ILE στην τοξικότητα φαρμάκων, όπου το προσβαλόν φάρμακο δεν βασίζεται σε μελέτες ομότιμων πειραματικά αποτελεσματικές. Για παράδειγμα, η πρώτη δημοσιευμένη χρήση του ILE στην ρύθμιση της τοξικότητας τοπικών αναισθητικών είναι αυτή της μαζικής υπερδοσολογίας μπουπροπιόνης και λαμοτριγίνης (Sirianni et al, 2008). Υπάρχει ένα κλινικό περιστατικό τοξικότητας από αλοπεριδόλη που αντιμετωπίζεται με ILE (Weinberg et al, 2009). Αυτό είναι διαφορετικό από τα περισσότερα άλλα κλινικά περιστατικά, η τοξικότητα του ήταν ιατρογενούς φύσεως, με μια πολυμορφική ΚΤ που συνέβη μετά τη χορήγηση αλοπεριδόλης σε έναν ασθενή με προϋπάρχον παρατεταμένο διάστημα QT. Μετά από 13 λεπτά καρδιοπνευμονικής αναζωογόνησης (CPR) χωρίς ROSC, το ILE δόθηκε (250 mL 20% Intralipid ως "ταχεία" έγχυση) και υπήρξε μια ξαφνική μετατροπή του ρυθμού σε φλεβοκομβική ταχυκαρδία με ψηλαφητό σφυγμό. Το διορθωμένο διάστημα QT βελτιώθηκε επίσης από 545 ms πριν από την καρδιακή ανακοπή σε 385 ms μετά την ROSC (κανονική

διάρκεια ≤ 400 ms). Τα τελευταία χρόνια, θανατηφόρες κοιλιακές αρρυθμίες από φάρμακα που παρατείνουν το διάστημα QT έχουν αναγνωριστεί ως ένα σημαντικό πρόβλημα (Letsas et al, 2009; Li et al, 2010). Αυτή η αναφορά προτείνει το ILE ως νέο συστατικό ανάνηψης των ασθενών με ΚΤ που προκύπτει από παράταση του διαστήματος QT.

Η υπερδοσολογία με κουετιαπίνη (ένα άτυπο αντιψυχωσικό) και σεβτραλίνη (ένας εκλεκτικός αναστολέας επαναπρόσληψης της σεροτονίνης) αντιμετωπίστηκε επιτυχώς με ILE, όπως περιγράφεται στο κλινικό περιστατικό που δημοσιεύτηκε (Finn et al, 2009). Το ILE δόθηκε σχετικά νωρίς σε αυτή την περίπτωση και το επίπεδο συνείδησης του ασθενούς βελτιώθηκε αμέσως με το Σκορ Γλασκώβης από 3 κατά την πρόσβαση, να φτάνει το 9 κατά τη διάρκεια της χορήγησης του ILE (20% Intralipid, 100 mL εφάπαξ, και 400 ml έγχυση σε 1 ώρα). Ως αποτέλεσμα, η ανάκτηση των αντανακλαστικών του αεραγωγού του ασθενούς και η αποφυγή της διασωλήνωσης, κατέδειξαν το όφελος της πρόωρης χορήγησης του ILE.

3.6. Αντιφατικές αποδείξεις στην βιβλιογραφία

Πρέπει να υπάρξει ιδιαίτερη προσοχή κατά την αναθεώρηση της αναφερόμενης επιτυχίας της ικανότητας του ILE να αναστρέφει τα κλινικά αποτελέσματα της τοξικότητας των λιποδιαλυτών φαρμάκων, επειδή δεν υποστηρίζουν όλα τα πειραματικά δεδομένα τη χρήση του. Μετά την επίδειξη επιτυχούς χρήσης του ILE σε μοντέλα ποντικών και σκύλων, οι μελέτες έγιναν πάνω σε χοίρεια μοντέλα, διότι μιμούνται καλύτερα την ανθρώπινη καρδιαγγειακή ανατομία (Kaplan and Whelan 2012). Δύο μελέτες με χρήση χοίρειου μοντέλου καρδιαγγειακής κατάρρευσης μετά από έγχυση μπουπιβακαΐνης δεν εκφέρουν

παρόμοια συμπεράσματα με προηγούμενες μελέτες όσον αφορά την επιτυχία του ILE στη θεραπεία τοξικότητας από τοπικά αναισθητικά. Ο Mayr et al (2008) διεξήγαγαν ένα πείραμα για να συγκρίνουν τη θεραπεία του ILE σε σχέση με το συνδυασμό βασοπρεσίνης και επινεφρίνης σε ένα μοντέλο χοίρου με καρδιαγγειακή κατάρρευση οφειλόμενη στην μπουπιβακαΐνη. Ο Hicks et al (2009) πραγματοποίησαν μια παρόμοια μελέτη για την αξιολόγηση της χρήσης του ILE ως θεραπεία διάσωσης των αποτυχημένων πρότυπων προσπαθειών έκτακτης ανάνηψης σε μοντέλο χοίρου. Και οι δύο μελέτες κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η χορήγηση του ILE δεν παρέχει κανένα όφελος ανάκαμψης, όταν χρησιμοποιείται είτε ως κύρια θεραπεία είτε ως θεραπεία διάσωσης. Οι διαφορές στα συμπεράσματα μεταξύ των προηγούμενων μελετών, που υποστηρίζουν τη χρήση ILE, και αυτών των δύο μελετών σε χοίρους μπορούν να αποδοθούν σε διαφορές στο σχεδιασμό του πειράματος. Στη μελέτη των Mayr et al, η παρατεταμένη ασφυξία μπορεί να είναι ένας παράγοντας σύγχυσης στην δική τους αναφερόμενη ανεπιτυχή χρήση του ILE. Η υποξία έχει αποδειχθεί ότι επιδεινώνει την καρδιοτοξικότητα που προκαλεί η μπουπιβακαΐνη. Ως εκ τούτου, το ILE δεν συνιστάται ως θεραπεία διάσωσης για την αντιμετώπιση της παρατεταμένης υποξίας (Harvey et al, 2009b; Weinberg 2008; Weinberg et al, 2008). Επιπλέον, η χορήγηση των λιπαρών οξέων σε ισχαιμία του μυοκαρδίου μπορεί να επιδεινώσει την οξειδωτική βλάβη (Banía et al, 2007). Η υψηλή δόση της επινεφρίνης (100 μg / kg) ήταν ένας πιθανός παράγοντας σύγχυσης στη μελέτη του Hicks et al (2009). Μια μελέτη παρακολούθησης επιβεβαίωσε ότι η αποτελεσματικότητα του ILE παρεμποδίζεται από υψηλές δόσεις επινεφρίνης (Hiller et al, 2009). Αυτή η μελέτη κατέληξε στο συμπέρασμα ότι ακόμη και μια μόνο χαμηλή δόση επινεφρίνης (10 μg / kg) μπορεί να είναι αρκετή για να επηρεάσει τη θεραπεία του ILE. Ωστόσο, οι χαμηλές δόσεις επινεφρίνης (1 - 2,5 mg/kg) που χρησιμοποιούνται στην

αναζωογόνηση μπορεί στην πραγματικότητα να οδηγήσουν σε βελτίωση της ανάκτησης με την προσθήκη του ΙΛΕ ως θεραπεία διάσωσης. Η συσχέτιση μεταξύ των αποτελεσμάτων της επινεφρίνης και του ΙΛΕ, όταν χρησιμοποιούνται ταυτόχρονα είτε σε ανθρώπινο ή κτηνιατρικό ασθενή, δεν είναι σαφής προς το παρόν.

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Κεφάλαιο 4. Πειραματικό πρωτόκολλο

Το ILE είναι πολύ γνωστό για την δεσμευτική του επίδρασή στα λιπόφιλα φάρμακα. Η χρήση του ILE ως αντίδοτο εισήχθη για πρώτη φορά στην ιατρική ως θεραπεία διάσωσης της τοξικότητας από τοπικά αναισθητικά (Jamaty et al, 2010). Η τρέχουσα βιβλιογραφία υποστηρίζει σθεναρά τη χορήγηση του ILE σε ασθενείς που αναπτύσσουν καρδιακή ανακοπή μετά τη λήψη υπερβολικής δόσης ενός τοπικού αναισθητικού, όπως η μπουπιβακαΐνη (Picard et al, 2009). Το ILE έχειδειχθεί ότι είναι αποτελεσματικό στη θεραπεία της επείγουσας νευροτοξικότητας και καρδιοτοξικότητας που προκύπτουν από μια ποικιλία κατηγοριών καρδιαγγειακών και ψυχοδραστικών φαρμάκων. Οι μελέτες σε ζώα έχουν καθιερώσει οφέλη από το ILE σε διάφορα μοντέλα τοξικότητας (Jamaty et al, 2010; Harvey and Cave 2008). Επιπλέον, όταν η αμιοδαρόνη χορηγείται ενδοφλεβίως έχει αποδειχθεί ότι προκαλεί υπόταση σε ανθρώπους και σε χοιρίδια (Xanthos et al, 2007a; Xanthos et al, 2007b; Karlis et al, 2014). Από την άλλη πλευρά, η αμιοδαρόνη μπορεί να χορηγηθεί σε υπερβολική δόση σε διάφορες καταστάσεις, συμπεριλαμβανομένης της ιατρογενούς υπερδοσολογίας.

Μέχρι σήμερα μόνο μια μελέτη (Niïya et al, 2010), ανέφερε ότι η αμιοδαρόνη απομονώθηκε σε μεγάλο βαθμό στο πλάσμα από την ενδοφλέβια χορήγηση λιπιδίων, η οποία εμπόδισε πλήρως την μείωση της αρτηριακής πίεσης που προκλήθηκε από την έγχυση αμιοδαρόνης. Ωστόσο, οι συγγραφείς της μελέτης αυτής χορήγησαν αμιοδαρόνη ταυτόχρονα είτε με την έγχυση των λιπιδίων ή με διάλυμα Ringer's. Παρά το γεγονός ότι ο πρωταρχικός στόχος τους ήταν ναδειχθεί ότι η αμιοδαρόνη

απομονώνεται στα ζώα που έλαβαν γαλάκτωμα λιπιδίων, το ζωικό μοντέλο τους δεν μιμήθηκε πραγματικά ένα μοντέλο οξείας τοξικότητας, όπου ένας κλινικός έχει να αντιμετωπίσει την επιβλαβή επίδραση της υπερδοσολογίας αφού αυτή είχε συμβεί.

Αυτή η πειραματική μελέτη στοχεύει στη διερεύνηση του κατά πόσον η χορήγηση του ILE θα αντιστρέψει τις δράσεις βήτα-αναστολής και ανταγωνισμού ασβεστίου της αμιοδαρόνης, που είναι υπεύθυνες για την υποτασική δράση της και να εξετάσει κατά πόσον η χορήγηση του ILE θα μπορούσε να βελτιώσει την 4ωρη επιβίωση σε ένα χοίρειο μοντέλο οξείας ενδοφλέβιας υπερδοσολογίας αμιοδαρόνης.

Κεφάλαιο 5. Υλικό και μέθοδοι

Τα υποκείμενα της παρούσας μελέτης ήταν θηλυκοί Landrace/Μεγάλου μεγέθους -Λευκοί χοίροι. Το είδος αυτό έχει σημαντικές ομοιότητες με το ανθρώπινο καρδιαγγειακό σύστημα και ανταποκρίνεται με παρόμοιο τρόπο σε βλάβες, στην αναισθησία, την καρδιακή ανακοπή και την ανάνηψη σε αντίθεση με τα τρωκτικά και τα κουνέλια. Το πειραματικό πρωτόκολλο έχει περιγραφεί με λεπτομέρεια κάπου αλλού (Xanthos et al, 2007c), αλλά έχει τροποποιηθεί για την αντιμετώπιση της πρωτογενούς υπόθεσης που αναφέρεται παραπάνω.

Το πρωτόκολλο έχει εγκριθεί από τη Διεύθυνση Κτηνιατρικής της Νομαρχίας Αθηνών, Αττικής, Ελλάδος σύμφωνα με την ελληνική νομοθεσία σχετικά με τις ηθικές και πειραματικές διαδικασίες. Μελετήθηκαν είκοσι θηλυκά Landrace/Μεγάλα-Λευκά χοιρίδια ηλικίας 10-15 εβδομάδων με μέσο βάρος 19 ± 2 kg, όλα από τον ίδιο κτηνοτρόφο (Βαλιδάκης, Αθήνα, Ελλάδα). Όλα τα ζώα προετοιμάστηκαν σε τυποποιημένη μορφή στις ερευνητικές εγκαταστάσεις (ELPEN Πειραματικό-

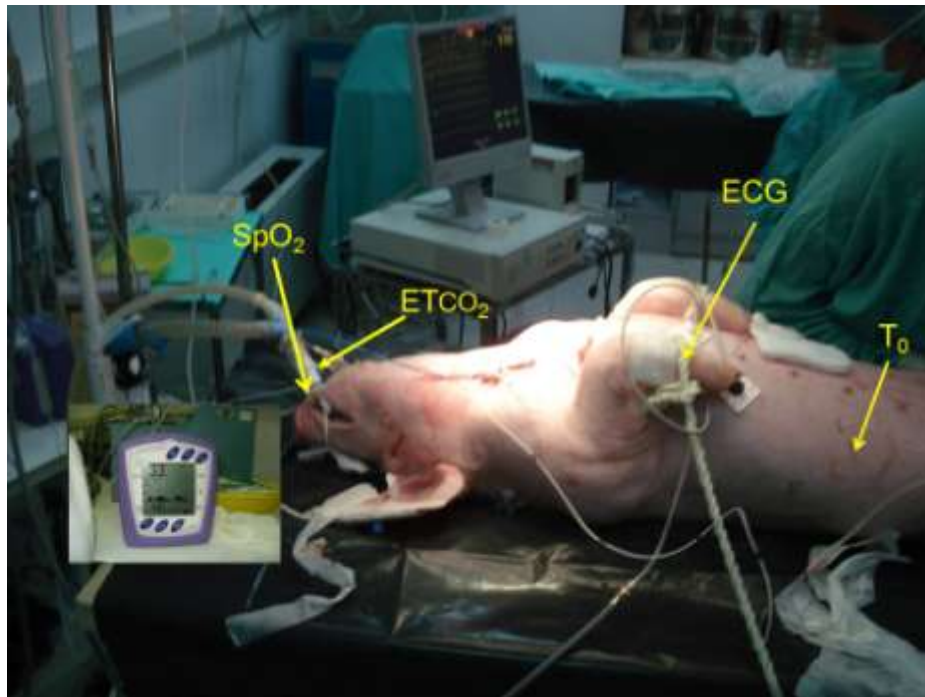
Ερευνητικό Κέντρο, Πικέρμι, Ελλάδα) όπως περιγράφηκε προηγουμένως (Xanthos et al, 2007c). Η αρχική καταστολή επιτεύχθηκε με ενδομυϊκή χορήγηση υδροχλωρικής κεταμίνης (10 mg / kg), μιδαζολάμης (0.5 mg / kg) και ατροπίνης (0.05 mg / kg). Η αναισθησία προκλήθηκε με μια ενδοφλέβια εφάπαξ δόση προποφόλης (2mg / kg) μέσω της περιφερικής ωτικής φλέβας (Εικόνα 1).



Εικόνα 1. Καθετηριασμός της περιφερικής ωτικής φλέβας

Οι χοίροι διασωληνώθηκαν με ενδοτραχειακό σωλήνα 6 mm. Τα ζώα αερίζονταν μηχανικά με έναν αναπνευστήρα ελεγχόμενου όγκου με όγκο αερισμού 15ml / kg και FiO₂ 0.21. Το τελοεκπνευστικό CO₂ (ETCO₂) παρακολουθήθηκε με καπνογραφία κυματομορφής (Tonocap TC-200-22-01, Engstrom Division Instrumentarium Corp., Ελσίνκι, Φινλανδία) και η αναπνευστική συχνότητα προσαρμόστηκε ώστε να διατηρηθεί το ETCO₂ μεταξύ 35 mm και 40 mm Hg. Μια δόση εφάπαξ σις-ατρακούριου (0,15 mg / kg) χορηγήθηκε ώστε να διαπιστωθεί συγχρονισμός με τον αναπνευστήρα. Συνεχής έγχυση προποφόλης 150 μg / kg / min χρησιμοποιήθηκε για να διατηρηθεί επαρκές βάθος αναισθησίας και η φαιτανύλη 4 μg / kg χορηγήθηκε για να εξασφαλιστεί ικανοποιητική αναλγησία. Παρά το γεγονός ότι η προποφόλη είναι επίσης ένα λιπιδικό γαλάκτωμα, έχει χορηγηθεί και στις δύο ομάδες και θα ήταν απίθανο να μεταβάλει τα μετρούμενα αποτελέσματα. Ο καρδιακός ρυθμός και η καρδιακή συχνότητα παρακολουθήθηκαν με

ηλεκτροκαρδιογράφημα (ΗΚΓ), χρησιμοποιώντας τις απαγωγές I, II, III, aVR, aVL και aVF. Η παλμική οξυμετρία (SpO₂) παρακολουθούταν συνεχώς. Τα αέρια αρτηριακού αίματος μετρήθηκαν σε έναν αναλυτή αερίων αίματος (IRMA SL Blood Analysis System, Part 436301, Diametrics Medical Inc., USA) (pH, pO₂, pCO₂, HCO₃).



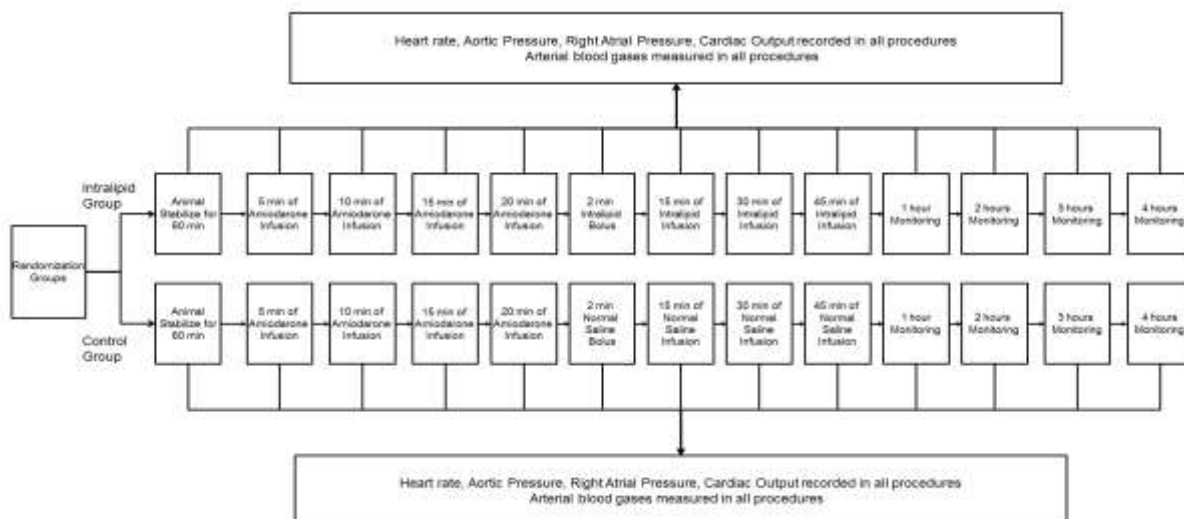
Σχήμα 2. Ένα τυπικό χοιρινό μοντέλο διασωληνωμένο και υπό παρακολούθηση

Η δεξιά καρωτιδική αρτηρία και η δεξιά εσωτερική σφαγίτιδα φλέβα παρασκευάστηκαν χειρουργικά (Σχήμα 3) και καθετηριάστηκαν κάτω από άσηπτες συνθήκες. Οι Αορτικές πιέσεις μετρήθηκαν χρησιμοποιώντας έναν καθετήρα (μοντέλο 6523, USCI CR, Bart, Παπαποστόλου, Αθήνα, Ελλάδα) προωθούμενο μέσω της δεξιάς καρωτίδας αρτηρίας στην θωρακική αορτή. Η μέση αρτηριακή πίεση προσδιορίστηκε με ηλεκτρονική ολοκλήρωση της κυματομορφής της αορτικής πίεσης του αίματος. Ένας καθετήρας εισήχθη στον δεξιό κόλπο μέσω της δεξιάς σφαγίτιδας

φλέβας για συνεχή μέτρηση της κεντρικής φλεβικής πίεσης (ΚΦΠ). Όλοι οι καθετήρες είχαν βαθμονομηθεί πριν από τη χρήση τους και η σωστή θέση τους επαληθεύτηκε από την παρουσία της τυπικής κυματομορφής πίεσης. Η καρδιακή παροχή παρακολουθήθηκε χρησιμοποιώντας Vigileo TM. Το πειραματικό πρωτόκολλο φαίνεται στο Σχήμα 4.



Σχήμα 3. Χειρουργική προετοιμασία της καρωτιδικής αρτηρίας και της εσωτερικής σφαγίτιδας φλέβας



Σχήμα 4. Διάγραμμα του πειραματικού πρωτοκόλλου με 13 διαφορετικά σημεία 1: Baseline. 2: 5' έγχυσης αμιοδαρόνης. 3: 10' έγχυσης αμιοδαρόνης. 4: 15' έγχυσης αμιοδαρόνης. 5: 20' έγχυσης αμιοδαρόνης. 6: 2'εφάπαξ έγχυσης. 7: 15' έγχυσης. 8: 30' έγχυσης. 9: 45' έγχυσης. 10: 1 ώρα παρακολούθησης. 11: 2 ώρες παρακολούθησης. 12: 3 ώρες παρακολούθησης. 13: 4 ώρες παρακολούθησης.

Αφού τα ζώα να σταθεροποιήθηκαν για 60 λεπτά (Σχήμα 5) ξεκίνησε η υπερδοσολογία αμιοδαρόνης (1 mg / kg / min) για ένα μέγιστο χρονικό διάστημα 20 λεπτών ή έως ότου η μέση αρτηριακή πίεση (ΜΑΠ) φθάσει στο 50% της αρχικής της τιμής ή η καρδιακή συχνότητα να πέσει κάτω από 50 bpm (Σχήμα 6). Τα ζώα στη συνέχεια τυχαιοποιήθηκαν σε 2 ομάδες. Η Ομάδα Α (n = 10) έλαβε 0.9% αλατούχο διάλυμα και η Ομάδα Β (n = 10) έλαβε 20% Intralipid. Το Intralipid 20% είναι ένα στείρο, μη πυρετογόνο λιπώδες γαλάκτωμα που παρασκευάζεται ως πηγή θερμίδων και απαραίτητων λιπαρών οξέων για ενδοφλέβια χορήγηση. Αποτελείται από 20% σογιέλαιο, 1.2% φωσφολιπίδια κρόκου αυγού, 2.25% γλυκερίνη, και διαλύτη.

