

Lokální anestetika up to date

M. Horáček

FN v Motole

Lokální anestetika (LA) jsou látky, které blokují vznik a vedení vzruchu ve vzrušivých tkáních. Narozdíl od jiných léků užívaných systémově se při anestezii podávají většinou topicky, tj. do těsné blízkosti nervové tkáně, ale i tak mají řadu příznivých i nežádoucích systémových účinků (např. kardioprotekce, neuroprotektce, nebo indukce apoptózy). Působení na míchu, míšní kořeny a nervy a periferní nervy je podkladem žádoucího účinku - nervové blokády, vliv na mozek, myokard a svaly hladké i příčně pruhované je příčinou toxických projevů (neuro-, kardio- a mytoxicity).

Syntetická LA se sice používají déle než 100 let (první z esterů, prokain, od roku 1905, první z amidů, lidokain, od roku 1948), ale přesto dosud neznáme úplný mechanismus jejich účinku ani toxicity. Lokální anestetika se obvykle považují za bezpečné látky, srovnáme-li četnost podání a četnost vyvolaných komplikací. Riziko závažných toxických projevů záleží na typu a dávce použitého LA, na místě jeho podání a na stavu pacienta. Citlivější vůči LA jsou zejména těhotné ženy (v důsledku hormonálních změn) a pacienti s onemocněním srdce. U blokad periferních nervů, při nichž se aplikují vysoké dávky LA, se uvádí riziko závažných systémových toxických reakcí asi 1:1000, zdá se však, že reálné riziko může být ještě vyšší kvůli nedostatečnému hlášení těchto příhod.¹

Za hlavní příčinu nervového bloku i toxicity se považuje blokáda sodíkového kanálu membrány vzrušivých buněk (nervových a svalových, včetně srdečních, přičemž sodíkové kanály myokardu jsou vůči účinku např. lidokainu 100-1000x citlivější než sodíkové kanály nervových buněk). Blokáda sodíkového kanálu brání vzniku a vedení vzruchu v nervové tkáni, což se projevuje jako klinický blok, je-li LA postižený úsek nervu dostatečně dlouhý. V srdci dojde ke zpomalení šíření vzruchu myokardem, důsledkem čehož jsou nejenom bradykardie a různé typy srdečních blokad (sinoatriální, atrioventrikulární, raménkové), ale i tachykardie způsobené mechanismem re-entry vyvolaným existencí oblastí s různě rychlým vedením vzruchu, tedy s různě dlouhou refrakterní fází.

V patofyziologii toxických reakcí je však důležitý i účinek LA na celou řadu dalších buněčných struktur, k nimž patří zejména draslíkové a vápníkové kanály, beta-adrenergní receptory, lysofosfatidová signální dráha, různé enzymy a mitochondrie. Důsledkem působení LA na tyto struktury je zejména negativně inotropní účinek (účinkem na vápníkové kanály membrány a sarkoplazmatického retikula, beta-adrenergní receptory [inhibice tvorby cAMP]) a nedostatek energie v buňce (LA inhibují transport mastných kyselin do mitochondrií [viz dále],² což je důležité zejména pro srdce, které za normálních podmínek kryje potřebu energie ze 70 % právě z metabolismu mastných kyselin, LA snižují transmembránový potenciál, inhibují transport elektronů a rozpojují tvorbu ATP).

Klinický obraz kardiotoxicity jako nejobávanější komplikace po podání LA je tedy určen poruchami srdečního rytmu (bradykardie i tachykardie až komorová tachykardie a fibrilace komor) a hypotenzí. Toxické projevy vyvolané dlouhodobě působícími potentními LA navíc špatně reagují na resuscitaci, protože tato LA blokují sodíkové kanály dlouhodobě, přičemž urychlení srdeční frekvence, ať už podáním adrenalinu, atropinu nebo kardiostimulací, blokádu dosud neovlivněných sodíkových kanálů usnadňuje, což toxicitu ještě zhoršuje. Na špatné odpovědi na resuscitaci se mimoto může podílet i nedostatek ATP v důsledku účinku na mitochondrie.

Toxické reakce na LA obecně vznikají dvěma způsoby. Prvním je podání správné dávky na nesprávné místo (např. dávka k epidurálnímu podání je aplikována subarachnoidálně, nebo přímo intravaskulárně), druhým je použití nadměrné dávky. Z hlediska časového průběhu pak lze odlišit tři typy toxických reakcí: 1. U interskalenické

nebo cervikální blokády či při blokadě ganglion stellatum je riziko podání LA do tepny, která vede přímo do mozku. Výsledkem je obvykle záchvat tonicko-klonických křečí, který při léčbě, nebo i spontánně, rychle odezní, protože podané množství LA je většinou malé a krevní proud LA z mozku odplaví, pokud se v dalším podávání LA nepokračuje. 2. U epidurální či kaudální blokády je riziko nitrozilního podání LA do žil epidurálních plexů, které navíc mohou být rozšířené např. u těhotných žen nebo u obézních pacientů, což může nechtěnou aplikaci LA do nich usnadnit. Projevy toxicity v tomto případě nastupují o něco pomaleji (část podaného LA totiž mohou zachytit plíce), ale zato přetrvávají déle. 3. U blokad, při nichž se používají vysoké dávky LA, a to jsou zejména blokády plexů, se LA ze správně podaného depa vstřebává i do oběhu a může při dosažení dostatečné koncentrace v krvi také vyvolat toxické projevy. Rychlost vstřebávání závisí na prokrvení místa podání, na použité látce a případně vazokonstrikční přísadě. Toxicita se u tohoto typu rozvíjí nejpomaleji, nástup příznaků může být opožděn 15-30 minut po podání LA, ale příznaky zvýšené koncentrace LA v krvi mohou přetrvávat nejdéle.