Επιπλέον, έχει προστεθεί υδροξείδιο του νατρίου για ρύθμιση του pH έτσι ώστε το τελικό pH του προϊόντος να είναι 8 (Σχήμα 7).



Σχήμα 5. Τυπική παρακολούθηση αρχικών τιμών· αυτό το γουρούνι έχει συχνότητα καρδιακού ρυθμού 125 bpm, πίεση δεξιού κόλπου 9/6 mmHg, αορτική πίεση 101/80 mmHg και καρδιακή παροχή 7.6 ml / min



Σχήμα 6. Τυπική παρακολούθηση μετά από 20 λεπτά υπερδοσολογίας αμιοδαρόνης: αυτό το γουρούνι έχει συχνότητα καρδιακού ρυθμού 79 bpm, πίεση δεξιού κόλπου 13/8 mmHg, αορτική πίεση 63/40 mmHg και καρδιακή παροχή 5.3 ml / min



Σχήμα 7. Το σύστημα χορήγησης όλων των φαρμάκων (αμιοδαρόνης, φυσιολογικού ορού και ILE).

Μια εφάπαξ δόση 2 ml / kg σε διάστημα 2 λεπτών χορηγήθηκε αρχικά και στις δύο ομάδες ακολουθούμενη από μια έγχυση 45 λεπτών (0,2 ml / kg / min) σε κάθε σκέλος της μελέτης (Η Ομάδα Α έλαβε την έγχυση αλατούχου διαλύματος και η ομάδα Β έλαβε ILE στις δόσεις που ορίζονται). Όλα τα ζώα παρακολούθηθηκαν επεμβατικά για 4 ώρες και μετά το τέλος του πειράματος υπεβλήθησαν σε ευθανασία με υπερβολική δόση Dolethal® όπως περιγράφηκε προηγουμένως (Xanthos et al, 2009c).

Το ΗΚΓ, η ΜΑΠ και η ΚΦΠ παρακολουθούνταν και καταγράφονταν κατά τη διάρκεια της υπερδοσολογίας αμιοδαρόνης καθώς και σε όλες τις διαδικασίες ανάνηψης των δύο ομάδων. Δεδομένου ότι ο στόχος της παρούσας μελέτης είναι η καταγραφή των αποτελεσμάτων, δεν απαιτείται περαιτέρω διαδικασία ανάνηψης, πέραν αυτών που αναφέρθηκαν στο πρωτόκολλο και επίσης καταγράφηκε η επιβίωση των 4 ωρών.

Κεφάλαιο 6. Στατιστική ανάλυση

Η στατιστική ανάλυση των δεδομένων πραγματοποιήθηκε με τη χρήση του Statistical Package for the Social Sciences version 15.0 (SPSS Inc, Chicago IL, USA) και του Stata statistical software package version 9.2 (Stata Corp LP, College Station, TX, USA). Λόγω του μικρού αριθμού των υποκειμένων, χρησιμοποιήθηκε για ανεξάρτητα δείγματα το μη παραμετρικό τεστ Wilcoxon-Mann-Whitney για τις συγκρίσεις των ποσοτικών μετρήσεων μεταξύ των δύο ομάδων κατά την έναρξη και κάθε διακριτή χρονική στιγμή, καθώς και τον υπολογισμό των διαφορών σε απόλυτες τιμές. Ο ακριβής έλεγχος Fisher χρησιμοποιήθηκε για να ερευνηθεί τις συσχετίσεις μεταξύ των ομάδων και την επιβίωση, τα σύνολα των οποίων θα πρέπει να αντιμετωπίζονται ως κατηγορικές μεταβλητές. Χρησιμοποιήθηκε περαιτέρω γενικευμένη ανάλυση γραμμικής παλινδρόμησης για διαδοχικά δεδομένα ώστε να εξεταστεί η γενική επίδραση της ομάδας στις διαδοχικές μετρήσεις, προσαρμοσμένη για την επίδραση του χρόνου. Χρησιμοποιήθηκε ένα σημείο αποκοπής του p-value <0,05 για να επισημανθεί η στατιστική σημαντικότητα. Η μελέτη χρησιμοποίησε 20 ζώα στο σύνολο, όπως απαιτείται για να εξακριβωθεί επαρκής ισχύς, ώστε να αντιστραφεί η υποτασική δράση της αμιοδαρόνης 2 λεπτά μετά τη χορήγηση του ILE.

Κεφάλαιο 7. Αποτελέσματα

Όλα τα ζώα έλαβαν την υπερδοσολογία αμιοδαρόνης για 20 λεπτά. Όλα τα ζώα επέζησαν από την υπερβολική δόση και επιβίωσαν στην περίοδο παρακολούθησης των 4 ωρών. Η υπερδοσολογία αμιοδαρόνης προκάλεσε σημαντική υπόταση σε όλα τα ζώα συνοδευόμενη από σημαντική βραδυκαρδία. Στη μελέτη μας, δεν παρατηρήθηκε καμία στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων στις αρχικές αιμοδυναμικές παραμέτρους και κατά τη διάρκεια έγχυσης της

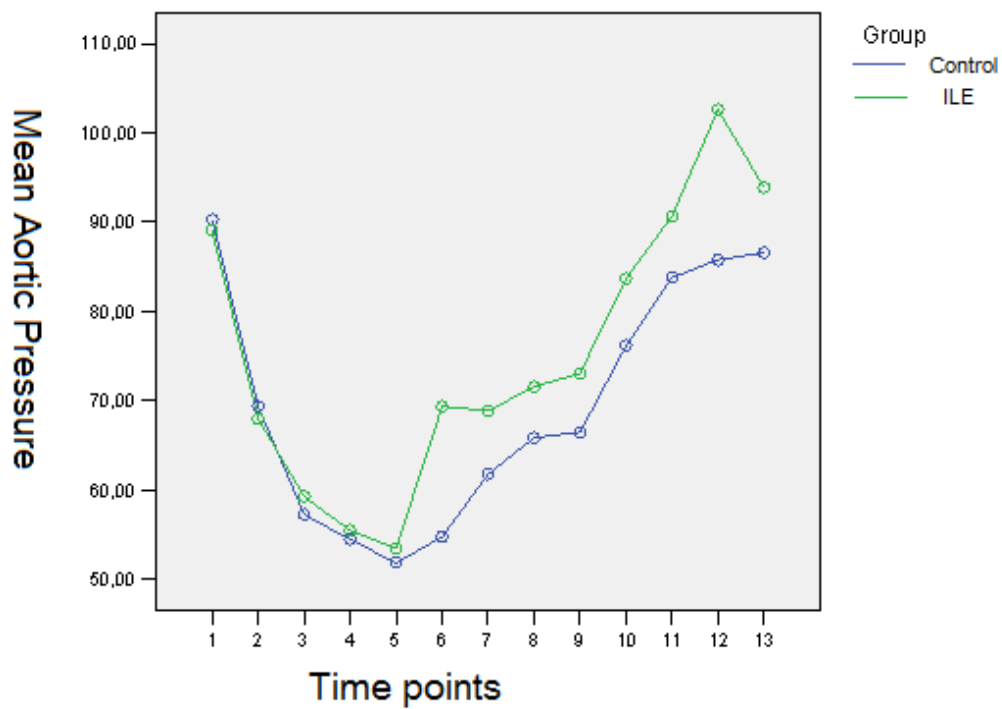
αμιοδαρόνης, αλλά καταγράφηκαν στατιστικώς σημαντικές διαφορές μεταξύ της αρχικής τιμής και της υπερβολικής δόσης αμιοδαρόνης σε όλες τις καταγεγραμμένες παραμέτρους. Η έγχυση του ILE είχε ποικίλες επιπτώσεις στις αιμοδυναμικές και μεταβολικές παραμέτρους. Η κύρια δράση ήταν εμφανής 2 λεπτά μετά την έγχυση του ILE (Πίνακας 1). Οι παράμετροι που εξετάστηκαν ήταν χωρισμένοι σε δύο κύριες κατηγορίες. Η πρώτη κατηγορία περιλαμβάνει όλες τις παραμέτρους στις οποίες η έγχυση του ILE δεν είχε καμία επίδραση [καρδιακός ρυθμός ($F = 1.310$, $p = 0.267$), διαστολική αορτική πίεση (DpthAorta) ($F = 0.656$, $p = 0.428$), διαστολική πίεση δεξιού κόλπου (DPRAttr) ($F = 2.012$, $p = 0.175$), pO_2 ($F = 0.054$, $p = 0.820$), και HCO_3 ($F = 0.139$, $p = 0.715$)]. Η δεύτερη κατηγορία περιλαμβάνει παραμέτρους που επηρεάστηκαν για ένα σύντομο χρονικό διάστημα (<15 λεπτά) και ήταν υψηλότερες στην ομάδα του ILE [συστολική αορτική πίεση (SpthAorta) διαφορά μεταξύ των ομάδων (6.90 mmHg έναντι 14.10 mmHg, $p = 0.006$) 2 λεπτά μετά την η έγχυση εφόδου του ILE· Αυτή η διαφορά διατηρήθηκε για 15 λεπτά μετά την έγχυση του ILE (7.85 έναντι 13.15 mmHg, $p = 0.044$) και ΜΑΠ (6.10 έναντι 14.90 mmHg, $p = 0.001$) 2 λεπτά μετά την εφάπαξ έγχυση του ILE· Αυτή η επίδραση διατηρήθηκε επίσης για 15 λεπτά μετά την έγχυση του ILE (7.85 mmHg έναντι 13.15 mmHg, $p = 0.042$)]. Η διακύμανση της ΜΑΠ και στις δύο ομάδες φαίνεται στο σχήμα 8. Επιπλέον, τα ζώα που έλαβαν ILE είχαν υψηλότερες πιέσεις δεξιού κόλπου, αποτέλεσμα το οποίο ήταν εξασθενημένο 2 και 4 ώρες μετά τη χορήγηση (Σχήμα 9). Τα ζώα που έλαβαν ILE ήταν περισσότερο οξειδωτικά κατά την περίοδο παρακολούθησης σε σύγκριση με τα ζώα που έλαβαν Φ/Ο (Σχήμα 10). Αυτό το φαινόμενο ήταν εμφανές στα 45 λεπτά της χορήγησης του ILE ή του Φ/Ο, όταν τα αιμοδυναμικά οφέλη του ILE δεν ήταν πλέον εμφανή.

Πίνακας 1. Στατιστική διαφορά (p-value) μεταξύ των δύο ομάδων στον

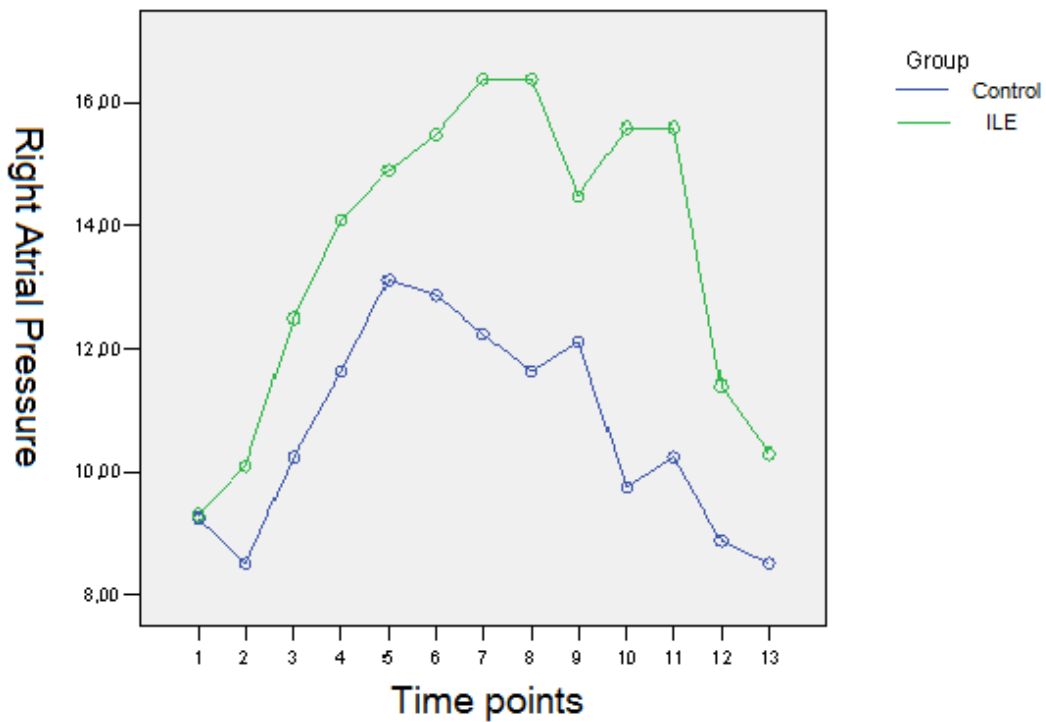
χρόνο: Τα διάφορα χρονικά σημεία επεξηγούνται παρακάτω

1: Αρχική φάση. 2: 5' Έγχυσης αμιοδαρόνης. 3: 10' Έγχυσης αμιοδαρόνης. 4: 15' Έγχυσης αμιοδαρόνης. 5: 20' Έγχυσης αμιοδαρόνης. 6: 2' Εφάπαξ έγχυσης. 7: 15' Έγχυσης. 8: 30' Έγχυσης. 9: 45' Έγχυσης. 10: 1 Ώρα παρακολούθησης. 11: 2 Ώρες παρακολούθησης. 12: 3 Ώρες παρακολούθησης. 13: 4 Ώρες παρακολούθησης. SPthAorta = Συστολική αορτική πίεση. DPthAorta = Διαστολική αορτική πίεση. MAP = Μέση αρτηριακή πίεση. SPRAttr = Συστολική πίεση δεξιού κόλπου. DPRAttr = Διαστολική πίεση δεξιού κόλπου. CVP = Κεντρική φλεβική πίεση. CO = Καρδιακή παροχή.

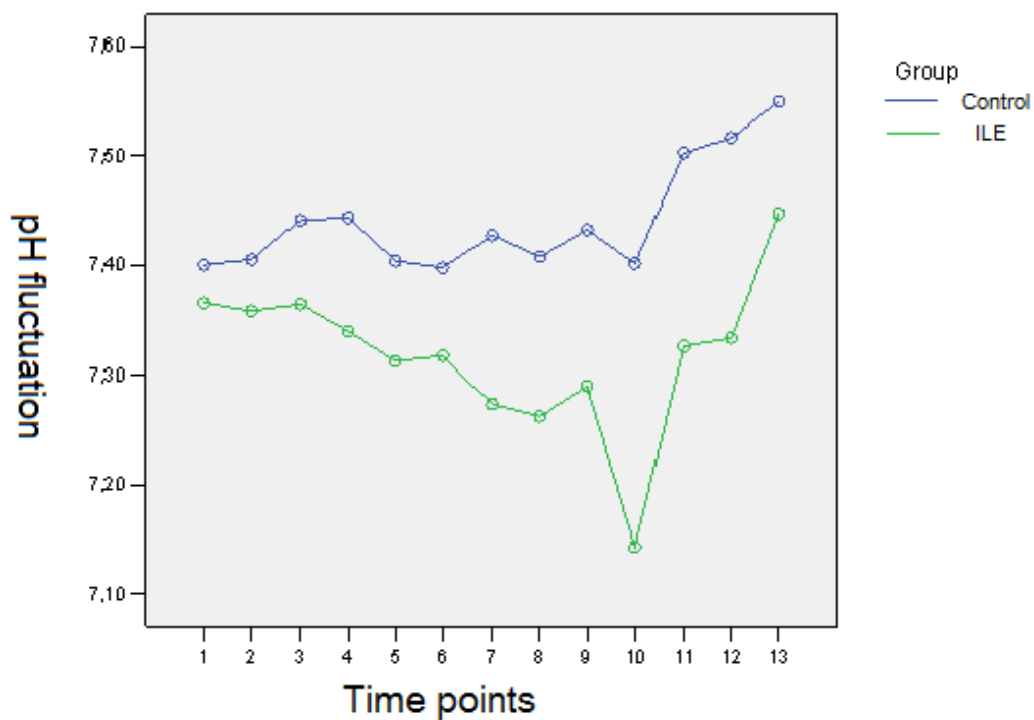
	Baseline	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
SPthAorta	0.939	0.704	0.733	0.879	0.705	0.006	0.044	0.111	0.094	0.081	0.057	0.019	0.197
DPthAorta	0.361	0.424	0.649	0.448	0.701	0.003	0.068	0.198	0.170	0.940	0.941	0.069	0.970
MAP	0.403	0.702	0.401	0.762	0.879	0.001	0.042	0.169	0.093	0.224	0.323	0.033	0.704
SPRAttr	0.676	0.445	0.108	0.047	0.158	0.077	0.003	0.001	0.170	0.004	0.003	0.382	0.493
DPRAttr	0.127	0.360	0.136	0.143	0.136	0.283	0.008	0.005	0.054	0.616	0.005	0.153	0.267
CVP	0.327	0.877	0.215	0.206	0.207	0.365	0.002	<0.0001	0.004	0.015	0.003	0.118	0.107
CO	0.761	0.568	0.761	0.129	0.128	0.820	0.704	0.058	0.198	<0.0001	0.011	0.023	0.080
pH	0.916	0.759	0.286	0.285	0.361	0.147	0.079	0.165	0.004	<0.0001	0.034	0.020	0.021
PO2	0.403	0.058	0.111	0.069	0.130	0.495	0.623	0.544	0.928	0.004	0.209	0.359	0.246
PCO2	0.940	0.820	0.704	0.940	0.761	0.880	0.922	0.324	0.218	0.261	0.182	0.345	0.206
HCO3	0.401	0.363	0.544	0.543	0.544	0.363	0.410	0.915	0.366	0.699	0.067	0.833	0.169
LAC	0.596	0.801	0.258	0.805	0.082	0.804	0.215	0.215	0.217	0.280	0.031	0.543	0.083



Σχήμα 8. Διακύμανση Μέσης Αρτηριακής Πίεσης της Ομάδας Ελέγχου και της ομάδας Intralipid (ILE) σε διάφορα χρονικά σημεία. 1: Αρχικές τιμές. 2: 5' Έγχυσης αμιοδαρόνης. 3: 10' Έγχυσης αμιοδαρόνης. 4: 15' Έγχυσης αμιοδαρόνης. 5: 20' Έγχυσης αμιοδαρόνης. 6: 2' Εφάπαξ έγχυσης. 7: 15' Έγχυσης. 8: 30' Έγχυσης. 9: 45' Έγχυσης. 10: 1 Ωρα παρακολούθησης. 11: 2 Ώρες παρακολούθησης. 12: 3 Ώρες παρακολούθησης. 13: 4 Ώρες παρακολούθησης.



Σχήμα 9. Διακύμανση της πίεσης δεξιού κόλπου της Ομάδας Ελέγχου και της ομάδας Intralipid (ILE) σε διάφορα χρονικά σημεία. 1: Αρχικές τιμές. 2: 5' Έγχυσης αμιοδαρόνης. 3: 10' Έγχυσης αμιοδαρόνης. 4: 15' Έγχυσης αμιοδαρόνης. 5: 20' Έγχυσης αμιοδαρόνης. 6: 2' Εφάπαξ έγχυσης. 7: 15' Έγχυσης. 8: 30' Έγχυσης. 9: 45' Έγχυσης. 10: 1 Ωρα παρακολούθησης. 11: 2 Ωρες παρακολούθησης. 12: 3 Ωρες παρακολούθησης. 13: 4 Ωρες παρακολούθησης.



Σχήμα 10. Διακύμανση του pH της Ομάδας Ελέγχου και της ομάδας Intralipid (ILE) σε διάφορα χρονικά σημεία. 1: Αρχικές τιμές. 2: 5' Έγχυσης αμινοδαρόνης. 3: 10' Έγχυσης αμινοδαρόνης. 4: 15' Έγχυσης αμινοδαρόνης. 5: 20' Έγχυσης αμινοδαρόνης. 6: 2' Εφάπαξ έγχυσης. 7: 15' Έγχυσης. 8: 30' Έγχυσης. 9: 45' Έγχυσης. 10: 1 Ώρα παρακολούθησης. 11: 2 Ώρες παρακολούθησης. 12: 3 Ώρες παρακολούθησης. 13: 4 Ώρες παρακολούθησης.

Κεφάλαιο 8. Συζήτηση

8.1. Γενικά

Αυτή είναι η πρώτη μελέτη που διερευνά κατά πόσον το ILE έχει κάποια επίδραση μετά την πρόκληση οξείας τοξικότητας από την αμιοδαρόνη. Σε αυτή την προκαταρκτική μελέτη, η έγχυση του ILE είχε ποικίλες επιπτώσεις στις αιμοδυναμικές και μεταβολικές παραμέτρους. Η κύρια φαρμακολογική του δράση ήταν εμφανής στα 2 λεπτά μετά την έγχυση του, αν και δεν ήταν σταθερή κατά τη διάρκεια του χρόνου, καθώς στα 45 λεπτά όλα τα ευεργετικά αποτελέσματα του ILE είχαν εξαφανιστεί και τα ζώα γίνονταν πιο οξειδωτικά. Αυτή η μελέτη απέτυχε επίσης να δείξει το όφελος της χορήγησης του ILE για βραχυπρόθεσμη επιβίωση, καθώς όλα τα ζώα επέζησαν τελικά τόσο της υπερβολικής δόσης όσο και της θεραπείας.

Οι καρδιακές τοξικότητες των φαρμάκων έχουν αναφερθεί στη βιβλιογραφία, συμπεριλαμβανομένων των β-αναστολέων και των αναστολέων διαύλων ασβεστίου. Αυτοί οι παράγοντες έχουν ερευνηθεί σε συνδυασμό με την θεραπεία με ILE. Η προπρανολόλη είναι ένας εξαιρετικά λιπόφιλος, μη-εκλεκτικός β-αναστολέας με πρόσθετες τοπικές αναισθητικές ιδιότητες. Σε σοβαρή βραδυκαρδία υπερδοσολογίας, συνήθως εμφανίζεται ξαφνική και εμμένουσα καρδιαγγειακή κατάρρευση. Παρόλο που η έκδοση των συνταγών προπρανολόλης έχει μειωθεί με την έλευση πιο κάρδιο-εκλεκτικών β-αποκλειστών, αυτός ο παράγοντας παραμένει αιτία θνησιμότητας των ανθρώπων από δηλητηριάσεις (Reith et al, 1996). Η υψηλή διαλυτότητα των λιπιδίων και ο αποκλεισμός του διαύλου νατρίου συμβάλλουν στην παρατήρηση αυξημένης θνησιμότητας σε σύγκριση με άλλες δηλητηριάσεις βήτα-αναστολέων. Η συνηθισμένη εξειδικευμένη υποστήριξη της ζωής, καθώς και η χορήγηση γλυκογόνου, η έγχυση ασβεστίου, αναστολέων της φωσφοδιεστεράσης III, η έγχυση

υψηλής δόσης ινσουλίνης, το ενδο-αορτικό μπαλόνι και η εξωσωματική κυκλοφορία έχουν όλα αναφερθεί ως δυνητικά χρήσιμες θεραπευτικές μέθοδοι στην υπερδοσολογία. Οι Harvey και Cave ανέφεραν ότι η χορήγηση του Intralipid απέφερε μεγαλύτερες βελτιώσεις της αρτηριακής πίεσης σε σύγκριση με το αλατούχο διάλυμα σε ένα μοντέλο κουνελιού με υπόταση επαγόμενη στην υπερδοσολογία προπρανολόλης, ένα εύρημα το οποίο είναι συνεπές, με δημοσιευμένες αναφορές, στην βελτίωση της καρδιοτοξικότητας, οφειλόμενης σε λιπόφιλα φάρμακα, με έγχυση γαλακτώματος λιπιδίων (Harvey and Cave 2008). Επιπλέον, τα ευρήματα αυτά συμφωνούν με τις προηγούμενες αναφορές βελτίωσης της παράτασης του QRS και της βραδυκαρδίας που προκαλεί η προπρανολόλη σε αρουραίους (Cave et al, 2006).

Στη μελέτη των Harvey και Cave (2008), παρατηρήθηκε ευρεία διακύμανση της ταχύτητας ανάκαμψης της ΜΑΠ στην ομάδα που χορηγήθηκε Intralipid. Σε 5 ζώα, η ΜΑΠ επανήλθε στο > 80% της αρχικής τιμής σε 5 λεπτά. Αντιθέτως, 5 ζώα κατέδειξαν ελάχιστη βελτίωση ή επιδείνωση κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου, με 4 από αυτά να παρουσιάζουν βραδύτερη αποκατάσταση της ΜΑΠ στο > 90% της αρχικής τιμής. Αυτά τα πρώιμα ευρήματα της ΜΑΠ δεν είναι τόσο ομοιόμορφα όπως αυτά που αναφέρθηκαν για παρόμοιους λιπόφιλους παράγοντες. Μελέτες σε ζώα επιδεικνύουν αναζωογόνηση από καρδιακή ανακοπή που προκαλείται από τοπικά αναισθητικά (Weinberg et al, 1998; Weinberg et al, 2003), και παρόμοια κλινικά περιστατικά σε ανθρώπους υποδεικνύουν εξαιρετικά ταχεία αντίδραση μετά την έγχυση του γαλακτώματος λιπιδίων (Rosenblatt et al, 2006; Litz et al, 2006). Επιπροσθέτως, η αποκατάσταση της αρτηριακής πίεσης αποδείχθηκε μεγαλύτερη στα πρώτα 5 λεπτά μετά την έγχυση του Intralipid σε κουνέλια με δευτερεύουσα υπόταση στην έγχυση κλομιπραμίνης (Harvey and Cave 2007). Από την άλλη (Harvey and Cave 2008), παρόλα αυτά, η έγχυση του Intralipid οδήγησε στην ανάλυση της

υπότασης με την απουσία σημαντικής απόκλισης του σφυγμού. Αυτό είναι αντιφατικό στο τι θα μπορούσε να προβλεφθεί με μια έμμεση επίδραση του λιπιδίου, όπου η αναμενόμενη συνέπεια της απομόνωσης προπρανολόλης-Intralipid θα είναι η εξασθένηση του βήτα αποκλεισμού που προκαλεί βραδυκαρδία. Ως εκ τούτου, παρέχονται περαιτέρω αποδεικτικά στοιχεία για τον ινότροπο μηχανισμό του ILE ή ακόμη και ένα φάσμα δράσεων, ανάλογα με την λιποφιλικότητα της ένωσης.

Η άμεση μεταβολική επίδραση των γαλακτωμάτων λιπιδίων έχει αποδοθεί από προηγούμενους ερευνητές. Ο Van de Velde et al (1996) έδειξαν βελτιωμένη ανάκαμψη από σοκ του μυοκαρδίου σε ενσυνείδητους σκύλους μετά την έγχυση 20% Intralipid. Οι ίδιοι συγγραφείς δημοσίευσαν περαιτέρω αύξηση της συσταλτικότητας σε απομονωμένες καρδιές κουνελιών μετά από έμφραγμα όταν χορηγήθηκε το Intralipid κατά τη διάρκεια της επαναιμάτωσης. Η ευεργετική επίδραση που παρατηρήθηκε συσχετίζεται με την αυξημένη περιεκτικότητα φωσφορικών υψηλής ενέργειας στο κατάπληκτο μυοκάρδιο και αποδόθηκε στην αύξηση των ελεύθερων λιπαρών οξέων και στον φωσφολιπιδικό μεταβολισμό (Van de Velde et al, 2000). Επιπλέον, η έγχυση του Intralipid τόσο στην αορτοστεφανιαία παράκαμψη όσο και ενδοφλεβίως μετά την αποκατάσταση της στεφανιαίας αρτηριακής ροής έχει αποδειχθεί ότι βελτιώνει την συσταλτικότητα του μυοκαρδίου, την μέση αορτική πίεση και την καρδιακή παροχή σε σκύλους που υποβλήθηκαν σε καρδιοπνευμονική παράκαμψη μετά από 30 λεπτά ισχαιμικής καρδιακής ανακοπής (Jones et al, 1977). Η ισχυρή προτίμηση για αερόβια χρήση των λιπαρών οξέων ως υπόστρωμα έχει επιδειχθεί σε απομονωμένες καρδιές χοίρων που υποβλήθηκαν σε επαναιμάτωση μετά την αναισθητοποίηση (Liedtke et al, 1988). Το υπόστρωμα του εμφραγματικού μυοκαρδίου, κάτω από συνθήκες αυξημένης συγκέντρωσης γαλακτικού, είναι γνωστό ότι οδηγεί σε μεγαλύτερη οξείδωση των ελεύθερων λιπαρών οξέων (Mickle et al,

1986). Αξίζει να σημειωθεί ότι η πλειονότητα των ζωικών μοντέλων, και σε μικρότερο βαθμό η παρούσα μελέτη, παρουσιάζουν αιμοδυναμική βελτίωση με την έγχυση των λιπιδίων μετά από σημαντική υπόταση ή / και καρδιακή ανακοπή όπου η μυοκαρδιακή υποαιμάτωση είναι εκδηλωτική ή μπορεί να προκύψει. Επιπλέον ερευνητές έχουν παρατηρήσει μια σημαντική θετική ινότροπο δράση με την εφαρμογή των λιπιδίων στην καρδιακή κατάρρευση που προκαλείται από την μπουπιβακαΐνη σε απομονωμένες καρδιές αρουραίων (Stehr et al, 2007). Οι συγγραφείς αυτοί απέδωσαν βελτιωμένη καρδιακή επίδοση σε μια άμεση, αν και μη αναγνωρισμένη, επίδραση της αιμάτωσης με λιπίδια. Ωστόσο, δεν αποκλείεται μια έμμεση πλάσμα-δεσμευτική επίδραση των λιπιδίων. Παρομοίως, τα αποτελέσματα των Harvey και Cave (2008), που μπορεί να οφείλονται σε περισσότερους από έναν συμπληρωματικό μηχανισμό δράσης του Intralipid, αντιπροσωπεύουν ενθαρρυντικά αποδεικτικά στοιχεία για την υποστήριξη της έγχυσης λιπιδίων σε καρδιοτοξικότητα από προπρανολόλη. Τα μέχρι παρόντος διαθέσιμα στοιχεία είναι ανεπαρκή, ώστε να υποστηρίξουν την κλινική εφαρμογή σε οποιαδήποτε, αλλά ακόμη και στις πιο σοβαρές ανθρώπινες δηλητηριάσεις, στις οποίες όλες οι διαθέσιμες εναλλακτικές μορφές θεραπείας έχουν εξαντληθεί. Οι μελλοντικές μελέτες πρέπει να προσδιορίσουν την αποτελεσματικότητα της έγχυσης των λιπιδίων σε μοντέλα καρδιακής ανακοπής τα οποία προκαλεί η προπρανολόλη, εκτός από τον ευεργετικό μηχανισμό δράσης του γαλακτώματος λιπιδίων που υποδεικνύεται.

Παρότι καλά σχεδιασμένες μελέτες δείχνουν κάποια οφέλη του ILE σε μελέτες προπρανολόλης, φαίνεται να προκύπτουν αβάσιμα θετικά ευρήματα σε μια μελέτη προπρανολόλης και σε ένα απόσπασμα για την ατενολόλη από την παραποίηση των δεδομένων (Jamaty et al, 2010). Σε ένα κλινικό περιστατικό ενός ασθενή σε κατάσταση μέθης με αιθανόλη και άγνωστης δόσης ατενολόλη (δεν

υπάρχει διαθέσιμο επίπεδο ατενολόλης), οι αιμοδυναμικές βελτιώσεις θα μπορούσαν να αποδοθούν στην ατροπίνη, την γλυκαγόνη, και το αλατούχο διάλυμα που χορηγήθηκαν (Harchelroad and Palma 2008). Μια άλλη μελέτη διερεύνησε την επίδραση του ILE σε τοξικότητα από ένα β-αποκλειστή με χαμηλή έως μέτρια διαλυτότητα λιπιδίων (Browne et al, 2010). Η απουσία της παρατηρούμενης επίδρασης σε αυτή τη μελέτη υποστηρίζει την υπόθεση "νεροχύτη λιπιδίων", πέρα των μεταβολικών αιτιών, ως τον μείζονα μηχανισμό για οποιαδήποτε ωφέλιμη επίδραση του ILE στην τοξικότητα από β-αναστολέα, όταν σε ένα πανομοιότυπο πείραμα φιλοδοξούσε την επίδραση του ILE για τοξικότητα από έναν εξαιρετικά λιπόφιλο β-αποκλειστή, την προπρανολόλη (Harvey και Cave 2008). Προηγούμενες έρευνες σε ζώα υποστηρίζουν την επίδραση του ILE στην τοξικότητα από προπρανολόλη, επιδεικνύοντας σημαντικά θετικά αποτελέσματα για πρωτογενή ή δευτερογενή αιμοδυναμικά τελικά σημεία. Από την άλλη πλευρά, ο Browne et al (2010) ανέφεραν ότι δεν υπήρχε κανένα σημείο στα δεδομένα που να υποδεικνύει ότι υπάρχει οποιαδήποτε διαφορά στα αιμοδυναμικά αποτελέσματα σε οποιοδήποτε χρονικό σημείο μετά τη χορήγηση του ILE, υποδηλώνοντας ότι η απομόνωση φαρμάκου-λιπιδίου στην προχωρημένη ενδοαγγειακή λιπιδική φάση ή / και η αύξηση της κυκλοφορικής μεταφοράς του λιπόφιλου παράγοντα στα σημεία αναδιανομής, δεν παρουσιάζονται για την μετοπρόλη· έτσι μπορούν να εξηγηθούν οι διαφορές που παρατηρούνται στην αποτελεσματικότητα του ILE μεταξύ των β-αποκλειστών διαφορετικής λιποφιλικότητας. Στη μόνη μελέτη ζώου που δημοσιεύθηκε μέχρι σήμερα και αφορούσε την τοξικότητα από τον υδρόφιλο β-αποκλειστή ατενολόλη σε κουνέλια, δεν παρουσιάστηκε καμία επίδραση του ILE στην πίεση του αίματος ή των καρδιακών παλμών (Harvey and Cave 2009). Αυτή η μελέτη όμως πιστεύεται ότι έχει τα υποθετικά-παραγόμενα ευρήματα του αυξημένου ρυθμού βελτίωσης της πίεσης

του αίματος λίγη ώρα μετά την έναρξη της χορήγησης του ILE, ένα εύρημα που αποδίδεται από τους συγγραφείς στην δυνητική αύξηση του μεταβολισμού των λιπαρών οξέων. Αν και δεν είναι σε θέση να διαψευστεί, αυτή η υπόθεση δεν υποστηρίζεται από τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης.

Στη βιβλιογραφία υπήρξαν δύο κλινικά περιστατικά τοξικότητας από β-αναστολέα που αναφέρουν ότι θεραπεύτηκε με ILE. Στο πρώτο περιστατικό, μια 31-χρονη γυναίκα προσήλθε 4 ώρες μετά τη λήψη περίπου 875 mg (12 mg / kg) καρβεδιλόλης (Carr et al, 2009). Παρέμεινε σε κατάσταση σοκ παρά την γλυκαγόνη, την υψηλή δόση ευγλυκαιμικής υπερινσουλιναϊμίας, την μέγιστη δόση επινεφρίνης καθώς και της ντοπαμίνης που της χορηγήθηκε. Μετά από έγχυση 100 ml εφάπαξ και 150 ml εντός 15 λεπτών διαλύματος ILE 20% η αρτηριακή πίεση ομαλοποιήθηκε και τα αγγειοσυσπαστικά διακόπηκαν επιτρέποντας την αποσωλήνωση. Η ασθενής επέζησε. Στο δεύτερο περιστατικό, ο ασθενής με τοξικότητα από ατενολόλη αφού αρχικά ανταποκρίθηκε στη συμβατική θεραπεία βελτιώνοντας την συστολική αρτηριακή πίεση (ΣΑΠ), υποβλήθηκε σε θεραπεία με ILE για πάνω από 1 ώρα και κατέδειξε περαιτέρω βελτίωση τόσο της ΣΑΠ όσο και του καρδιακού ρυθμού (Harchelroad and Palma 2008). Από τις δύο αναφορές, το περιστατικό της καρβεδιλόλης φαίνεται πιο εντυπωσιακό· η ασθενής ήταν ακόμη σοκαρισμένη παρά τη μέγιστη συμβατική θεραπεία εμφανίζοντας ακόμα σημαντική καρδιαγγειακή βελτίωση που σχετίζεται με τη χρήση του ILE. Στο πλαίσιο των διαθέσιμων δεδομένων από τα ζώα και της επανεξέτασης των παρόντων κλινικών ευρημάτων, φαίνεται πιθανό ότι το ILE ήταν καθοριστικό στη βελτίωση που παρατηρείται στο πρώτο περιστατικό, και πιθανόν λιγότερο υπεύθυνο για την βελτίωση στο τελευταίο. Δεδομένου ότι η διαλυτότητα των λιπιδίων της καρβεδιλόλης είναι πολύ μεγαλύτερη από εκείνη της ατενολόλης, τα αποτελέσματα που παρατηρήθηκαν σε αυτά τα

περιστατικά φαίνεται να υποστηρίζουν περαιτέρω τον ισχυρισμό της απομόνωσης φαρμάκου-τοξίνης ως κύριο τρόπο δράσης του ILE σε κλινικό πλαίσιο. Δυστυχώς, από όσο γνωρίζω δεν υπάρχουν στοιχεία φαρμακοκινητικής, Michaelis Menten κινητικής ή δεσμευτικοί συντελεστές για τη στήριξη του προηγούμενου επιχειρήματος.

Σε περιπτώσεις τοξικότητας από βεραπαμίλη, έχουν αποδειχτεί τα οφέλη του ILE έναντι του εικονικού φαρμάκου σε πολλαπλές και καλά σχεδιασμένες δοκιμές σε ζώα (Medlej et al, 2008). Κλινικά περιστατικά αναφέρουν την ξαφνική επιστροφή σε αυτόματη κυκλοφορία ενός ασθενή με καρδιακή ανακοπή διάρκειας 80 λεπτών οφειλόμενη σε υπερδοσολογία ενός αποκλειστή διαύλων ασβεστίου εντός 5 λεπτών από τη χορήγηση του ILE, και την σταδιακή αιμοδυναμική βελτίωση ενός ασθενή με πιθανή παράλληλη κατάποση βεραπαμίλης και ατενολόλης, ουσίες που υποβάλλονται σε θεραπεία υψηλής δόσης ινσουλίνης (Dolcourt et al, 2008). Ωστόσο, σε καμία από τις δύο αυτές περιπτώσεις δεν επιβεβαιώθηκαν αναλυτικά οι τοξίνες. Παρ' όλα αυτά, σε ένα άλλο περιστατικό στο οποίο η υπέρ-δοσολογία βεραπαμίλης είχε επιβεβαιωθεί, το ILE εμφανίστηκε χρήσιμο στην διακοπή των αγγειοσπαστικών (Young et al, 2009). Παραδόξως, σε μια μελέτη ζώων τοξικότητας νιφεδιπίνης το ILE απέτυχε να δείξει αιμοδυναμικό όφελος ή να αυξήσει την επιβίωση έναντι του εικονικού φαρμάκου (Chu et al, 2009).

Πολλαπλές μελέτες σε ζώα έχουν δείξει τα οφέλη του ILE έναντι του εικονικού φαρμάκου σε τοξικότητες από βεραπαμίλη. Ο Bania et al (2007) αξιολόγησαν το γαλάκτωμα λιπιδίων σε σύγκριση με τις πρότυπες τεχνικές αναζωογόνησης σε ένα μοντέλο σκύλου με τοξικότητα βεραπαμίλης και διαπίστωσαν ότι τα ζώα με αγωγή ILE είχαν σημαντικά υψηλότερη ΜΑΠ στα 30, 45, και 60 λεπτά μετά τη διάσωση σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου. Η επιβεβαίωση της

αποτελεσματικότητας του ILE στην αντιμετώπιση της υπερδοσολογίας των αποκλειστών διαύλων ασβεστίου παρέχεται από τον Young et al (2009), οι οποίοι δημοσίευσαν το πρώτο ανθρώπινο κρούσμα τοξικότητας από βεραπαμίλη που θεραπεύτηκε επιτυχώς με γαλάκτωμα λιπιδίων. Ο ασθενής τους ήταν σε κατάσταση σοκ, ανθεκτικό στην καθιερωμένη θεραπεία αναζωογόνησης, αλλά επιλύθηκε με ενδοφλέβια χορήγηση γαλακτώματος λιπιδίων· δεν παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες και ακολούθησε η πλήρη ανάρρωση του ασθενούς.

Σε μια πρόσφατη μελέτη, στην οποία γινόταν εκτίμηση της επιβίωσης μετά την έξοδο από το νοσοκομείο, παρά τις επιπτώσεις στις αιμοδυναμικές παραμέτρους και την ύπαρξη ανεπιθύμητων ενεργειών σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ILE ως μέρος της προσπάθειας για ανάνηψη από τις ουσίες που προκάλεσαν την καρδιοτοξικότητα, η χορήγηση του ILE συσχετίστηκε με 55% επιβίωση. Ωστόσο, η χορήγηση της έγχυσης (έναντι της εφάπαξ μόνο) δεν έδειξε στατιστικά σημαντική βελτίωση της ΜΑΠ (Geib et al, 2012). Οι ασθενείς που επέζησαν σε αυτή τη μελέτη μπορεί να είχαν επωφεληθεί από τις μεταβολικές επιδράσεις του ILE. Η μεταβολική οξέωση μπορεί να επιδεινώσει την καταστολή του μυοκαρδίου σε τοξικότητα από πολλές κατηγορίες φαρμάκων. Η επακόλουθη κατάσταση σοκ που προκαλεί η μυοκαρδιακή κατανάλωση ενέργειας βασίζεται στην γλυκόζη και όχι στα ελεύθερα λιπαρά οξέα (Ménard et al, 2009). Αυτό έχει ως αποτέλεσμα να εξαντλούνται γρήγορα οι περιορισμένες αποθήκες γλυκογόνου του μυοκαρδίου. Το ILE μπορεί να οδηγήσει τον μυοκαρδιακό μεταβολισμό πίσω στην εξάρτηση από τα ελεύθερα λιπαρά οξέα, τα οποία με τη σειρά τους μπορεί να βελτιώσουν ινότροπα και χρονότροπα το μυοκάρδιο. Οι κλινικά σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες οι οποίες "πιθανώς" σχετίζονται με τη χρήση του ILE σε επιζώντες περιλαμβάνουν: την λιπαιμία (60%), την DVT (60%), την Οξεία πνευμονική βλάβη (60%) και την οξεία

νεφρική ανεπάρκεια (60%). Το ILE αυτή τη στιγμή υποτίθεται ότι βελτιώνει την καρδιοτοξικότητα του φαρμάκου με τρεις μηχανισμούς: με την παροχή του "νεροχύτε λιπιδίων", παρέχοντας ένα ξεχωριστό φαρμακολογικό διαμέρισμα στο οποίο το λιπόφιλο φάρμακο μπορεί να διαχυθεί (Cave and Harvey 2009), την διανομή του υποστρώματος σε ένα ενεργειακά εξαντλημένο μυοκάρδιο (Nelson et al, 2007) και τη βελτίωση της λειτουργίας των εκλεκτικών διαύλων ιόντων (π.χ., ασβέστιο και νάτριο) που υπάρχουν στην κυτταρική μεμβράνη προκειμένου να αντιμετωπιστούν οι καθυστερήσεις αγωγιμότητας και η κακή ινότροπος δράση του μυοκαρδίου (Cave and Harvey 2009). Αξίζει να σημειωθεί ότι η χορήγηση του ILE μπορεί να έχει καλύτερη αποτελεσματικότητα στην επιβίωση σε σύγκριση με τις κλασικές θεραπείες αναζωογόνησης, όπως η επινεφρίνη και η βασοπρεσίνη (Geib et al, 2012).

Έχουν διατυπωθεί ανησυχίες σχετικά με την ασφάλεια του ILE σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς σε σχέση με τον κίνδυνο της οξείας πνευμονικής βλάβης (ALI). Οι θεωρητικοί μηχανισμοί της πνευμονικής τοξικότητας που οφείλονται στο ILE έχουν αρκετές πτυχές και περιλαμβάνουν τα ακόλουθα: τοπική υποαιμάτωση, τραυματισμό από υποξική πνευμονική αγγειοσύσπαση, και επιδράσεις από το επακόλουθο τοπικό οίδημα, πιθανόν λόγω αναντιστοιχίας αερισμού / αιμάτωσης και / ή οσμωτικές διαταραχές. Το ελαϊκό οξύ, το οποίο περιλαμβάνει το 22% περίπου των ελεύθερων λιπαρών οξέων στα παρασκευάσματα ILE, συνδέεται με την ανάπτυξη ALI σε ζωικά μοντέλα (Ishitsuka et al, 2009). Μελέτες σε ανθρώπους που χρησιμοποιούν το ILE όπως ενδείκνυται για διατροφική χρήση περιγράφουν χαμηλή συχνότητα ALI, αλλά ο αιτιολογικός ρόλος των τριγλυκεριδίων είχε αμφισβητηθεί πρόσφατα (Lekka et al, 2004). Σε μια πρόσφατη μελέτη, επακολούθησε ALI στο 33% των ασθενών μετά τη χορήγηση του ILE, ωστόσο ήταν δύσκολο να υπολογιστεί ο κίνδυνος για ALI στο υποσύνολο των ασθενών που είχαν ήδη προδιάθεση για ALI

λόγω υπότασης, επίδρασης του φαρμάκου στα κυψελιδικά τριχοειδή, ή εισρόφησης (Geib et al, 2012). Οι συγγραφείς τόνισαν την ανάγκη μελλοντικών μελετών για την αντιμετώπιση των κινδύνων από το ILE, συμπεριλαμβανομένων και των ALI. Στην ίδια μελέτη, υπήρχε πάνω από 50% επιβίωση για τους ασθενείς που έλαβαν ILE ως μέρος της ανάνηψης για καρδιαγγειακή κατάρρευση επαγόμενη σε φάρμακα. Οι κλινικά σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν συχνές και πιθανόν να σχετίζονταν με τη χορήγηση του ILE. Προς το παρόν, η χορήγηση του είναι λογική για τη θεραπεία της ανθεκτικής καρδιαγγειακής κατάρρευσης λόγω έκθεσης σε λιποδιαλυτά φάρμακα. Ωστόσο, η χρήση του θα πρέπει να περιορίζεται σε καρδιακή ανακοπή ή ανθεκτικό σοκ μέχρι κάποια νεώτερη μελέτη να αξιολογήσει καλύτερα τους κινδύνους και τα οφέλη της θεραπείας με ILE. Σε αυτές τις δραματικές καταστάσεις, το ILE μπορεί να είναι η τελευταία επιλογή, και το ουσιαστικό όφελος από τη χορήγηση του υπερβαίνει τον κίνδυνο για ALI.

Σε μια άλλη μελέτη σε αρουραίους, παρατηρήθηκε σημαντική βραδυκαρδία αμέσως μετά τη χορήγηση επινεφρίνης, πιθανότατα δευτερογενής, λόγω του μηχανισμού των βαρο-υποδοχέων. Το ILE δεν είχε στατιστικώς σημαντική επίδραση στο μέγεθος, τη σφοδρότητα, ή τη διάρκεια αυτής της επίδρασης (Carreiro et al, 2013). Αξίζει να σημειωθεί ότι το ILE καθυστέρησε τόσο την εμφάνιση όσο και την επίδραση της επινεφρίνης στην ΜΑΠ, αλλά δεν άλλαξε το μέγεθος της επίδρασης της. Δεν είναι ξεκάθαρος ο μηχανισμός που είναι υπεύθυνος για το εύρημα αυτό, αλλά οι τρέχουσες θεωρίες της βιοχημικής δράσης του ILE μπορεί να παρέχουν κάποια διορατικότητα. Μια πιθανή εξήγηση για το παρατηρούμενο φαινόμενο αυτής της μελέτης είναι η παρέμβαση στο επίπεδο της πρόσδεσης του υποδοχέα: το ILE μπορεί να καθυστερήσει την αρχική διανομή ή πρόσδεση της επινεφρίνης με τους υποδοχείς της και / ή να καθυστερήσει την απομάκρυνσή της. Πιο σπάνια, η

δέσμευση της επινεφρίνης σε ένα λιπιδικό διαμέρισμα που δημιουργήθηκε από το ILE θα μπορούσε να εξηγήσει εν μέρει την καθυστερημένη παράδοση. Ωστόσο, δεδομένου ότι η επινεφρίνη είναι πρωτίστως μια υδατοδιαλυτή ένωση με ένα συντελεστή κατανομής -1.37 , αυτό δεν μπορεί να συμβεί σε μεγάλο βαθμό (DrugBank/Epinephrine, 2015). Ένας άλλος πιθανός μηχανισμός για την αλληλεπίδραση μπορεί να είναι μια φυσιολογική μεταβολή στο επίπεδο δράσης του υποδοχέα επί του κυττάρου. Η επινεφρίνη δρα στους βήτα-1, βήτα-2 και άλφα-1 αδρενεργικούς υποδοχείς (Mcevoy and Miller 2008). Η επίδραση της επινεφρίνης στην αύξηση της πίεσης λαμβάνει χώρα κυρίως μέσω της ενεργοποίησης των άλφα-1 αδρενεργικών υποδοχέων, οι οποίοι είναι υποδοχείς ζευγών G-πρωτεΐνης που κατανέμονται στο περιφερικό αγγειακό σύστημα. Η ενεργοποίηση του μηχανισμού G-πρωτεΐνης οδηγεί σε συστολή των λείων μυών προκαλώντας αγγειοσυστολή, μέσω της εισροής ασβεστίου (Guimaraes and Moura 2001). Το ILE έχει δειχθεί ότι μεταβάλλει το καρδιακό ασβέστιο ομοιόστασης (Geib et al, 2012), αλλά η επίδρασή του στα επίπεδα ασβεστίου στον λείο αγγειακό μυ δεν έχει μελετηθεί καλά. Το ILE έχει αποδειχθεί επίσης για την ενίσχυση της μεσολάβησης της άλφα-1 αγγειοσυστολής (Haastруп et al, 1998) και την μείωση της αγγειοδιαστολής του ενδοθηλίου μετά την παρατεταμένη έγχυση (Steinberg et al, 1997). Ενώ οι δόσεις που χρησιμοποιούνται ως αντίδοτο για θεραπεία με ILE είναι ανεπαρκείς για να επηρεάσουν άμεσα τον αγγειακό τόνο από μόνες τους, μπορεί να παρατείνουν τις δράσεις της επινεφρίνης αυξάνοντας τα ενδοκυτταρικά επίπεδα ασβεστίου και διευκολύνοντας την αγγειοσυστολή ή τον περιορισμό της μετέπειτα αγγειοδιαστολής. Αξίζει να σημειωθεί, ότι η καρδιακή συστολή οφείλεται κυρίως στη β-οξειδωση των ελεύθερων λιπαρών οξέων, μια διαδικασία η οποία αντιπροσωπεύει το 50-70% της μυοκαρδιακής παραγωγής ATP (Lopaschuk et al, 2010). Το ILE, το οποίο

αποτελείται κυρίως από λιπαρά οξέα μακράς αλύσου, παρέχει στο μυοκάρδιο μια πιθανή πηγή ενέργειας. Η αυξημένη ζήτηση ενέργειας λόγω χορήγησης επινεφρίνης μπορεί να αντισταθμιστεί από το πλεόνασμα ενέργειας που δημιουργείται από το ILE, παρατείνοντας τη διάρκεια δράσης της επινεφρίνης. Αν και αυτή η μελέτη εγείρει το ερώτημα εάν αυτή η καθυστέρηση της δράσης από το ILE είναι ένα ειδικό αποτέλεσμα της επινεφρίνης, ή αν αυτό συμβαίνει με άλλα φάρμακα, απαιτείται περαιτέρω έρευνα για να αξιολογηθεί καλύτερα ο μηχανισμός αυτής της αλληλεπίδρασης, των ιδιοτήτων του αντίδοτου ILE και των φυσιολογικών επιδράσεων του γενικά.

Ο Vahabzadeh et al (2013) διερεύνησαν την πιθανή επίδραση του αντίδοτου ILE στην οξεία δηλητηρίαση με τραμαδόλη και ανέφεραν ότι μείωσε σημαντικά τη θνησιμότητα λόγω οξείας τοξικότητας σε κουνέλια, παρόλο που η αύξηση της δόσης του ILE μπορεί να προκαλέσει αντίστροφα αποτελέσματα. Δεδομένης της θεωρίας του "νεροχύτη λιπιδίων" ως τον υποτιθέμενο μηχανισμό δράσης του ILE στη μείωση των επιδράσεων της δηλητηρίασης από φάρμακα, το φάρμακο που επιλέχθηκε για την παρούσα μελέτη είναι σχετικά λιπόφιλο με γνωστές καρδιοτοξικές επιδράσεις στην υπερδοσολογία. Υπάρχουν δεδομένα in vitro που δείχνουν ότι η ελεύθερη και συνολική συγκέντρωση αμιτριπυλίνης μπορεί να μειωθεί στο αίμα και στο πλάσμα με την έκθεση τους σε γαλάκτωμα λιπιδίων (Nikfar et al, 2005; Perez et al, 2008). Επιπλέον, έχει αναφερθεί σε μελέτες κλινικών περιστατικών η φαινομενικά επιτυχής χρήση του ILE για την θεραπεία της αιμοδυναμικής έκθεσης μετά από υπερδοσολογία με αμιτριπυλίνη (Harvey and Cave 2007).

Οι περισσότερες από τις υποθέσεις, μέχρι τώρα, έχουν δείξει εντυπωσιακές αιμοδυναμικές βελτιώσεις και σε ορισμένες περιπτώσεις μάλιστα βελτιώσεις της ψυχικής κατάστασης μετά τη χρήση του ILE. Σε πολλές περιπτώσεις, ακόμη και σε

άσφυγμους ασθενείς παρατηρήθηκε ότι είχαν ROSC μετά τη θεραπεία με ILE. Επίσης πρέπει κανείς να έχει κατά νου ότι είναι πιθανό να παρουσιαστεί κάποιος βαθμός προκατάληψης, επειδή έχουν δημοσιευθεί ορισμένες αποτυχίες της θεραπείας, αλλά όχι πολλές. Δεν μπορεί να προσδιοριστεί ακόμα αν οι αποτυχίες της θεραπείας οφείλονται στον χρόνο αναμονής της έναρξης της θεραπείας, στην επιλογή της κατάλληλης θεραπευτικής τοξίνης, στην συννοσηρότητα ή στην αποτυχία του αντιδότου. Μέχρι σήμερα έχει δημοσιευθεί μόνο μία τυχαίοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη θεραπείας με ILE στον άνθρωπο (Taftachi et al, 2012). Η παραπάνω μελέτη στοχεύει να αξιολογήσει τυχόν διαφορές της διανοητικής κατάστασης και των αιμοδυναμικών παραμέτρων σε 15 ασθενείς με δηλητηρίαση που έλαβαν Intralipid σε σύγκριση με 15 που είχαν δεχθεί μόνο υποστηρικτική φροντίδα. Η μελέτη αυτή είχε αναφέρει βελτίωση στην Κλίμακα Γλασκώβης (GCS) με το ILE, αλλά καμία σημαντική επίπτωση στα αιμοδυναμικά στοιχεία. Υπάρχουν σημαντικά ελαττώματα που περιορίζουν τη χρησιμότητα αυτών των δεδομένων όπως η χρήση γαλακτώματος λιπιδίων 10% και όχι 20% από τους ερευνητές· το ότι συμπεριέλαβαν, και δεν έλεγξαν μεγάλη ποικιλία φαρμάκων με πολύ διαφορετικούς βαθμούς διαλυτότητας λιπιδίων· το ότι δεν έγινε η συνηθισμένη μέτρηση των επιπέδων του φαρμάκου για να αποδειχθεί η δηλητηρίαση· και ότι κανένα από τα υποκείμενα δεν ήταν αιμοδυναμικά ασταθές, ακόμα και πριν από την εισαγωγή στη μελέτη. Ο απaráμιλλος ενθουσιασμός για τη νέα αυτή μορφή θεραπείας θα πρέπει να μετριαστεί όχι μόνο λόγω της έλλειψης των ωφέλιμων πειραματικών δεδομένων, αλλά και λόγω των 2 πρόσφατων δημοσιεύσεων που περιγράφουν λεπτομερώς την αιφνίδια έναρξη ασυστολίας που σχετίζεται με την εφάπαξ χορήγηση του ILE (Cole et al, 2014).

Η έγχυση των λιπιδίων έχει επιπλέον αποδειχθεί ότι επηρεάζει άμεσα τόσο τη λειτουργία των διαύλων νατρίου όσο και ασβεστίου σε συγκεντρώσεις που επιτυγχάνονται μετά από θεραπευτική έγχυση του ILE. Σε ένα μοντέλο κουνελιού με τοξικότητα κλομιπραμίνης η έγχυση του ILE μεμονωμένα ή σε συνδυασμό με διακοπτόμενη πλασμαφαίρεση οδήγησε σε αυξημένη επιβίωση, σε σύγκριση με την ομάδα χορήγησης φυσιολογικού ορού (Harvey et al, 2014). Παρ' όλα αυτά η λιπιδικά επαυξημένη πλασμαφαίρεση απέτυχε να οδηγήσει στην επαρκή εξωσωματική εξάλειψη κλομιπραμίνης ώστε να θεωρείται θεραπευτικά σημαντική.

Σε αυτή τη μελέτη, 2 λεπτά μετά τη χορήγηση του ILE παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ της συστολικής και της μέσης αρτηριακής πίεσης, μεταξύ των ζώων της ομάδας του ILE και της ομάδας ελέγχου. Αν και η ίδια η αμιοδαρόνη προκαλεί υπόταση, με σημαντικές μειώσεις στην καρδιακή συσταλτικότητα, στην χαλάρωση και στην καρδιακή παροχή, έχει αποδειχθεί ότι απομονώνεται με την ενδοφλέβια χορήγηση γαλακτώματος λιπιδίων, παρεμποδίζοντας εντελώς την πτώση της αρτηριακής πίεσης του αίματος (Niiya et al, 2010). Λαμβάνοντας υπόψη ότι η έγχυση αμιοδαρόνης έχει προταθεί για τη θεραπεία των καρδιακών αρρυθμιών που προκαλούνται από τοπικά αναισθητικά (Haasio et al, 1990; Marwick et al, 2009), αυτή η μελέτη δείχνει ότι η χορήγηση του ILE μπορεί να αποτρέψει την υπόταση που προκαλεί η αμιοδαρόνη και μπορεί να θεωρηθεί ως μια νέα θεραπευτική επιλογή για αυτούς τους ασθενείς. Επιπλέον, μελέτες έχουν δείξει ότι η υποτασική παρενέργεια της αμιοδαρόνης μπορεί να εξαλειφθεί με τη δέσμευση της στο λιπιδικό πλάσμα, οδηγώντας έτσι σε αιμοδυναμική σταθερότητα (Pantazopoulos et al, 2012). Παρ' όλα αυτά, το αποτέλεσμα αυτό διατηρήθηκε μέχρι και 15 λεπτά μετά την έγχυση του ILE, υποδεικνύοντας την ανάγκη για περαιτέρω μηχανιστική έρευνα.

Η έγχυση του ILE δεν αύξησε τον καρδιακό ρυθμό, αύξησε όμως την καρδιακή παροχή στην Ομάδα Β. Το εύρημα αυτό υποστηρίζει ένας από τους προτεινόμενους μηχανισμούς δράσης της ενδοφλέβιας χορήγησης λιπιδίων. Έρευνες στην καρδιακή ισχαιμία μέχρι σήμερα έχουν δείξει ότι η χορήγηση των λιπιδίων μπορεί να αυξήσει τις ενδοκυτταρικές συγκεντρώσεις Ca^{2+} στα καρδιακά μυοκύτταρα, ενώ εντός του μυοκαρδίου αυξάνονται τα επίπεδα των ελεύθερων λιπαρών οξέων παράλληλα με την αύξηση του επιπέδου του ιονισμένου Ca^{2+} . Μια μελέτη από τον Huang et al απέδειξε ότι τα λιπαρά οξέα μακράς αλύσου είναι υπεύθυνα για την αύξηση των επιπέδων ιονισμένου Ca^{2+} , πιθανότατα με την ενεργοποίηση των καρδιακών διαύλων Ca^{2+} , το οποίο καταλήγει σε δοσοεξαρτώμενη αύξηση της ροής Ca^{2+} . Ο Stehr et al (2007) έδειξαν ότι η ενδοφλέβια χορήγηση γαλακτώματος λιπιδίων σε αρουραίους δεν αύξησε την καρδιακή συχνότητα, αλλά αύξησε την συστολική πίεση του αίματος, η οποία μπορεί να υποστηρίξει το ρόλο του γαλακτώματος λιπιδίων ως ινότροπο παράγοντα (Gueret et al, 2007 Fettiplace et al, 2013). Λαμβάνοντας υπόψη, ωστόσο, την επίδραση της αμιοδαρόνης στο σύστημα καρδιακής συστολής, η απομόνωση της αμιοδαρόνης με Intralipid μπορεί να επέτρεψε στη μελέτη μας την αύξηση της συσταλτικότητας. Αξίζει να σημειωθεί ότι εμείς δεν παρατηρήσαμε καμία διαταραχή του ρυθμού κατά τη διάρκεια του πειράματος, αν και παραμένει άγνωστο το κατά πόσο η έγχυση λιπιδίων μπορεί να αποτρέψει τα αντιαρρυθμικά αποτελέσματα της αμιοδαρόνης.

Ένα άλλο ενδιαφέρον εύρημα ήταν η διαφορά στις πιέσεις του δεξιού κόλπου, η οποία μπορεί να εξηγηθεί από τη διαφορά της κεντρικής φλεβικής πίεσης και της συσταλτικότητας μετά τη χορήγηση του Intralipid. Επιπλέον, το ενδοφλέβιο γαλάκτωμα λιπιδίων μπορεί να μειώσει την καρδιακή καταστολή στα καρδιακά μυοκύτταρα (Weinberg et al, 2003; Weinberg et al, 2006; Gueret et al, 2007; Liedtke

et al, 1988), ενώ η άμεση μεταβολική επίδραση του γαλακτώματος λιπιδίων είχε αναφερθεί προηγουμένως. Ο Van de Velde et al (1996) έδειξαν βελτιωμένη ανάρρωση από καρδιακή καταπληξία σε ενσυνείδητους σκύλους μετά την έγχυση του Intralipid 20%. Οι ίδιοι συγγραφείς επιπλέον έδειξαν ότι, όταν το Intralipid χορηγήθηκε κατά τη διάρκεια της επαναιμάτωσης, αυξήθηκε η συσταλτική λειτουργία σε απομονωμένες καρδιές κουνελιών μετά από καρδιακή καταπληξία (Van de Velde et al, 2000). Η ωφέλιμη παρατηρούμενη επίδραση συσχετίζεται με την αυξημένη περιεκτικότητα φωσφορικών υψηλής ενέργειας στο πεπληγμένο μυοκάρδιο και αποδόθηκε στην αύξηση των ελεύθερων λιπαρών οξέων και στον μεταβολισμό των φωσφολιπιδίων (Harvey et al, 2011; Liang et al, 2011). Το μυοκαρδιακό υπόστρωμα είναι γνωστό ότι κάτω από συνθήκες αυξημένης συγκέντρωσης γαλακτικού οδηγεί σε μεγαλύτερη οξείδωση των ελεύθερων λιπαρών οξέων, αν υποθεθεί ότι υπάρχει επαρκές οξυγόνο διαθέσιμο για να συμβεί αυτό (Stellpflug et al, 2010).

Η διαφορά στις τιμές του pH μεταξύ των δύο ομάδων μπορεί να σχετίζεται με την ταυτόχρονη μείωση του PO₂ και αύξηση του pCO₂, υποδεικνύοντας την οξεία πνευμονική τοξικότητα που προκαλεί η αμιοδαρόνη, η οποία δεν βελτιώνεται με τη χορήγηση του ILE, όταν τα αιμοδυναμικά οφέλη του ILE δεν είναι πλέον εμφανή. Μπορεί κανείς να συμπεράνει ότι το ILE δεν έχει μακροπρόθεσμη επίδραση στην πνευμονική τοξικότητα που προκαλεί η αμιοδαρόνη και στην πραγματικότητα, το γεγονός ότι τα ζώα της ομάδας ILE έγιναν πιο οξειδωτικά 45 λεπτά μετά την έγχυση του, δείχνει ότι το ILE μπορεί να έχει σε μεγάλο βαθμό μη αναγνωρισμένη ανεπιθύμητη επίδραση στην πνευμονική τοξικότητα.

Η πνευμονική τοξικότητα που προκαλεί η αμιοδαρόνη μπορεί να παρουσιαστεί σε ενδοφλέβιες αθροιστικές δόσεις τόσο χαμηλές όσο 1000-1500 mg σε ανθρώπους (Argyriou et al, 2007; Skroubis et al, 2005). Στους ενήλικες ασθενείς με σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας ή άλλες σοβαρές φλεγμονώδεις ασθένειες, η χορήγηση γαλακτώματος λιπιδίων έχει συσχετιστεί με την παροδική μείωση της αναλογίας της μερικής πίεσης του αρτηριακού οξυγόνου στο κλάσμα του εισπνεόμενου οξυγόνου (Smyrniotis et al, 2001; Venus et al, 1989). Οι συγκεντρώσεις αμιοδαρόνης στο πνευμονικό παρέγχυμα μπορεί να υπερβούν σημαντικά ακόμη και εκείνες της καρδιάς, ειδικά εφόσον χορηγηθεί ενδοφλεβίως (Lapinskyetal, 1993).

Η οξεία ασθένεια του πνεύμονα που οφείλεται στην αμιοδαρόνη εμφανίζεται σπάνια και αναφέρεται σε τυχαίες αναφορές κλινικών περιστατικών, αν και ορισμένοι συγγραφείς προτείνουν ότι η αμιοδαρόνη έχει δυνητικά σπουδαίο, αλλά σε μεγάλο βαθμό αναγνωρισμένο, ρόλο στην πρόκληση οξείας πνευμονικής βλάβης ή συνδρόμου οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας σε μερικούς ασθενείς, ιδιαίτερα σε εκείνους που υποβάλλονται σε καρδιοχειρουργική επέμβαση (Ashrafian and Davey 2001; Pollak 1999). Αξίζει να σημειωθεί ότι οι αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες στον άνθρωπο, που σχετίζονται με τη χρόνια παρεντερική συμπληρωματική διατροφή που περιέχει λιπίδια, περιλαμβάνουν επιδράσεις στην πνευμονική λειτουργία (Mirtallo et al, 2010) και αυτό μπορεί να εξηγήσει εν μέρει τον λόγο για τον οποίο τα ζώα στην ομάδα ILE έγιναν πιο οξειδωτικά 45 λεπτά με την φάση έγχυσης.

Σε ενήλικες ασθενείς με σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας ή άλλες σοβαρές φλεγμονώδεις ασθένειες, η χορήγηση γαλακτώματος λιπιδίων έχει συσχετιστεί με την παροδική μείωση στην αναλογία της μερικής πίεσης του αρτηριακού οξυγόνου στο κλάσμα του εισπνεόμενου οξυγόνου (Venus et al, 1989;

Kostic and Gorelick 2014), ίσως λόγω των ανισοτήτων αερισμού/αιμάτωσης. Ωστόσο, σε μια άλλη μελέτη σε ζώα, δεν βρέθηκε καμία ένδειξη για πνευμονική εμβολή κατά τη νεκροψία, γεγονός που υποδηλώνει ότι το ενδοφλέβιο γαλακτώμα λιπιδίων δεν μπορεί τυπικά να προκαλέσει πνευμονική βλάβη χωρίς προϋπάρχον πνευμονικό ιστορικό (Smyrniotis et al, 2001).

Στη μελέτη μας, η επιδείνωση της πνευμονικής λειτουργίας μπορεί να σχετίζεται με την τοξικότητα της αμιοδαρόνης και σε μικρότερο βαθμό με τη χορήγηση του Intralipid. Παρ' όλα αυτά, θεωρώντας ότι τα ζώα μας ήταν υγιή χωρίς προϋπάρχουσα πνευμονική νόσο, είναι αναγκαία η περαιτέρω μελέτη για την αξιολόγηση των μικρών διαστημάτων του μεγάλου όγκου του γαλακτώματος λιπιδίων για τον προσδιορισμό των πιθανών αρνητικών επιπτώσεων του Intralipid όταν χρησιμοποιείται ως αντίδοτο στην τοξικότητα της αμιοδαρόνης.

Ο ακριβής μηχανισμός δράσης του ILE στη θεραπεία της φαρμακευτικής δηλητηρίασης δεν είναι πλήρως κατανοητός. Παρά το γεγονός ότι υπήρξε μια επιμονή από τους ερευνητές να προσδιορίσουν πιθανούς μηχανισμούς δράσης του ILE, ο οριστικός μηχανισμός (οι) της δράσης δεν έχει ακόμη καθοριστεί. Μελέτες και ανέκδοτες αποδείξεις υποστηρίζουν θεωρίες σχετικά με τον διαχωρισμό των λιπιδίων, την ανάκαμψη των μιτοχονδρίων και την άμεση συσταλτικότητα (Kaplan and Whelan 2012). Ο προτεινόμενος κυρίαρχος μηχανισμός δράσης είναι η απομόνωση της λιπόφιλης τοξίνης σε μια εκτεταμένη ενδο-αγγειακή λιπιδική φάση, ως εκ τούτου, η μείωση της συγκέντρωσης της τοξίνης στη τοποθεσία δράσης. Η ικανότητα του γαλακτώματος λιπιδίων να δεσμεύει ένα φάρμακο εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από τον σταθερό διαχωρισμό του φαρμάκου και τον όγκο κατανομής του, δεδομένου ότι αντανακλούν το βαθμό διαλυτότητας λιπιδίων του φαρμάκου, καθώς και οι δύο αυτοί παράμετροι είναι αλληλένδετοι. Πράγματι, διάφορες μελέτες *in vitro* και *in vivo*,

φαίνεται να επιβεβαιώνουν το όφελος της επίδρασης του νεροχύτη λιπιδίων (Ozcan and Weinberg 2014).

Σε γενικές γραμμές, έχουν προταθεί τρεις μηχανισμοί δράσης που μπορούν να επωφεληθούν το ILE. Ο πρώτος και ευνόητα προτεινόμενος μηχανισμός είναι ο σχηματισμός του "νεροχύτη λιπιδίων", απομονώνοντας λιπόφιλες τοξίνες (και, ως αποτέλεσμα, μειώνοντας τη συγκέντρωση), μειώνοντας έτσι την τοξικότητα στην προσβεβλημένη περιοχή. Δεύτερον, το ILE θα μπορούσε να αυξήσει την περιεκτικότητα ενδο-κυτταρικών λιπαρών οξέων αυξάνοντας έτσι την περιεκτικότητα φωσφορικών υψηλής ενέργειας στο κατασταλαμένο μυοκάρδιο. Τρίτον, τα λιπαρά οξέα μπορεί να προσδώσουν μια άμεση ινóτροπη δράση αυξάνοντας τα επίπεδα ασβεστίου των καρδιομυοκυττάρων μέσω της δράσης τους στα κανάλια ιόντων ασβεστίου. Η θεωρία του "νεροχύτη λιπιδίων" θα μπορούσε να εφαρμοστεί σε οποιαδήποτε λιπόφιλη τοξίνη. Μεγάλο μέρος της έρευνας έχει επικεντρωθεί στη χρήση του ILE σε ζωικά μοντέλα με δηλητηρίαση από λιπόφιλα φάρμακα εκτός από τα τοπικά αναισθητικά. Αρκετές ολοκληρωμένες ανασκοπήσεις, συνοψίζοντας τα αποτελέσματα των μελετών σε ζώα σε αυτόν τον τομέα, έχουν βρει σταθερά αποδεικτικά στοιχεία για την αποτελεσματικότητα, την ικανότητα ανταπόκρισης της δόσης και τον εύλογο μηχανισμό δράσης του ILE ως αντίδοτο των λιπόφιλων τοξινών (Cave and Harvey 2009; Jamaty et al, 2010; Weinberg et al, 2010). Μια πρόσφατη ανασκόπηση δημοσιευμένων ανθρώπινων εμπειριών χρήσης του ILE ως αντίδοτο στις δηλητηριάσεις των λιπόφιλων φαρμάκων, συμπεριλαμβανομένων αρκετών περιστατικών υπερβολικής δόσης κουετιαπίνης, καταλήγει στο συμπέρασμα ότι το ILE θα πρέπει να θεωρείται κατάλληλο για ασθενείς που έχουν δηλητηριαστεί από λιπόφιλες τοξίνες και παρουσιάζουν καρδιαγγειακή αστάθεια, παρά την μέγιστη χορήγηση των συμβατικών θεραπειών (Bartos and Knudsen 2013).

Η επικρατούσα θεωρία του μηχανισμού δράσης του ILE είναι το φαινόμενο που ονομάζεται "νεροχύτης λιπιδίων" (Weinberg et al, 2010). Η χορήγηση του ILE έχει ως αποτέλεσμα την δημιουργία ενδοφλέβιας λιπιδικής φάσης εντός του πλάσματος. Αυτή η λιπιδική φάση δημιουργεί μία κλίση που τραβά το προσβαλόν λιποδιαλυτό φάρμακο στο σχηματισμένο λιπιδικό διαμέρισμα στο αίμα, μακριά από την καρδιά και τον εγκέφαλο. Καθώς το ILE κυκλοφορεί σε όλο το σώμα, εκκαθαρίζεται από τους σκελετικούς μυς, τα σπλάχνα, το μυοκάρδιο, και τους υποδόριους ιστούς, οι οποίοι βοηθούν στην διάλυση και κάθαρση των τοξινών από το σώμα. Ενώ οι ακριβείς μηχανισμοί δράσης του ILE παραμένουν ασαφείς, το βασικό συστατικό είναι πιθανόν η δεσμευτική ιδιότητα του γαλακτώματος (Weinberg et al, 2010; Geib et al, 2011). Το γαλάκτωμα Intralipid™ 20% (Kabivitrum Inc., California, USA) αποτελείται από 20% σογιέλαιο, 1.2% φωσφολιπίδια κρόκου αυγού, 2,25% γλυκερίνη, νερό και υδροξείδιο του νατρίου. Αν και το Intralipid™ είναι το πιο κοινό εμπορικό παρασκεύασμα που χρησιμοποιείται στην τεκμηριωμένη αναζωογόνηση, υπάρχουν πολλά διαφορετικά προϊόντα ILE με διαφορετικές συνθέσεις. Παρ' όλα αυτά τα γαλακτωματοποιημένα σταγονίδια λιπιδίων σχηματίζουν ένα διαμέρισμα λιπιδίων εντός του οποίου θεωρητικά κατανέμονται οι λιπόφιλες ουσίες, όταν εγχέονται σε ένα υδατικό μέσο όπως το αίμα. Οι λιπόφιλες ουσίες παρασύρονται μέσα στον "νεροχύτη λιπιδίων" και η κλίση συγκέντρωσης αναπτύσσεται μεταξύ του ιστού και του αίματος προκαλώντας τα τοπικά αναισθητικά να κινηθούν μακριά από την καρδιά ή τον εγκέφαλο (περιοχές υψηλών συγκεντρώσεων) προς τον "νεροχύτη λιπιδίων". Παρά το γεγονός ότι το φαινόμενο αυτό δεν ερευνήθηκε στη παρούσα μελέτη, είναι πιθανό ότι μόνο η θεωρία του "νεροχύτη λιπιδίων" δικαιολογεί εν μέρει τις αιμοδυναμικές μετρήσεις, κυρίως επειδή τα αιμοδυναμικά οφέλη του ILE δεν

ήταν εμφανή μετά από 45 λεπτά εγχύσεων και οι 2 ομάδες είχαν στατιστικές διαφορές στις επεμβατικές μετρήσεις των αορτικών πιέσεων.

Δεδομένα από ζωικά πειράματα και αναφορές από ανθρώπινα περιστατικά τεκμηριώνουν την κάθαρση των λιποδιαλυτών τοξινών από το σώμα/απομόνωση της τοξίνης στο πλάσμα μετά τη χορήγηση του ILE, υποστηρίζοντας έτσι τη θεωρία διαμερισμού των λιπιδίων. Ένα μοντέλο χοίρου επιδεικνύει την απομόνωση της αμιοδαρόνης στο πλάσμα των χοίρων μετά την χορήγηση του ILE (Niya et al, 2010). Τα δεδομένα από ένα ανθρώπινο κλινικό περιστατικό δείχνουν αυξημένη κάθαρση του πλάσματος από την μεπιβακαΐνη μετά τη χορήγηση του ILE σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου (Litz et al, 2008). Η κίνηση της ραδιοσημασμένης μπουπιβακαΐνης στην λιπιδική φάση του πλάσματος και η αυξημένη κάθαρση της από τα καρδιακά μυοκύτταρα έχει τεκμηριωθεί σε μοντέλα ποντικών (Weinberg et al, 1998; Weinberg et al, 2006). Περαιτέρω, η κάθαρση του φαρμάκου από το μυοκάρδιο είναι μεγαλύτερη από ότι αναμένεται από την επίδραση αιμοδιάλυσης του ILE, υποστηρίζοντας έτσι την θεωρία του "νεροχύτη λιπιδίων" (Di Gregorio et al, 2009). Ο Weinberg et al (2010) απέδειξαν ότι η ραδιοσημασμένη μπουπιβακαΐνη, που προστέθηκε *in vitro* στο ελεύθερο λιπιδίων επεξεργασμένο πλάσμα αρουραίου, κινείται κατά προτίμηση προς την λιπιδική φάση με ένα συντελεστή κατανομής 11, ενώ σε μετέπειτα πειράματα, χρησιμοποιώντας ένα απομονωμένο μοντέλο καρδιάς με τοξικότητα μπουπιβακαΐνης, έδειξαν ότι η έγχυση λιπιδικού γαλακτώματος επιταχύνει την απομάκρυνση της ραδιοσημασμένης μπουπιβακαΐνης από τον μυοκαρδιακό ιστό σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου.

Ένα μέρος της θεωρίας του "νεροχύτη λιπιδίων" περιλαμβάνει το βαθμό λιποδιαλυτότητας του προσβαλόντος φαρμάκου και τον τρόπο που αυτή η χημική ιδιότητα μπορεί να επηρεάσει την κάθαρση του από το σώμα. Αν η θεωρία του

"νεροχύτη λιπιδίων" αποτελεί τον σωστό μηχανισμό δράσης, τότε είναι προφανές ότι ο βαθμός λιποδιαλυτότητας μιας ουσίας, η οποία αντικατοπτρίζεται από το συντελεστή κατανομής των λιπιδίων της, μπορεί να επηρεάσει τον ρυθμό κάθαρσης της προσβαλούσας τοξίνης με την χορήγηση του ILE. Αυτή η σχέση μπορεί να έχει μελλοντικές επιπτώσεις, όσον αφορά τις συστάσεις χορήγησης του ILE, ως αντανάκλαση της λιποδιαλυτότητας της τοξίνης και της σύνθεσης του ILE ώστε να εξασφαλιστεί η μέγιστη διαλυτότητα. Για τοξικότητες από λιποδιαλυτά φάρμακα (από του στόματος χορηγούμενα και ενέσιμα) που δεν έχουν γνωστό αντίδοτο, το ILE μπορεί να χρησιμεύσει ως μέσο για την απομάκρυνση της τοξίνης από το σώμα. Το χρονικό πλαίσιο (οξύ έναντι χρόνιο), στο οποίο το ILE μπορεί να αποδείξει όφελος στην θεραπεία, εξαρτάται από το χρόνο ημίσειας ζωής της τοξίνης. Εάν οι επιβλαβείς παρενέργειες της τοξίνης είναι το αποτέλεσμα ενός μεταβολίτη που σχηματίζεται από την τοξίνη, τότε η θεραπεία με ILE μπορεί ή δεν μπορεί να είναι ωφέλιμη εκτός και αν το ILE δίνεται στην οξεία ρύθμιση, για την μείωση σχηματισμού του μεταβολίτη.

Μια εναλλακτική θεωρία σχετίζεται με την επιτυχή αναστροφή της τοξικότητας του τοπικού αναισθητικού φαρμάκου από το ILE, το οποίο έχει την ικανότητα να αυξάνει τις ενδοκυτταρικές συγκεντρώσεις Ca^{2+} στα καρδιακά μυοκύτταρα. Μελέτες καρδιακής ισχαιμίας έδειξαν ότι εντός του μυοκαρδίου τα επίπεδα των ελεύθερων λιπαρών οξέων αυξάνονται παράλληλα με την αύξηση των επιπέδων ιονισμένου Ca. Μια μελέτη από τον Huang et al (1992) απέδειξε ότι τα μακράς αλυσού λιπαρά οξέα είναι υπεύθυνα για την αύξηση των επιπέδων ιονισμένου Ca, πιθανότατα με την ενεργοποίηση των μυοκαρδιακών διαύλων Ca, οι οποίοι καταλήγουν σε δοσοεξαρτώμενη αύξηση της ροής Ca. Ο Stehr et al (2007) έδειξαν σε ζωντανά ποντίκια ότι η χορήγηση του ILE δεν παράγει αυξημένη καρδιακή συχνότητα, αλλά αυξάνει την συστολική πίεση του αίματος η οποία μπορεί να

υποστηρίζει το ρόλο του ILE ως ινότροπο παράγοντα (Gueret et al, 2007). Επιπλέον, έχουν αναφερθεί τα άμεσα καρδιοτονωτικά αποτελέσματα του ILE (Fettiplace et al, 2013). Ο Partownavid et al (2012) έχουν επιπλέον αποδείξει την αναγκαιότητα οξείδωσης των λιπαρών οξέων και την αποτυχία αναζωογόνησης αρουραίων με τοξικότητα μπουπιβακαΐνης ύστερα από έγχυση λιπιδίων ακολουθούμενη τη χορήγηση αναστολέων οξείδωσης των ελεύθερων λιπαρών οξέων, παρέχοντας ατράνταχτα στοιχεία για τον μεταβολικό μηχανισμό του ILE στην επαγόμενη από φάρμακα καρδιοτοξικότητα. Αυτή η θεωρία μπορεί να εξηγήσει εν μέρει τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης. Το CO αυξήθηκε σε διάφορες φάσεις του πειράματος στην ομάδα ILE. Δεδομένου του γεγονότος ότι η αμιοδαρόνη έχει ασβέστιο-ανταγωνιστική δράση, είναι πιθανό οι παρατηρούμενες μετρήσεις CO να μπορούσαν εν μέρει να αποδοθούν στην άμεση ινότροπο δράση.

Επιπλέον, οι πρώτες μελέτες που ερεύνησαν τις επιδράσεις της μπουπιβακαΐνης στο μυοκάρδιο των σκύλων και των αρουραίων οδήγησαν στην αποδοχή της δυνατότητας του ILE να μειώσει την κάρδιο-κατασταλτική επίδραση της μπουπιβακαΐνης στα καρδιακά μυοκύτταρα (Kaplan and Whelan 2012). Τα ελεύθερα λιπαρά οξέα είναι η προτιμώμενη πηγή ενέργειας για τα καρδιακά μιτοχόνδρια υπό αερόβιες συνθήκες, αλλά η χρησιμοποίηση των μιτοχονδρίων των ελεύθερων λιπαρών οξέων είναι αποκλεισμένη μετά από την ενδοφλέβια χορήγηση μπουπιβακαΐνης. Μια θεωρία προτείνει ότι το ILE δρα στον αποκλεισμό της μπουπιβακαΐνης στην μιτοχονδριακή παραγωγή τριφωσφορικής αδενοσίνης (ATP), παρέχοντας ελεύθερα λιπαρά οξέα στα μιτοχόνδρια (Weinberg et al, 2010). Αυτή η θεωρία στηρίζεται στην τεκμηριωμένη επιτυχή χρήση του ILE στη θεραπεία της τοξικότητας μπουπιβακαΐνης σε μια δόση η οποία θεωρητικά θα πρέπει να είναι πολύ χαμηλή για να δημιουργήσει μια αποτελεσματική διχοτόμηση των λιπιδίων,

καθιστώντας αναξιόπιστη την θεωρία "νεροχύτη λιπιδίων ". Είναι πιθανό ότι η προκύπτουσα αύξηση της ενδοκυτταρικής περιεκτικότητας λιπαρών οξέων συμβάλλει στη βελτίωση της σύνθεσης ATP στα καρδιομυοκύτταρα. Υπό κανονικές αερόβιες συνθήκες, τα λιπαρά οξέα είναι το προτιμώμενο υπόστρωμα για την οξειδωτική φωσφορυλίωση των μυοκυττάρων, παράγοντας περίπου το 80-90% της καρδιακής ATP. Εάν η μεταφορά των λιπαρών οξέων διακοπεί, τότε μειώνεται η παραγωγή της ATP επηρεάζοντας αρνητικά την επιβίωση των μυοκυττάρων και οδηγώντας ενδεχομένως σε καρδιακή τοξικότητα. Οι Van de Velde et al (1996) χρησιμοποίησαν ένα μοντέλο σκύλου για να αποδείξουν ότι η έγχυση του γαλακτώματος λιπιδίων 20%, βελτιώνει την συσταλτικότητα λόγω της βελτιωμένης οξείδωσης των λιπαρών οξέων. Ως εκ τούτου, το ILE μπορεί να αυξήσει την περιεκτικότητα των ενδοκυτταρικών λιπαρών οξέων αρκετά ώστε να αντιστρέψει ή να καταβάλλει την μείωση της σύνθεσης καρδιακής ATP. Αν και είναι ακόμη ανεξερεύνητες, έχουν αναφερθεί παρόμοιες αρνητικές συνέπειες, για την οξείδωση των λιπαρών οξέων των μιτοχονδρίων, με δηλητηρίαση από τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά (Weinbach et al, 1986). Για την πειραματική μελέτη μου, έχω ανεπαρκή στοιχεία ώστε να αποδεχθώ ή να διαψεύσω αυτή την θεωρία.

Είναι ενδιαφέρον ότι το λιπιδικό γαλάκτωμα είχε αρχικά παρατηρηθεί να ενεργεί ταχύτερα στις in vivo ρυθμίσεις από ότι αναμενόταν με βάση τον απλό μηχανισμό του "νεροχύτη λιπιδίων", πράγμα που σημαίνει ότι τα άμεσα καρδιοτονωτικά αποτελέσματα είναι ακόμα πιθανά. Ο Stehr et al (2007) απέδειξαν ότι το λιπιδικό γαλάκτωμα αντιστρέφει τις συσταλτικές καταπτώσεις της μπουπιβακαΐνης, σε συγκεντρώσεις που είναι πολύ χαμηλές για να παρέχουν το φαινόμενο του "νεροχύτη λιπιδίων", υποδηλώνοντας μια μεταβολική εξήγηση για το θετικό αποτέλεσμα.

Τέλος, υπάρχουν πρόσφατες αποδείξεις ότι η ενδοφλέβια χορήγηση του ILE προστατεύει από τη βλάβη ισχαιμίας-επαναιμάτωσης και μειώνει την μυοκαρδιακή έκταση του εμφράγματος όταν χορηγείται κατά την έναρξη της επαναιμάτωσης (Rahman et al, 2011). Αξίζει να σημειωθεί ότι αυτές οι υποθέσεις δεν αποκλείουν αναγκαστικά η μία την άλλη και είναι εύλογο ότι οι πολλαπλοί μηχανισμοί δράσης είναι στο παιχνίδι. Αυτή μπορεί επίσης να είναι η υπόθεση αυτής της πειραματικής μελέτης.

Πειράματα έδειξαν ότι οι αρουραίοι που προ-θεραπεύτηκαν με λιπίδια έγιναν ανθεκτικοί στις επιδράσεις της μπουπιβακαΐνης στην καρδιά, καθώς απαιτήθηκε μεγαλύτερη δόση μπουπιβακαΐνης για να επέλθει ασυστολία (Rothschild et al, 2010). Επιπλέον πειράματα δόσης-απόκρισης στην ίδια μελέτη, έδειξαν ότι όταν το 20% λιπιδικό γαλάκτωμα χορηγήθηκε κατά τη διάρκεια της αναζωογόνησης μετά την ενδοφλέβια εφάπαξ δόση μπουπιβακαΐνης (μετά τη θεραπεία), η LD50 της μπουπιβακαΐνης αυξήθηκε από 12,5 mg/kg έως 18 mg/kg. Ωστόσο, παραμένει άγνωστο, αν το ILE μεταβάλλει την κινητική του ενζύμου ή αν απλώς εμποδίζει τη δέσμευση της μπουπιβακαΐνης σε μια ενεργή ή άλλη ενζυματική θέση. Επιπλέον, οι καμπύλες επιβίωσης μετατοπίστηκαν επαρκώς σε μία δόση μπουπιβακαΐνης 15 mg/kg, όπου όλα τα ζώα που έλαβαν μόνο μπουπιβακαΐνη πέθαναν, ενώ δεν σημειώθηκαν θάνατοι στα ζώα που δόθηκε ILE. Αυτή η παρατήρηση πρότεινε την δυνητική χρήση του ILE στη θεραπεία της καρδιοτοξικότητας που προκύπτει από την τοξικότητα των τοπικών αναισθητικών. Η μελέτη μου σε χοίρεια πρότυπα δεν έχει ασχοληθεί με το αν αλλοιώθηκε η LD50 της αμιοδαρόνης, αλλά έχουν διατηρηθεί τα δείγματα αίματος και θα αναλυθούν εν ευθέτω χρόνω για την αντιμετώπιση αυτού του ζητήματος.

Το γαλάκτωμα λιπιδίων έχει προταθεί για την αναζωογόνηση της τοξικότητας των τοπικών αναισθητικών η οποία είναι ανθεκτική στα συμβατικά μέσα ανάνηψης. Με βάση την ανασκόπηση των μελετών σε ζώα και του μικρού αριθμού των κλινικών περιστατικών, το ILE μπορεί να είναι χρήσιμο στη θεραπεία της υπερδοσολογίας από λιπόφιλα μη τοπικά αναισθητικά, καθώς μπορεί να δοθεί ως συμπλήρωμα στη θεραπεία-αντίδοτο και στα εξειδικευμένα πρωτόκολλα υποστήριξης της ζωής (τροποποιημένη για να μειώσει την αγγειοσυσπαστική θεραπεία). Αν και δεν έχει ακόμη θεωρηθεί ως γενική θεραπεία πρώτης γραμμής στη ρύθμιση της άγνωστης υπερβολικής δόσης φαρμάκων, η χρήση των ILE θα πρέπει να εξετάζεται σοβαρά, ιδιαίτερα στις αποτυχημένες προσπάθειες αναζωογόνησης. Η βιβλιογραφία προβλέπει ότι οι μελλοντικές μελέτες σε ζώα και οι επιπλέον αναφορές κλινικών περιστατικών θα βοηθήσουν στη διαμόρφωση των εξελισσόμενων συστάσεων για τοξικότητες από μη-τοπικά αναισθητικά, και θα διερευνήσουν την επίδραση του Intralipid σε τοξικότητες υδρόφιλων φαρμάκων. Αυτές οι μελέτες σε ζωικά μοντέλα και οι αναφορές ανθρώπινων κλινικών περιστατικών αποκαλύπτουν ελπιδοφόρα αποτελέσματα, ενώ αφήνουν αναπάντητα πολλά ερωτήματα σχετικά με το ILE. Επειδή μερικές μελέτες σε ζώα συγκρίνουν τις πρότυπες θεραπείες ανάνηψης και τη θεραπεία με γαλάκτωμα λιπιδίων σε τοξικότητες από μη-τοπικά αναισθητικά, οι μελλοντικές μελέτες θα πρέπει να δώσουν έμφαση στην ένταξη των ομάδων ελέγχου που θεραπεύτηκαν με την εξειδικευμένη υποστήριξη της ζωής.

Προς το παρόν, το ILE πρέπει να χρησιμοποιείται κατά την έναρξη των νευρολογικών ή καρδιαγγειακών συμπτωμάτων σε τοξικότητες από τοπικά αναισθητικά. Δεν υπάρχει κανένα γνωστό εναλλακτικό αντίδοτο για την θεραπεία ανθεκτικών σε πρότυπα ALS τοξικοτήτων από τοπικά αναισθητικά. Στη ρύθμιση τοξικοτήτων άλλων λιπόφιλων φαρμάκων που προκαλούν αιμοδυναμική αστάθεια, οι

κλινικοί γιατροί μπορούν να εξετάσουν τη χορήγηση του ILE, όταν τα τυποποιημένα πρωτόκολλα ανάνηψης είναι ανεπιτυχή. Ενώ υπάρχουν πρωτόκολλα για τη χορήγηση του ILE κατά την ρύθμιση της τοξικότητας των αναισθητικών, δεν έχει μέχρι σήμερα καθιερωθεί το βέλτιστο σχήμα για τη θεραπεία της οξείας δηλητηρίασης μη τοπικών αναισθητικών.

Ο Weinberg δημοσίευσε το 2004 την πρώτη σύσταση για τη χρήση του ILE, όμως το 2006 η αναθεωρημένη του εκδοχή χρησίμευσε ως βάση για όλες τις επόμενες συστάσεις για τη χρήση του ILE, συμπεριλαμβανομένων και εκείνων από την Ένωση Αναισθησιολόγων της Μεγάλης Βρετανίας και της Ιρλανδίας, της Αμερικανικής Εταιρείας Αναισθησιολόγων Εντατικής Θεραπείας, της Αμερικανικής Επιτροπής Αναισθησιολόγων Εντατικής Θεραπείας και του Συμβουλίου Αναζωογόνησης του Ηνωμένου Βασιλείου (Weinberg et al, 2010). Πιο πρόσφατα, την άνοιξη του 2010, η ASRA δημοσίευσε μια συμβουλευτική πρακτική για την τοξικότητα από τοπικά αναισθητικά, τονίζοντας το ρόλο των λιπιδίων στη θεραπεία της (Neal et al, 2010). Αυτές οι κατευθυντήριες θεραπείες συμπεριλαμβάνουν τη χρήση του ILE ως συμπλήρωμα για τη διαχείριση των αεραγωγών και της καλής ΚΑΡΠΙΑ, δηλώνοντας: "... η θεραπεία με γαλάκτωμα λιπιδίων μπορεί να συμβάλει στη διευκόλυνση της ανάνηψης, πιθανότατα ενεργώντας ως νεροχύτης λιπιδίων που αντλεί κάτω το περιεχόμενο των λιποδιαλυτών τοπικών αναισθητικών από τον καρδιακό ιστό, βελτιώνοντας έτσι την καρδιακή αγωγιμότητα, την συσταλτικότητα, και την στεφανιαία αιμάτωση". Μια εφάπαξ δόση 1.5 ml/kg 20% λιπιδίων ακολουθούμενη από έγχυση 0,25 ml/kg/min αποτελεί το τρέχον συνιστώμενο πρωτόκολλο. Μπορεί να εξεταστεί η επαναληπτική χορήγηση εφάπαξ δόσης και η αυξημένη έγχυση, αν δεν είναι δυνατό να επιτευχθεί κυκλοφορική σταθερότητα, αλλά η χορήγηση γαλακτώματος λιπιδίων 10 mL/kg για 30 λεπτά είναι το ανώτατο όριο

που συνιστάται για αρχική δόση. Επίσης, η έγκαιρη και αποτελεσματική διαχείριση του αεραγωγού πρέπει να εφαρμόζεται για την πρόληψη της υποξίας και της αναπνευστικής οξέωσης, οι οποίες μπορούν να ενισχύσουν την τοξικότητα των τοπικών αναισθητικών. Ενώ η χρήση του ILE είναι πλέον τετριμμένη για τη θεραπεία της τοξικότητας του τοπικού αναισθητικού, μπορεί να χρειαστούν πρόσθετα κλινικά στοιχεία πριν το ILE μπορέσει να συνιστάται ως παρέμβαση πρώτης γραμμής για τις υπερδοσολογίες μη-τοπικών αναισθητικών. Οι διαταραχές του κεντρικού νευρικού συστήματος και οι καρδιαγγειακές διαταραχές των τοπικών αναισθητικών, μαρτυρούν συνήθως γεγονότα στο περιεγχειρητικό περιβάλλον. Αυτά τα γεγονότα ανακαλύπτονται γρήγορα και αντιμετωπίζονται ταχέως. Στις ρυθμίσεις, όπως και στα δωμάτια έκτακτης ανάγκης, τα προσβαλόντα φάρμακα πρέπει πρώτα να προσδιοριστούν ή να εκτιμηθούν, πριν ο θεραπευτής μπορεί να εκτιμήσει κατά πόσον το γαλάκτωμα λιπιδίων θα ενισχύσει την πρότυπη αναζωογόνηση με βάση τις σχετικές μετρήσεις της λιποφιλικότητας.

Πρόσφατες εκθέσεις δίνουν έμφαση στη δυσμενή επίδραση που μπορεί να έχουν οι τυποποιημένες φαρμακολογικές θεραπείες στη ρύθμιση της χορήγησης του γαλακτώματος λιπιδίων. Μελέτες σε μοντέλα αρουραίων, όπου η υπερβολική δόση μπουπιβακαΐνης προκάλεσε ασυστολία έδειξαν ότι τα λιπίδια υπερτερούσαν της επινεφρίνης, της βασοπρεσίνης ή του συνδυασμού και των δύο, όταν μετρήθηκαν τα αιμοδυναμικά στα δέκα λεπτά (Weinberg et al, 2006; Weinberg et al, 2009; Weinber et al, 2010). Οι μελέτες αυτές ισχυρίστηκαν ότι η σοβαρή αγγειοσυστολή και τα αυξημένα επίπεδα γαλακτικού οξέος που προκαλεί η χορήγηση της επινεφρίνης μπορούν στην πραγματικότητα να επιδεινώσουν την τοξικότητα του τοπικού αναισθητικού. Μια μελέτη παρακολούθησης από τον Hiller et al επιβεβαίωσε το εύρημα αυτό (Hiller et al, 2010). Χρησιμοποίησαν ένα μοντέλο αρουραίου για να

αποδείξουν ότι η προσθήκη επινεφρίνης στην έγχυση λιπιδίων σε δόσεις άνω των 10 mcg/kg αύξησε την συγκέντρωση γαλακτικού, επιδείνωσε την οξέωση, και οδήγησε σε χειρότερη ανάρρωση στα 15 λεπτά σε σύγκριση με τα ζώα που έλαβαν μόνο λιπίδια. Τα ευρήματα αυτά οδήγησαν στις προαναφερθείσες κατευθυντήριες οδηγίες ASRA 2010 οι οποίες συνιστούν τη χρήση χαμηλής δόσης επινεφρίνης και την πλήρη αποφυγή της βασοπρεσίνης στην ρύθμιση της τοξικότητας της τοπικής αναισθησίας.

Οι παρενέργειες της χορήγησης μεγάλων δόσεων ILE έχουν αξιολογηθεί σε πρόσφατες μελέτες ασφάλειας. Στη μελέτη των πιθανών πνευμονικών ή νευρολογικών επιπλοκών μετά από μεγάλο όγκο έγχυσης λιπιδίων 20% σε αναισθητοποιημένους αρουραίους, τα αποτελέσματα κατέδειξαν τόσο φυσιολογική ιστολογία όσο και μέση LD50 67 mL/kg η οποία είναι μία τάξη μεγέθους πάνω από τις τυπικές δόσεις (Weinberg 2006; Mirtallo et al, 2010). Τα συμπεράσματα υποστηρίζουν την ασφάλεια της θεραπείας λιπιδίων σε ποσότητες που συνιστώνται από την ASRA (Neal et al, 2012). Παραμένει ασαφές αν οι υψηλές δόσεις λιπιδίων θα μπορούσαν να επηρεάσουν άλλα χορηγούμενα φάρμακα, αλλά δεν έχουν παρατηρηθεί δυσμενείς επιδράσεις σε δοκιμές με ταυτόχρονη χορήγηση ILE με διττανθρακικό νάτριο, ατροπίνη, ή ασβέστιο. Η έλλειψη τεκμηριωμένων κινδύνων του ILE σε δοκιμές και κλινικές αναφορές είναι ενθαρρυντική για τους γιατρούς που ενδιαφέρονται για την εισαγωγή αυτής της θεραπείας στα επείγοντα τμήματα, αλλά συνιστάται και η προσεκτική ερμηνεία των δεδομένων ασφαλείας. Ο μικρός αριθμός δειγμάτων παρέχει ανεπαρκείς αριθμούς από τους οποίους πρέπει να γίνουν γενικεύσεις σχετικά με σπάνια ή μακροπρόθεσμα γεγονότα. Οι γιατροί ενθαρρύνονται να τεκμηριώνουν όλες τις περιπτώσεις χρησιμοποίησης του ILE (τόσο τις θετικές όσο και τις αρνητικές) στο <http://www.lipidregistry.org> και στο <http://www.lipidrescue.org>, καθώς οι αναδρομικές και προοπτικές αναλύσεις των

δεδομένων θα συνεχίσουν να παρέχουν πληροφορίες σχετικά με το πεδίο εφαρμογής της χρήσης του ΙΛΕ. Αν και οι τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες μπορεί να είναι αδύνατες σε αυτό τον τομέα, τα κλινικά περιστατικά και οι μελέτες σε ζώα δεν θα πρέπει να επαρκούν ως η μόνη πηγή πληροφοριών. Οι ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές (δηλαδή η θεραπεία δίνεται από πειραματικά πρωτόκολλα σε σύγκριση με την καθιερωμένη θεραπεία) θα είναι ζωτικής σημασίας για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας και των πιθανών παρενεργειών από τη θεραπεία με γαλάκτωμα λιπιδίων.

Όταν οι ασθενείς υποφέρουν από καρδιακά ή νευρολογικά συμπτώματα λόγω της συστημικής τοξικότητας των τοπικών αναισθητικών, ο προσβαλόν παράγοντας (το τοπικό αναισθητικό) είναι γνωστός και το ΙΛΕ είναι το δοκιμασμένο αναζωογονητικό αντίδοτο. Ωστόσο, όταν οι ασθενείς προσέλθουν στο τμήμα επειγόντων περιστατικών με επαπειλούμενη νευρολογική ή καρδιακή έκβαση είναι πιθανό να έχουν κάνει χρήση υπερβολικής δόσης άγνωστων ναρκωτικών. Θα πρέπει ο γιατρός να χορηγήσει ΙΛΕ χωρίς τη γνώση του τι είχε χορηγηθεί; Τι θα συμβεί αν η υποπευόμενη τοξίνη δεν είναι λιπόφιλη; Απαιτούνται περισσότερες μελέτες και καλύτερη περιγραφή των μηχανισμών και των περιορισμών του ΙΛΕ για τον καθορισμό των βέλτιστων πρακτικών και των κλινικών κατευθυντήριων οδηγιών, για την ενσωμάτωση της χρήσης του ΙΛΕ στην πρότυπη αναζωογόνηση κατά τη διάρκεια της υπερβολικής δόσης μη-τοπικών αναισθητικών φαρμάκων και άλλων πιθανών δηλητηριάσεων.

Είναι πιθανό τα τριγλυκερίδια μακράς αλύσου που χρησιμοποιούνται στην κλασική διατροφική θεραπεία λιπιδίων να μην είναι το πιο αποτελεσματικό μείγμα για την διαχείριση της δηλητηρίασης. Οι μελλοντικές μελέτες πιθανόν να επικεντρωθούν στην τυποποίηση του ίδιου του γαλακτώματος λιπιδίων, καθώς και

του λόγου των τριγλυκεριδίων μακράς αλύσου προς των τριγλυκεριδίων μέσης αλύσου ή τον χειρισμό του pH του πυρήνα της λιπιδικής διπλοστοιβάδας για την προώθηση του "ιόντος παγίδευσης" εντός του λιποσώματος. Ωστόσο, αν η "παγίδευση ιόντων" είναι ο βασικός μηχανισμός, το ILE μπορεί να μην είναι αποτελεσματικό με τα αμφιπαθητικά μόρια. Καθώς το επίπεδο άνεσης καλλιεργείται από την εμπειρία, είναι πιθανό το ILE να θεωρείται ως πρότυπο παρέμβασης στη θεραπεία πολλών δηλητηριάσεων και να μην χρησιμοποιείται κατ'ανάγκη μόνο σε ασθενείς που βρίσκονται στο θάνατο ή κοντά σε αυτόν.

Η παρούσα μελέτη έχει σημαντικούς περιορισμούς. Εκτελέστηκε σε ένα κάπως μικρό αριθμό ζώων και τα αποτελέσματα θα πρέπει να επεκταθούν στην κλινική πράξη με προσοχή. Παρά το γεγονός ότι το ILE παρουσίασε σημαντική βελτίωση κατά το πρώτο λεπτό της έγχυσης του, η μελέτη αυτή δεν κατέγραψε κανένα όφελος κατά την περίοδο παρακολούθησης. Αυτή η μελέτη εξέτασε επίσης μια μηχανιστική ερώτηση σχετικά με την αιμοδυναμική ανταπόκριση μετά την υπερδοσολογία αμιοδαρόνης, αλλά δεν μας διαφώτισε σχετικά με τον βαθύτερο μηχανισμό δράσης. Αυτή η μελέτη έδειξε επίσης ότι τα ζώα της ομάδας του ILE έγιναν πιο οξειδωτικά στα 45 min , αλλά καθώς δεν έγινε καμία ιστολογική εξέταση του πνεύμονα, δεν είναι δυνατό να σχολιαστεί ο πιθανός μηχανισμός αυτής της επίδρασης. Επιπλέον, το ILE προκαλεί υπερτριγλυκεριδαίμια και σε αυτή τη μελέτη δεν μετρήθηκαν οι βιοχημικοί παράμετροι. Ένας άλλος περιορισμός της μελέτης είναι ότι τα ζώα δεν παρακολούθηθηκαν για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα και ως εκ τούτου, δεν είμαι σε θέση να προβλέψω την νευρολογική έκβαση ή την μακροχρόνια επιβίωσή τους. Επιπλέον, δεν διεξήχθησαν μετρήσεις των συγκεντρώσεων της αμιοδαρόνης (ή των μεταβολιτών της).

8.2. Σύνοψη

Εντός των περιορισμών, σε αυτό το μοντέλο των χοίρων της οξείας τοξικότητας από αμιοδαρόνη, η έγχυση του Intralipid οδήγησε σε μια βραχυπρόθεσμη πρόληψη της υπότασης που προκάλεσε η αμιοδαρόνη. Χρειάζεται όμως περαιτέρω έρευνα για να αξιολογηθεί η κλινική χρησιμότητα του Intralipid ως αντίδοτο σε υπερβολικές δόσεις αμιοδαρόνης.

8.3. Μελλοντικό έργο

Η αμιοδαρόνη είναι ένα από τα πιο συχνά συνταγογραφούμενα αντιαρρυθμικά φάρμακα σε όλο τον κόσμο. Ωστόσο, συνδέεται με μια ποικιλία ανεπιθύμητων ενεργειών. Αυτή η ανασκόπηση υπογραμμίζει την ανάγκη για περαιτέρω έρευνα υψηλής ποιότητας. Ειδικά θέματα που πρέπει να διερευνηθούν είναι τα εξής:

- Οι μοριακές και βιοχημικές διαφορές μεταξύ οξείας και χρόνιας τοξικότητας αμιοδαρόνης
- Η βέλτιστη δόση του ILE στην τοξικότητα αμιοδαρόνης
- Ο βέλτιστος ρυθμός έγχυσης του ILE
- Η ελαχιστοποίηση της πρόωρης και καθυστερημένης τοξικότητας του ILE
- Η επίδραση του ILE σε καταστάσεις χαμηλής αιμάτωσης και σε ασθενείς με σοκ
- Η θεραπεία των ανθεκτικών στο ILE αρρυθμιών
- Ο μηχανισμός δράσης του ILE

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Σκοπός: Το Intralipid® (ILE) είναι γνωστό για την δεσμευτική του δράση στα λιπόφιλα φάρμακα. Η αμιοδαρόνη είναι ένα λιπόφιλο φάρμακο με ισχυρή αντιαρρυθμική δράση το οποίο εμφανίζει πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες μεταξύ των οποίων είναι η υπόταση. Ο σκοπός της παρούσας μελέτης είναι να διερευνηθεί κατά πόσο ένα γαλάκτωμα λιπιδίων θα μπορούσε να αναστρέψει την υποτασική δράση της υπερδοσολογίας της αμιοδαρόνης μετά από μια οξεία ενδοφλέβια χορήγηση της σε ένα καθιερωμένο χοίρειο μοντέλο καρδιαγγειακής έρευνας και κατά πόσο θα μπορούσε να βελτιώσει την επιβίωση μετά από 4ωρη παρακολούθηση.

Μέθοδοι: Είκοσι χοίροι διασωληνώθηκαν και παρακολουθήθηκε η αορτική πίεση (ΑΠ) και η κεντρική φλεβική πίεση (ΚΦΠ), με κατάλληλο εξοπλισμό. Ο καρδιακός ρυθμός και η καρδιακή συχνότητα καταγράφηκαν με ηλεκτροκαρδιογράφημα. Αφού τα ζώα σταθεροποιήθηκαν για 60 λεπτά, τους χορηγήθηκε υπερβολική δόση αμιοδαρόνης (1 mg/kg/min) και για μέγιστο χρονικό διάστημα 20 λεπτών. Στην συνέχεια τα ζώα χωρίστηκαν τυχαία σε 2 ομάδες. Η ομάδα Α (n=10) έλαβε 0.9% Φυσιολογικό Ορό (ΦΟ) και η ομάδα Β (n=10) έλαβε 20% ILE. Έπειτα χορηγήθηκε μια δόση των 2ml/kg εφάπαξ σε διάστημα 2 λεπτών και στις δύο ομάδες, ακολουθούμενη από μια έγχυση διάρκειας 45 λεπτών και δόσης (0.2ml/kg/min) ΦΟ ή ILE αντίστοιχα. Όλα τα ζώα παρακολουθήθηκαν επεμβατικά για 4 ώρες και μετά το τέλος του πειράματος έλαβαν ευθανασία.

Αποτελέσματα: Όλα τα ζώα έλαβαν υπερβολική δόση αμιοδαρόνης για 20 λεπτά, επέζησαν αυτής και επιβίωσαν μέχρι και το τέλος της 4ωρης παρακολούθησης. Η έγχυση του ILE είχε ποικίλες επιδράσεις στις αιμοδυναμικές και μεταβολικές παραμέτρους. Στην ομάδα που έλαβε ILE, η κύρια δράση του

εμφανίστηκε στα 2 λεπτά χορήγησης του και διατηρήθηκε για 15 λεπτά. Επιπλέον, τα ζώα που έλαβαν ILE είχαν υψηλότερη ΚΦΠ, επίδραση η οποία εξασθένησε στις 2 και 4 ώρες μετά την χορήγηση του. Τα ζώα που έλαβαν ILE έγιναν περισσότερο οξειδωτικά κατά την περίοδο της παρακολούθησης, σε σύγκριση με τα ζώα που έλαβαν ΦΟ.

Συμπεράσματα: Σε αυτό το χοίρειο πρότυπο υπερδοσολογίας αμιοδαρόνης, η χορήγηση του ILE μείωσε την υποτασική δράση που προκλήθηκε έπειτα από την τοξική δόση αμιοδαρόνης, για ένα διάστημα 15 λεπτών σε σύγκριση με τα ζώα που έλαβαν ΦΟ.

ABSTRACT

Aim: Intralipid® (ILE) is well known for its binding effect on lipophilic drugs. Amiodarone, a lipophilic drug, is a potent anti-arrhythmic with potential serious adverse effects, one of which is hypotension. The aim of the present study was to investigate whether a lipid emulsion could counteract the hypotensive effects of amiodarone overdose after an acute intravenous administration, in an established model of swine cardiovascular research, and whether it could improve 4h-survival.

Methods: Twenty pigs were intubated and instrumented to measure aortic pressures, central venous pressures (CVP). Cardiac rhythm and heart rate was monitored by electrocardiography. After allowing the animals to stabilize for 60 minutes, amiodarone overdose (1 mg/kg/min) was initiated for a maximum of 20 minutes. Afterwards, the animals were randomized into 2 groups. Group A (n=10) received 0.9% Normal Saline (NS) and Group B (n=10) received 20% ILE. A bolus dose of 2 ml/kg in over 2 min time was initially administered in both groups followed

by a 45min infusion (0.2 ml/kg/min) of either NS or ILE. All animals were monitored invasively for 4 hours and after the end of the experiment they were humanely euthanized.

Results: All animals received the overdose of amioradone for 20 minutes. All animals survived the overdose and all animals survived the monitoring period of 4 hours. ILE infusion had a varying effect on hemodynamic and metabolic parameters. The main action was evident at 2 min after ILE infusion and was maintained for 15 minutes in the ILE receiving group. Moreover, animals that received ILE had higher CVP, an effect which was attenuated at 2 and 4 hours post administration. Animals that received ILE were more acidotic in the monitoring period compared to animals that received NS.

Conclusion: In this swine model of amiodarone toxicity, ILE attenuated the hypotensive effects of amiodarone toxicity for a period of 15 minutes compared to animals receiving NS.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Albright, G.A (1979). Cardiac arrest following regional anesthesia with etidocaine or bupivacaine. *Anesthesiology*, 51(4), 285-7.
2. Al-Duaij, N., George, M., O'Donnell, K., and Burns Ewald, M (2009). Lipid emulsion in massive imipramine overdose. *Clinical Toxicology*, 47(5), 460.
3. American College of Medical Toxicology (2011). ACMT position statement: interim guidance for the use of lipid resuscitation therapy. *Journal of Medical Toxicology*, 7(1), 81-2.
4. Argyriou, M., Hountis, P., Antonopoulos, N., and Mathioudaki, M (2007). Acute fatal post-CABG low dose amiodarone lung toxicity. *Asian Cardiovascular and Thoracic Annals*, 15(6), 66-8.
5. Ashrafian, H., Davey, P (2001). Is amiodarone an underrecognized cause of acute respiratory failure in the ICU? *Chest*, 120(1), 275-82.
6. Association of Anaesthetists of Great Britain and Ireland (2015). Guidelines for the Management of Severe Local Anaesthetic Toxicity. http://www.aagbi.org/sites/default/files/la_toxicity_2010_0.pdf.
7. Aveline, C., Cognet, F., and Bonnet, F (2010). Ineffectiveness of intralipid infusion for central nervous toxicity following ultrasound-guided sciatic nerve block with lidocaine–ropivacaine solution: interaction between carbamazepine, local anaesthetic and Intralipid. *European Journal Anaesthesiology*, 27(12), 1070-2.

8. Bania, T., Chu, J (2006). Hemodynamic effect of intralipid in amitriptyline toxicity. *Academic Emergency Medicine*, 13(S1), 177.
9. Bania, T., Chu, J., Perez, E., Su, M., and Hahn, I.H (2008). Hemodynamic effects of intravenous fat emulsion versus high dose insulin euglycemia in a model of severe verapamil toxicity. *Academic Emergency Medicine*, 15(1), S93.
10. Bania, T.C., Chu, J., Perez, E., Su, M., and Hahn, I.H (2007). Hemodynamic effects of intravenous fat emulsion in an animal model of severe verapamil toxicity resuscitated with atropine, calcium, and saline. *Academic Emergency Medicine*, 14(2), 105-11.
11. Baritussio, A., Marzini, S., Agostini, M., Alberti, A., Cimenti, C., Bruttomesso, D., Manzato, E., Quaglino, D., and Pettenazzo, A (2001). Amiodarone inhibits lung degradation of SP-A and perturbs the distribution of lysosomal enzymes. *American Journal of Physiology - Lung Cellular and Molecular Physiology*, 281(5), 1189-99.
12. Bartos, M., Knudsen, K (2013). Use of intravenous lipid emulsion in the resuscitation of a patient with cardiovascular collapse after a severe overdose of quetiapine. *Clinical Toxicology*, 51(6), 501-4.
13. Brooks C (2015). Intralipid use in TCA overdose. In: LipidRescue. <http://www.lipidrescue.org>.
14. Browne, A., Harvey, M., and Cave, G (2010). Intravenous lipid emulsion does not augment blood pressure recovery in a rabbit model of metoprolol toxicity. *Journal of Medical Toxicology*, 6(4), 373-8.

15. Brull, S (2008). Lipid emulsion for the treatment of local anesthetic toxicity: patient safety implications. *Anesthesia & Analgesia*, 106(5), 1337-9.
16. Carr, D., Boone, A., Hoffman, R.S., Martin, K., and Ahluwalia, N (2009). Successful resuscitation of a carvedilol overdose using intravenous fat emulsion (IFE). *Clinical Toxicology*, 47(6):726.
17. Carreiro, S., Blum, J., Jay, G., and Hack, J.B (2013). Intravenous lipid emulsion alters the hemodynamic response to epinephrine in a rat model. *Journal of Medical Toxicology*, 9(3), 220-5.
18. Cave, G., Harvey, M (2009). Intravenous lipid emulsion as antidote beyond local anaesthetic toxicity: a systemic review. *Academic Emergency Medicine*, 16(9), 815-24.
19. Cave, G., Harvey, M (2011). Intravenous lipid emulsion as antidote: how should we chew the fat in 2011. *Critical Care Medicine*, 39(4), 919-20.
20. Cave, G., Harvey, M., and Castle C (2005). Intralipid ameliorates thiopentone induced respiratory depression in rats: investigative pilot study. *Emergency Medicine Australasia*, 17(2), 180-1.
21. Cave, G., Harvey, M., and Castle, C (2006). The role of fat emulsion therapy in a rodent model of propranolol toxicity: a preliminary study. *Journal of Medical Toxicology*, 2(1), 4-7.
22. Charles, P.E., Doise, J.M., Quenot, J.P., Muller, G., Aube, H., Baudouin, N., Piard, F., Besancenot, J.F., and Blettery, B (2006). Amiodarone-related acute respiratory distress syndrome following sudden withdrawal of steroids. *Respiration*, 73(2), 248-9.

23. Charlier, R., Deltour, G., Baudine, A., and Chaillet, F (1968). Pharmacology of amiodarone, and anti-anginal drug with a new biological profile. *Arzneimittelforschung*, 18(11), 1408-17.
24. Chu, J., Medlej, K., Bania, T., Perez, E., and Mouravev, R (2009). The effect of intravenous fat emulsions in nifedipine toxicity. *Academic Emergency Medicine*, 16(s1), 226.
25. Cole, J.B., Stellpflug, S.J., and Engebretsen, K.M (2014). Asystole immediately following intravenous fat emulsion for overdose. *Journal of Medical Toxicology*, 10(3), 307-10.
26. Di Gregorio, G., Schwartz, D., Ripper, R., Kelly, K., Feinstein, D.L., Minshall, R.D., Massad, M., Ori, C., and Weinberg, G.L (2009). Lipid emulsion is superior to vasopressin in a rodent model of resuscitation from toxin-induced cardiac arrest. *Critical Care Medicine*, 37(3), 993-9.
27. Dix, S.K., Rosner, G.F., Nayar, M., Harris, J.J., Guglin, M.E., Winterfield, J.R., Xiong, Z., and Mudge, G.H. Jr (2011). Intractable cardiac arrest due to lidocaine toxicity successfully resuscitated with lipid emulsion. *Critical Care Medicine*, 39(4), 872-4.
28. Dolcourt, B., Aaron, C (2008). Intravenous fat emulsion for refractory verapamil and atenolol induced-shock: a human case report. *NACCT Clinical Toxicology*, 46(7), 620.
29. DrugBank/Epinephrine. <http://www.drugbank.ca/drugs/db00668>. Accessed 14 March 2015.

30. Dusman, R.E., Stanton, M.S., Miles, W.M., Klein, L.S., Zipes, D.P., Fineberg, N.S., and Heger, J.J (1990). Clinical features of amiodarone-induced pulmonary toxicity.*Circulation*, 82(1), 51-9.
31. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF) (1999). *Lancet*, 353(9169), 2001-7.
32. Effect of prophylactic amiodarone on mortality after acute myocardial infarction and in congestive heart failure: meta-analysis of individual data from 6500 patients in randomised trials (1997). *Lancet*, 350(9089), 1417-24.
33. Ernawati, D.K., Stafford, L., and Hughes, J.D (2008). Amiodarone-induced pulmonary toxicity.*British Journal of Clinical Pharmacology*, 66(1), 82-7.
34. Fettiplace, M.R., Ripper, R., Lis, K., Lin, B., Lang, J., Zider, B., Wang, J., Rubinstein, I., and Weinberg, G (2013). Rapid cardiotoxic effects of lipid emulsion infusion. *Critical Care Medicine*, 41(8), 156-62.
35. Finn, S.D., Uncles, D.R., Willers, J., and Sable, N (2009). Early treatment of a quetiapine and sertraline overdose with Intralipid.*Anesthesia*, 64(2), 191-4.
36. Geib, A.J., Liebelt, E., and Manini, A.F.; On behalf of the Toxicology Investigators' Consortium (Toxic) (2011). Clinical experience with intravenous lipid emulsion for drug-induced cardiovascular collapse.*Journal of Medical Toxicology*, 8(1), 10-4.
37. Geib, A.J., Liebelt, E., and Manini, A.F.; Toxicology Investigators' Consortium (Toxic) (2012). Clinical experience with intravenous lipid

- emulsion for drug-induced cardiovascular collapse. *Journal of Medical Toxicology*, 8(1), 10-4.
38. Goldschlager, N., Epstein, A.E., Naccarelli, G., Olshansky, B., and Singh, B (2000). Practical guidelines for clinicians who treat patients with amiodarone. Practice Guidelines Subcommittee, North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Archives of Internal Medicine*, 160(12), 1741-8.
39. Grunbaum, A.M., Gilfix, B.M., Gosselin, S., and Blank, D.W (2012). Analytical interferences resulting from intravenous lipid emulsion. *Clinical Toxicology (Philadelphia)*, 50(9), 812-7.
40. Gueret, G., Pennec, J.P., and Arvieux, C.C (2007). Hemodynamic effects of intralipid after verapamil intoxication may be due to a direct effect of fatty acids on myocardial calcium channels. *Academic Emergency Medicine*, 14(8), 761.
41. Guimaraes, S., Moura, D (2001). Vascular adrenoceptors: an update. *Pharmacological Reviews*, 53(2), 319-56.
42. Haasio, J., Pitkänen, M.T., Kytä, J., and Rosenberg, P.H (1990). Treatment of bupivacaine-induced cardiac arrhythmias in hypoxic and hypercarbic pigs with amiodarone or bretylium. *Regional Anesthesia*, 15(4), 174-9.
43. Hastrup, A.T., Stepniakowski, K.T., Goodfriend, T.L., and Egan, B.M (1998). Intralipid enhances alpha1-adrenergic receptor mediated pressor sensitivity. *Hypertension*, 32(4), 693-8.

44. Haffajee, C.I., Love, J.C., Canada, A.T., Lesko, L.J., Asdourian, G., and Alpert, J.S (1983).Clinical pharmacokinetics and efficacy of amiodarone for refractory tachyarrhythmias.*Circulation*, 67(6), 1347-55.
45. Halliwell, W.H (1997). Cationic amphiphilic drug-induced phospholipidosis.*Toxicologic Pathology*, 25(1), 53-60.
46. Harchelroad, F.P., Palma, A (2008). Efficacy and safety of intravenous lipid therapy in a B-blocker overdose. *Clinical Toxicology*, 46(7), 620.
47. Harvey, G., Cave, G., and Hoggett, K (2009a). Correlation of plasma and peritoneal dialysate clomipramine concentration with hemodynamic recovery after intralipid infusion in rabbits.*Academic Emergency Medicine*, 16(2), 151-6.
48. Harvey, M., Cave, G (2007). Intralipid outperforms sodium bicarbonate in a rabbit model of clomipramine toxicity. *Annals of Emergency Medicine*, 49(2), 178-85.
49. Harvey, M., Cave, G (2009). Lipid emulsion may augment early blood pressure recovery in a rabbit model of atenolol toxicity. *Journal of Medical Toxicology*, 5(1), 50-1.
50. Harvey, M., Cave, G., and Kazemi, A (2009b). Intralipid infusion diminishes return of spontaneous circulation after hypoxic cardiac arrest in rabbits. *Anesthesia & Analgesia*, 108(4):1163-8.
51. Harvey, M.,Cave, G., and Ong, B (2014). Intravenous lipid emulsion-augmented plasma exchange in a rabbit model of clomipramine toxicity; survival, but no sink.*Clinical Toxicology (Philadelphia)*, 52(1), 13-9.

52. Harvey, M., Cave, G., Lahner, D., Desmet, J., Prince, G., and Hopgood, G (2011). Insulin versus lipid emulsion in a rabbit model of severe propranolol toxicity: a pilot study. *Critical Care Research and Practice*, 2011, 361737.
53. Harvey, M.G., Cave, G.R (2008). Intralipid infusion ameliorates propranolol-induced hypotension in rabbits. *Journal of Medical Toxicology*, 4(2), 71-6.
54. Hicks, S.D., Salcido, D.D., Logue, E.S., Suffoletto, B.P., Empey, P.E., Poloyac, S.M., Miller, D.R., Callaway, C.W., and Menegazzi, JJ (2009). Lipid emulsion combined with epinephrine and vasopressin does not improve survival in a swine model of bupivacaine-induced cardiac arrest. *Anesthesiology*, 111(1), 138-46.
55. Hiller, D.B., Di Gregorio, G., Kelly, K., Ripper, R., Edelman, L., Boumendjel, R., Drasner, K., and Weinberg, G.L (2010). Safety of high volume lipid emulsion infusion: a first approximation of LD50 in rats. *Regional Anesthesia and Pain Medicine*, 35(2), 140-4.
56. Hiller, D.B., Gregorio, G.D., Ripper, R., Kelly, K., Massad, M., Edelman, L., Edelman, G., Feinstein, D.L., and Weinberg, G.L (2009). Epinephrine impairs lipid resuscitation from bupivacaine overdose: a threshold effect. *Anesthesiology*, 111(3), 498-505.
57. Huang, J.M., Xian, H., and Bacaner, M (1992). Long-chain fatty acids activate calcium channels in ventricular myocytes. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 89(14), 6452-6.

58. Ishitsuka, Y., Moriuchi, H., and Yang, C (2009). Effects of bolus injection of soybean-based fat emulsion and fatty acids on pulmonary gas exchange function. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 32(3), 500-3.
59. Jamaty, C., Bailey, B., Larocque, A., Notebaert, E., Sanogo, K., Chauny, J.M (2010). Lipid emulsions in the treatment of acute poisoning: a systematic review of human and animal studies. *Clinical Toxicology (Philadelphia)*, 48(1), 1-27.
60. Jones, J.W., Tibbs, D., McDonald, L.K., Lowe, R.F., and Hewitt, R.L (1977). 10% soybean oil emulsion as a myocardial energy substrate after ischemic arrest. *Surgical Forum*, 28, 284-5.
61. Kaplan, A., Whelan, M (2012). The use of IV lipid emulsion for lipophilic drug toxicities. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 48(4), 221-7.
62. Karlis, G., Iacovidou, N., Lelovas, P., Niforopoulou, P., Zacharioudaki, A., Papalois, A., Sunde, K., Steen, P.A., and Xanthos, T (2014). Effects of early amiodarone administration during and immediately after cardiopulmonary resuscitation in a swine model. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, 58(1), 114-22.
63. Kaushik, S., Hussain, A., Clarke, P., and Lazar, H.L (2001). Acute pulmonary toxicity after low-dose amiodarone therapy. *Annals of Thoracic Surgery*, 72(5), 1760-1.

64. Kharabsheh, S., Abendroth, C.S., and Kozak, M (2002). Fatal pulmonary toxicity occurring within two weeks of initiation of amiodarone. *American Journal of Cardiology*, 89(7), 896-8.
65. Kosseifi, S.G., Halawa, A., Bailey, B., Micklewright, M., Roy, T.M., and Byrd, R.P. Jr (2009). Reduction of amiodarone pulmonary toxicity in patients treated with angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blocker. *Therapeutic Advances in Respiratory Disease*, 3(6), 289-94.
66. Kostic, M.A., Gorelick, M (2014). Review of the use of lipid emulsion in nonlocal anesthetic poisoning. *Pediatric Emergency Care*, 30(6), 427-33; quiz 434-6.
67. Krieglstein, J., Meffert, A., and Niemeyer, D (1974). Influence of emulsified fat on chlorpromazine availability in rabbit blood. *Experientia*, 30(8), 924-6.
68. Kuruma, T., Maruyama, T., Hiramatsu, S., Yasuda, Y., Yasuda, S., Odashiro, K., and Harada, M (2009). Relationship between amiodarone-induced subclinical lung toxicity and Th1/Th2 balance. *International Journal of Cardiology*, 134(2), 224-30.
69. Lapinsky, S.E., Mullen, J.B., and Baiter, M.S (1993). Rapid pulmonary phospholipid accumulation induced by intravenous amiodarone. *Canadian Journal of Cardiology*, 9(4), 322-24.
70. Latini, R., Reginato, R., Burlingame, A.L., and Kates, R.E (1984). High-performance liquid chromatographic isolation and fast atom bombardment mass spectrometric identification of Di-Ndesethylamiodarone, a new

- metabolite of amiodarone in the dog. *Biomedical Mass Spectrometry*, 11(9), 466-71.
71. Lekka, M., Liokatis, S., Nathanail, C., Galani, V., and Nakos, G (2004). The impact of intravenous fat emulsion administration in acute lung injury. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 169(5), 638-640.
72. Letsas, K.P., Efremidis, M., Kounas, S.P., Pappas, L.K., Gavrielatos, G., Alexanian, I.P., Dimopoulos, N.P., Filippatos, G.S., Sideris, A., and Kardaras, F (2009). Clinical characteristics of patients with drug-induced QT interval prolongation and torsade de pointes: identification of risk factors. *Clinical Research in Cardiology*, 98(4), 208-12.
73. Li, E.C., Esterly, J.S., Pohl, S., Scott, S.D., and McBride, B.F (2010). Drug-induced QT-interval prolongation: considerations for clinicians. *Pharmacotherapy*, 30(7), 684-701.
74. Liang, C.W., Diamond, S.J., and Hagg, D.S (2011). Lipid rescue of massive verapamil overdose: a case report. *Journal of Medical Case Reports*, 5, 399.
75. Liedtke, A.J., DeMaison, L., Eggleston, A.M., Cohen, L.M., and Nellis, S.H (1988). Changes in substrate metabolism and effects of excess fatty acids in reperfused myocardium. *Circulation Research*, 62(3), 535-42.
76. Lipidrescue. Available at: <http://www.lipidrescue.org>. Accessed 17 March 2015.

77. Litz, R., Popp, M., Stehr, S., and Koch, T (2006). Successful resuscitation of a patient with ropivacaine-induced asystole after axillary plexus block using lipid infusion. *Anaesthesia*, 61(8), 800-1.
78. Litz, R.J., Roessel, T., Heller, A.R., and Stehr, S.N (2008). Reversal of central nervous system and cardiac toxicity after local anesthetic intoxication by lipid emulsion injection. *Anesthesia & Analgesia*, 106(5), 1575-7.
79. Lopaschuk, G.D., Ussher, J.R., Folmes, C.D., Jaswal, J.S., and Stanley, W.C (2010). Myocardial fatty acid metabolism in health and disease. *Physiological Reviews*, 90(1), 207-58.
80. Lopez, A.D., Avasarala, S., Grewal, S., Murali, A.K., and London, L (2009). Differential role of the Fas/Fas ligand apoptotic pathway in inflammation and lung fibrosis associated with reovirus 1/L-induced bronchiolitis obliterans organizing pneumonia and acute respiratory distress syndrome. *Journal of Immunology*, 183(12), 8244-57.
81. Marwick, P.C., Levin, A.I., and Coetzee, A.R (2009). Recurrence of cardiotoxicity after lipid rescue from bupivacaine-induced cardiac arrest. *Anesthesia & Analgesia*, 108(4), 1344-6.
82. Massey, T.E., Leeder, R.G., Rafeiro, E., and Brien, J.F (1995). Mechanisms in the pathogenesis of amiodarone-induced pulmonary toxicity. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*, 73(12), 1675-85.
83. Mayr, V.D., Mitterschiffthaler, L., Neurauter, A., Gritsch, C., Wenzel, V., Müller, T., Luckner, G., Lindner, K.H., and Strohmenger, H (2008). 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. *Anesthesia & Analgesia*, 106(5), 1566-71.
84. Mcevoy, G., Miller, J. (eds) (2008). Epinephrine. AHFS drug information. Authority of the Board of the American Society of Health-System Pharmacists, Bethesda, MD, pp 1377-82.
85. Medlej, K., Bania, T., Chu, J., Perez, E., Mouravev, R., and Yang, J (2008). Delayed effects of intravenous fat emulsion on verapamil toxicity. *Academic Emergency Medicine*, 15(s1), S94.
86. Ménard, S.L., Ci, X., Frisch, F., Normand-Lauzière, F., Cadorette, J., Ouellet, R., Van Lier, J.E., Bénard, F., Bentourkia, M., Lecomte, R., and Carpentier, A.C (2009). Mechanism of reduced myocardial glucose utilization during acute hypertriglyceridemia in rats. *Molecular Imaging and Biology*, 11(1), 6-14.
87. Mickle, D., del Nido, P., and Wilson, G (1986). Exogenous substrate preference of the post-ischaemic myocardium. *Cardiovascular Research*, 20(4), 256-63.
88. Mirtallo, J.M., Dasta, J.F., Kleinschmidt, K.C., and Varon, J (2010). State of the art review: Intravenous fat emulsions: Current applications, safety profile, and clinical implications. *Annals of Pharmacotherapy*, 44(4), 688-700.
89. Mozaffarian, D., Anker, S.D., Anand, I., Linker, D.T., Sullivan, M.D., Cleland, J.G., Carson, P.E., Maggioni, A.P., Mann, D.L., Pitt, B., Poole-Wilson, P.A., and Levy, W.C (2007). Prediction of mode of death in heart failure: the Seattle Heart Failure Model. *Circulation*, 116(4), 392-8.

90. Neal, J., Mulroy, M., and Weinberg, G (2012). American society of regional anesthesia and pain medicine checklist for managing local anesthetic systemic toxicity: 2012 version. *Regional Anesthesia and Pain Medicine*, 37(1), 16-8.
91. Neal, J.M., Bernards, C.M., Butterworth, J.F. 4th., Di Gregorio, G., Drasner, K., Hejtmanek, M.R., Mulroy, M.F., Rosenquist, R.W., and Weinberg, G.L (2010). ASRA practice advisory on local anesthetic systemic toxicity. *Regional Anesthesia and Pain Medicine*, 35(2), 152-61.
92. Nelson, R.H., Prasad, A., Lerman, A., and Miles, J.M (2007). Myocardial uptake of circulating triglycerides in nondiabetic patients with heart disease. *Diabetes*, 56(2), 527-30.
93. Nicholson, A.G., Wells, A.U., Hooper, J., Hansell, D.M., Kelleher, A., and Morgan, C (2002). Successful treatment of endogenous lipid pneumonia due to Niemann-Pick type b disease with whole-lung lavage. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 165(1), 128-31.
94. Niiya, T., Litonius, E., Petäjä, L., Neuvonen, P.J., and Rosenberg, P.H (2010). Intravenous lipid emulsion sequesters amiodarone in plasma and eliminates its hypotensive action in pigs. *Annals of Emergency Medicine*, 56(4), 402-8.e2.
95. Nikfar, S., Kebriaeezadeh, A., Majdzadeh, R., and Abdollahi, M (2005). Monitoring of National Drug Policy (NDP) and its standardized indicators; conformity to decisions of the national drug selecting committee in Iran. *BMC International Health and Human Rights*, 5(1), 5.

96. O'Brien, T.Q., Clark-Price, S.C., Evans, E.E., Di Fazio, R., and McMichael, M.A (2010). Infusion of a lipid emulsion to treat lidocaine intoxication in a cat. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 237(12), 1455-8.
97. Olshansky, B., Sami, M., Rubin, A., Kostis, J., Shorofsky, S., Slee, A., and Greene, H.L.; NHLBI AFFIRM Investigators (2005). Use of amiodarone for atrial fibrillation in patients with preexisting pulmonary disease in the AFFIRM study. NHLBI AFFIRM investigators. *American Journal of Cardiology*, 95(3), 404-5.
98. Otsuka, M., Takahashi, H., Shiratori, M., Chiba, H., and Abe, S (2004). Reduction of bleomycin induced lung fibrosis by candesartan cilexetil, an angiotensin II type 1 receptor antagonist. *Thorax*, 59(1), 31-8.
99. Ott, J., Hiesgen, C., and Mayer, K (2011). Lipids in critical care medicine. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids*, 85(5), 267-73.
100. Ott, M.C., Khor, A., Leventhal, J.P., Paterick, T.E., Burger, C.D (2003). Pulmonary toxicity in patients receiving low-dose amiodarone. *Chest*, 123(2), 646-51.
101. Ozcan, M.S., Weinberg, G (2014). Intravenous lipid emulsion for the treatment of drug toxicity. *Journal of Intensive Care Medicine*, 29(2), 59-70.
102. Pantazopoulos, C., Pantazopoulos, I., Stratigopoulou, P., Barouxis, D., Iacovidou, N., and Xanthos, T (2012). Amiodarone overdose in swine. Is lipid emulsion effective in preventing amiodarone-related hypotension? *Resuscitation*, 83(suppl 1), e76.

103. Papiris, S.A., Triantafillidou, C., Kolilekas, L., Markoulaki, D., and Manali, E.D (2010). Amiodarone: review of pulmonary effects and toxicity. *Drug Safety*, 33(7), 539-58.
104. Partownavid, P., Umar, S., Li, J., Rahman, S., and Eghbali, M (2012). Fatty acid oxidation and calcium homeostasis are involved in the rescue of bupivacaine induced cardiotoxicity by lipid emulsion in rats. *Critical Care Medicine*, 40(8), 2431-7.
105. Perez, E., Bania, T.C., Medlej, K., and Chu, J (2008). Determining the optimal dose of intravenous fat emulsion for the treatment of severe verapamil toxicity in a rodent model. *Academic Emergency Medicine*, 15(12), 1284-9.
106. Picard, J., Ward, S.C., Zumpe, R., Meek, T., Barlow, J., and Harrop-Griffiths, W (2009). Guidelines and the adoption of 'lipid rescue' therapy for local anaesthetic toxicity. *Anaesthesia*, 64(2), 122-5.
107. Piccini, J.P., Berger, J.S., and O'Connor, C.M (2009). Amiodarone for the prevention of sudden cardiac death: a meta-analysis of randomized controlled trials. *European Heart Journal*, 30(10):1245-53.
108. Pollak, P.T (1999). Clinical organ toxicity of antiarrhythmic compounds: ocular and pulmonary manifestations. *American Journal of Cardiology*, 84(9A), 37R-45R.
109. Pourbaix, S., Berger, Y., Desager, J.P., Pacco, M., and Harvengt, C (1985). Absolute bioavailability of amiodarone in normal subjects. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 37(2), 118-23.

110. Rahman, S., Li, J., Bopassa, J.C., Umar, S., Iorga, A., Partownavid, P., and Eghbali, M (2011). Phosphorylation of GSK-3 α mediates intralipid-induced cardioprotection against ischemia/reperfusion injury. *Anesthesiology*, 115(2), 242-53.
111. Rakita, L., Sobol, S.M., Mostow, N., and Vrobel, T (1983). Amiodarone pulmonary toxicity. *American Heart Journal*, 106(4 Pt 2), 906-16.
112. Reasor, M.J., Kacew, S (1996). An evaluation of possible mechanisms underlying amiodarone-induced pulmonary toxicity. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine*, 212(4), 297-304.
113. Reinhart, P.G., Gairola, C.G (1997). Amiodarone-induced pulmonary toxicity in Fischer rats: release of tumor necrosis factor alpha and transforming growth factor beta by pulmonary alveolar macrophages. *Journal of Toxicology and Environmental Health*, 52(4), 353-65.
114. Reith, D.M., Dawson, A.H., Epid, D., Whyte, I.M., Buckley, N.A., and Sayer, G.P (1996). Relative toxicity of beta blockers in overdose. *Journal of toxicology - Clinical toxicology*, 34(3), 273-8.
115. Rodríguez-García, J.L., García-Nieto, J.C., Ballesta, F., Prieto, E., Villanueva, M.A., and Gallardo, J (2001). Pulmonary mass and multiple lung nodules mimicking a lung neoplasm as amiodarone induced pulmonary toxicity. *European Journal of Internal Medicine*, 12(4), 372-6.
116. Rosenblatt, M.A., Abel, M., Fischer, G.W., Itzkovich, C.J., and Eisenkraft, J.B (2006). Successful use of a 20% lipid emulsion to resuscitate a

- patient after a presumed bupivacaine-related cardiac arrest.*Anesthesiology*, 105(1), 217-8.
117. Rothschild, L., Bern, S., Oswald, S., and Weinberg, G (2010). Intravenous lipid emulsion in clinical toxicology. *Scandinavian Journal of Trauma, Resuscitation and Emergency Medicine*, 18, 51.
118. Rotmensch, H.H., Liron, M., Tupilski, M., and Laniado, S (1980). Possible association of pneumonitis with amiodarone therapy. *American Heart Journal*, 100(3), 412-3.
119. Russell, R., Westfall, B (1962). Alleviation of barbiturate depression by fat emulsion. *Anesthesia & Analgesia*, 41(5):582-5.
120. Sanders, G.D., Hlatky, M.A., and Owens, D.K (2005). Cost-effectiveness of implantable cardioverter-defibrillators. *New England Journal of Medicine*, 353(14), 1471-80.
121. Santangeli, P., Di Biase, L., Burkhardt, J.D., Bai, R., Mohanty, P., Pump, A., and Natale, A (2012). Examining the safety of amiodarone. *Expert Opinion on Drug Safety*, 11(2), 191-214.
122. Santangeli, P., Di Biase, L., Pelargonio, G., Burkhardt, J.D., and Natale, A (2011). The pharmaceutical pipeline for atrial fibrillation. *Annals of Medicine*, 43(1), 13-32.
123. Selman, M., Pardo, A (2003). The epithelial/fibroblastic pathway in the pathogenesis of idiopathic pulmonary fibrosis. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*, 29(3 Suppl), S93-7.

124. Shojania, K.G., Sampson, M., Ansari, M.T., Ji, J., Doucette, S., and Moher, D (2007). How quickly do systematic reviews go out of date? A survival analysis. *Annals of Internal Medicine*, 147(4), 224-33.
125. Sim, I., McDonald, K.M., Lavori, P.W., Norbutas, C.M., and Hlatky, M.A (1997). Quantitative overview of randomized trials of amiodarone to prevent sudden cardiac death. *Circulation*, 96(9), 2823-9.
126. Singh, B.N (1983). Amiodarone. Historical development and pharmacologic profile. *American Heart Journal*, 106(4 Pt 2), 788-97.
127. Singh, B.N., Vaughan Williams, E.M (1970). The effect of amiodarone, a new anti-anginal drug, on cardiac muscle. *British Journal of Pharmacology*, 39(4), 657-67.
128. Singh, S.N., Fletcher, R.D., Fisher, S.G., Singh, B.N., Lewis, H.D., Deedwania, P.C., Massie, B.M., Colling, C., and Lazzeri, D (1995). Amiodarone in patients with congestive heart failure and asymptomatic ventricular arrhythmia. *New England Journal of Medicine*, 333(2), 77-82.
129. Sirianni, A.J., Osterhoudt, K.C., Calello, D.P., Muller, A.A., Waterhouse, M.R., Goodkin, M.B., Weinberg, G.L., and Henretig, F.M (2008). Use of lipid emulsion in the resuscitation of a patient with prolonged cardiovascular collapse after overdose of bupropion and lamotrigine. *Annals of Emergency Medicine*, 51(4), 412-5.
130. Skroubis, G., Galiatsou, E., Metafratzi, Z., Karahaliou, A., Kitsakos, A., and Nakos, G (2005). Amiodarone-induced acute lung toxicity in an ICU setting. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, 49(4), 569-71.

131. Smyrniotis, V.E., Kostopanagiotou, G.G., Arkadopoulos, N.F., Theodoraki, K.A., Kotsis, T.E., Lambrou, A.T., and Vassiliou, J.G (2001). Long-chain versus medium-chain lipids in acute pancreatitis complicated by acute respiratory distress syndrome: effects on pulmonary hemodynamics and gas exchange. *Clinical Nutrition*, 20(2), 139-43.
132. Stehr, S.N., Ziegeler, J.C., Pexa, A., Oertel, R., Deussen, A., Koch, T., and Hübler, M (2007). The effects of lipid infusion on myocardial function and bioenergetics in 1-bupivacaine toxicity in the isolated rat heart. *Anesthesia & Analgesia*, 104(1), 186-92.
133. Steinberg, H.O., Tarshoby, M., Monestel, R., Hook, G., Cronin, J., Johnson, A., Bayazeed, B., and Baron, A.D (1997). Elevated circulating free fatty acid levels impair endothelium-dependent vasodilation. *Journal of Clinical Investigation*, 100(5), 1230-9.
134. Stellpflug, S.J., Cole, J.B., Fritzlar, S.J., Engebretsen, K.M., and Holger, J.S (2010). Overdose of diltiazem, metoprolol, and amiodarone treated successfully with intravenous fat emulsion and high-dose insulin in an awake patient (abstract). *Clinical Toxicology (Philadelphia)*, 48(6), 612.
135. Taftachi, F., Sanaei-Zadeh, H., Sepehrian, B., and Zamani, N (2012). Lipid emulsion improves Glasgow Coma Scale and decreases blood glucose level in the setting of acute non-local anesthetic drug poisoning-a randomized controlled trial. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 16 Suppl 1, 38-42.

136. Thomas, K.L., Al-Khatib, S.M., Lokhnygina, Y., Solomon, S.D., Kober, L., McMurray, J.J., Califf, R.M., and Velazquez, E.J (2008). Amiodarone use after acute myocardial infarction complicated by heart failure and/or left ventricular dysfunction may be associated with excess mortality. *American Heart Journal*, 155(1), 87-93.
137. Torp-Pedersen, C., Metra, M., Spark, P., Lukas, M.A., Moullet, C., Scherhag, A., Komajda, M., Cleland, J.G., Remme, W., Di Lenarda, A., Swedberg, K., and Poole-Wilson, P.A.; COMET Investigators (2007) The safety of amiodarone in patients with heart failure. *Journal of Cardiac Failure*, 13(5), 340-5.
138. Uncles, D.R., Willers, J.W., Samuels, T.L., and Chaklader, A (2011). Local anaesthetic systemic toxicity treated with intravenous lipid emulsion: ineffective treatment or selection of an inadequate lipid rescue dose? *European Journal of Anaesthesiology*, 28(5), 390-1.
139. Vahabzadeh, M., Moshiri, M., Mohammadpour, A.H., Hosseinzadeh, H (2013). Promising effects of intravenous lipid emulsion as an antidote in acute tramadol poisoning. *Regional Anesthesia and Pain Medicine*, 38(5), 425-30.
140. Van de Velde, M., DeWolff, M., Leather, H.A., and Wouters, P.F (2000). Effects of lipids on the functional and metabolic recovery from global myocardial stunning in isolated rabbit hearts. *Cardiovascular Research*, 48(1), 129-37.

141. Van de Velde, M., Wouters, P.F., Rolf, N., Van Aken, H., Flameng, W., and Vandermeersch, E (1996). Long-chain triglycerides improve recovery from myocardial stunning in conscious dogs. *Cardiovascular Research*, 32(6), 1008-15.
142. Venus, B., Smith, R.A., Patel, C., and Sandoval, E (1989). Hemodynamic and gas exchange alterations during Intralipid infusion in patients with adult respiratory distress syndrome. *Chest*, 95(6), 1278-81.
143. Weinbach, E.C., Costa, J.L., Nelson, B.D., Claggett, C.E., Hundal, T., Bradley, D., and Morris, S.J (1986). Effects of tricyclic antidepressant drugs on energy-linked reactions in the mitochondria. *Biochemical Pharmacology*, 35(9), 1445-51.
144. Weinberg, G (2006). Lipid infusion resuscitation for local anesthetic toxicity: proof of clinical efficacy. *Anesthesiology*, 105(1):7-8.
145. Weinberg, G (2012). Lipid resuscitation: more than a sink. *Critical Care Medicine*, 40(8), 2521-3.
146. Weinberg, G., Di Gregorio, G., Hiller, D., Hewett, A., and Sirianni, A (2009). Reversal of haloperidol-induced cardiac arrest by using lipid emulsion. *Annals of Internal Medicine*, 150(10), 737-8.
147. Weinberg, G., Lin, B., Zheng, S., Di Gregorio, G., Hiller, D., Ripper, R., Edelman, L., Kelly, K., and Feinstein, D (2010). Partitioning effect in lipid resuscitation: further evidence for the lipid sink. *Critical Care Medicine*, 38(11), 2268-9.

148. Weinberg, G., Ripper, R., Feinstein, D.L., and Hoffman, W (2003). Lipid emulsion infusion rescues dogs from bupivacaine-induced cardiac toxicity. *Regional Anesthesia and Pain Medicine*, 28(3), 198-202.
149. Weinberg, G.L (2008). Lipid infusion therapy: translation to clinical practice. *Anesthesia & Analgesia*, 106(5):1340-2.
150. Weinberg, G.L., Di Gregorio, G., Ripper, R., Kelly, K., Massad, M., Edelman, L., Schwartz, D., Shah, N., Zheng, S., and Feinstein, D.L (2008). Resuscitation with lipid versus epinephrine in a rat model of bupivacaine overdose. *Anesthesiology*, 108(5), 907-13.
151. Weinberg, G.L., Laurito, C.E., Geldner, P., Pygon, B.H., and Burton, B.K (1997). Malignant ventricular dysrhythmias in a patient with isovaleric acidemia receiving general and local anesthesia for suction lipectomy. *Journal of Clinical Anesthesia*, 9(8), 668-70.
152. Weinberg, G.L., Palmer, J.W., VadeBoncouer, T.R., Zuechner, M.B., Edelman, G., and Hoppel, C.L (2000). Bupivacaine inhibits acylcarnitine exchange in cardiac mitochondria. *Anesthesiology*, 92(2), 523-8.
153. Weinberg, G.L., Ripper, R., Murphy, P., Edelman, L.B., Hoffman, W., Strichartz, G., and Feinstein, D.L (2006). Lipid infusion accelerates removal of bupivacaine and recovery from bupivacaine toxicity in the isolated rat heart. *Regional Anesthesia and Pain Medicine*, 31(4), 296-303.
154. Weinberg, G.L., VadeBoncouer, T., Ramaraju, G.A., Garcia-Amaro, M.F., and Cwik, M.J (1998). Pretreatment or resuscitation with a lipid infusion

- shifts the dose-response to bupivacaine-induced asystole in rats. *Anesthesiology*, 88(4), 1071-5.
155. Weinberg, GL (2002). Current concepts in resuscitation of patients with local anesthetic cardiac toxicity. *Regional Anesthesia and Pain Medicine*, 27(6), 568-75.
156. Wellens, H.J., Brugada, P., Abdollah, H., and Dassen, W.R (1984). A comparison of the electrophysiologic effects of intravenous and oral amiodarone in the same patient. *Circulation*, 69(1), 120-4.
157. Wood, D.L., Osborn, M.J., Rooke, J., and Holmes, D.R. Jr (1985). Amiodarone pulmonary toxicity: report of two cases associated with rapidly progressive fatal respiratory distress syndrome after pulmonary angiography. *Mayo Clinic Proceedings*, 1985;60(9):601-3.
158. Xanthos, T., Bassiakou, E., Koudouna, E., Rokas, G., Goulas, S., Dontas, I., Kouskouni, E., Perrea, D., and Papadimitriou, L (2009). Combination pharmacotherapy in the treatment of experimental cardiac arrest. *American Journal of Emergency Medicine*, 27(6), 651-9.
159. Xanthos, T., Bassiakou, E., Vlachos, I.S., Bassiakos, S., Michalakis, K., Moutzouris, D.A., and Papadimitriou, L (2007a). Intravenous and oral administration of amiodarone for the treatment of recent onset atrial fibrillation after digoxin administration. *International Journal of Cardiology*, 121(3), 291-5.
160. Xanthos, T., Lelovas, P., Vlachos, I., Tsirikos-Karapanos, N., Kouskouni, E., Perrea, D., and Dontas, I (2007c). Cardiopulmonary arrest and

- resuscitation in Landrace/Large White swine: a research model. *Laboratory Animals*, 41(3), 353-62.
161. Xanthos, T., Prapa, V., Papadimitriou, D., and Papadimitriou, L (2007b).Comparative study of intravenous amiodarone and procainamide in the treatment of atrial fibrillation of recent onset.*Minerva Cardioangiologica*, 55(4), 433-41.
162. Xanthos, T., Tsirikos-Karapanos, N., Papadimitriou, D., Vlachos, I.S., Tsiftsi, K., Ekmektzoglou, K.A., and Papadimitriou L (2007).Resuscitation outcomes comparing year 2000 with year 2005 ALS guidelines in a pig model of cardiac arrest.*Resuscitation*, 73(3), 459-66.
163. Yamada, Y., Shiga, T., Matsuda, N., Hagiwara, N., and Kasanuki, H (2007).Incidence and predictors of pulmonary toxieity in Japanese patients receiving low-dose amiodarone.*Circulation Journal*, 71(10), 1610-6.
164. Young, A.C., Velez, L.I., and Kleinschmidt, K.C (2009). Intravenous fat emulsion therapy for the intentional sustained-release verapamil overdose.*Resuscitation*, 80(5), 591-3.
165. Zipes, D.P., Camm, A.J., Borggreffe, M., Buxton, A.E., Chaitman, B., Fromer, M., Gregoratos, G., Klein, G., Moss, A.J., Myerburg, R.J., Priori, S.G., Quinones M,A., Roden, D.M., Silka, M.J., Tracy, C., Smith, S.C. Jr., Jacobs, A.K., Adams, C.D., Antman, E.M., Anderson, J.L., Hunt, S.A., Halperin, J.L., Nishimura, R., Ornato, J.P., Page, R.L., Riegel, B., Priori, S.G., Blanc, J.J., Budaj, A., Camm, A.J., Dean, V., Deckers, J.W., Despres, C., Dickstein, K., Lekakis, J., McGregor, K., Metra, M., Morais, J., Osterspey, A.,

Tamargo, J.L., and Zamorano, J.L.; American College of Cardiology; American Heart Association Task Force; European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines; European Heart Rhythm Association; Heart Rhythm Society (2006). ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death). *Journal of the American College of Cardiology*, 48(5), e247-346.