Diagnostika kardiotoxicity spočívá v pečlivém klinickém sledování a monitorování pacientů. Je důležité pamatovat,

že krevní tlak se zpočátku nemusí příliš měnit, protože pokles srdečního výdeje v důsledku zpomalení srdeční frekvence a negativně inotropního účinku může být kompenzován periferní vazokonstrikcí.

Zpomalování rychlosti vedení vzruchu myokardem je však patrné na morfologii EKG křivky, nejdříve snižuje se amplituda komplexu QRS a vlny T, pak se prodlužují převodní intervaly a rozšiřuje se komplex QRS.³

Léčba toxických projevů se vždy řídí podle příznaků, postupuje se podle platných resuscitačních doporučení.

Prvotní je zajistit průchodné dýchací cesty a dostatečnou ventilaci, odstranit hypoxii, hyperkapnii a hypovolemii, protože hypoxie i acidóza projevy toxicity zhoršují. Při křečích jsou indikována běžná antikonvulziva, jako midazolam, propofol nebo thiopental, pokud křeče neustupují, je na místě svalová relaxace s intubací a umělou plicní ventilací při dalším podávání antikonvulziv. Oběhové příznaky se léčí také symptomaticky,

důležité je upravit poruchy iontů, nejčastěji hypokaliemii. Při bradykardii se podává atropin, efedrin, může být indikována kardiostimulace, při tachyarytmických kardioverze nebo při fibrilaci komor defibrilace. Při neúspěchu obvyklých resuscitačních opatření je v současné době indikováno podání tukové emulze4 („resuscitace lipidů“), protože její účinnost byla potvrzena nejen ve studiích u izolovaných srdcí a u zvířat (u potkanů5 i psů6), ale i třemi kazuistikami z nedávné doby.7,8,14 Jaké je pozadí tohoto objevu a doporučení? Weinberg et al.9 publikovali v roce 1997 kazuistiku, v níž 16letá pacientka s isovalerovou acidemií (vrozená porucha metabolismu leucinu) dostala k liposukci v celkové anestezii subkutánně 22 mg bupivakainu ve formě 300 ml modifikovaného Kleinova roztoku (0,0075% bupivakain s adrenalinem 1:1 000 000 v Ringerově laktátu). Srdeční frekvence 80/min, sinusový rytmus, se po 4 minutách od podání změnila na junkční bradykardii 40/min a pak na komorovou bradykardii 20/min, současně došlo k poklesu tlaku ze 130/70 na 60/40. Po 15 mg efedrinu se objevila komorová tachykardie 160/min, po podání lidokainu 100 mg a adrenalinu 0,1 mg se celý stav do 5 minut upravil, výkon byl odložen, pacientka extubována a byla bez následků.

Při následujícím pátrání po příčině byl u pacientky zjištěn deficit karnitinu (koncentrace karnitinu v séru nižší než 20 μM), který je běžný u pacientů trpících isovalerovou acidemií, protože karnitin se ve formě isovalerylkarnitinu nadměrně vylučuje močí. Karnitin je přítom nezbytný k přenosu mastných kyselin do mitochondrií, kde se metabolizují a slouží jako převažující zdroj energie pro srdce. V další studii2 pak bylo zjištěno, že bupivakain inhibuje karnitin-acylkarnitin-translokázu (CACT), enzym zprostředkovávající přenos acylkarnitinu (karnitin s navázaným acyl-CoA z mastné kyseliny) přes vnitřní mitochondriální membránu. Takto vzniklý nedostatek mastných kyselin v mitochondriích pak limituje tvorbu ATP.

Při studiu metabolických účinků bupivakainu Weinberg et al. náhodou zjistili, že potkani, kteří před nitrožilním podáním bupivakainu dostali emulzi tuků, byli vůči jeho účinkům mnohem odolnější.5 Když lipidy potkanům infundovali až po podání bupivakainu, zvýšila se jeho LD50 o 50 %, a to z 12,5 mg/kg u potkanů, jimž byl podán jen fyziologický roztok, na 18,5 mg/kg u potkanů s lipidy. Totéž pak bylo potvrzeno i u psů.6 Mechanismus příznivého účinků lipidů na zvrát toxicitu vyvolané bupivakainem není zcela objasněn. Podílet se na něm mohou dvě možnosti. Podání tukové emulze vytvoří depo tuků v krvi (tzv. „lipid sink“), do něhož se mohou absorbovat lipofilní látky, což je např. právě bupivakain a další potentní LA. Koncentrace volného bupivakainu v krvi prudce klesne, takže se obrátí koncentrační gradienty a bupivakain se vrací z tkání do krve a absorbuje se ve tuku. Druhou možností je, že infuze tuků zvýší obsah mastných kyselin v buňkách, protože vyšší koncentrace mastných kyselin v krvi překoná inhibici CACT.10

Na základě těchto výsledků proto Weinberg doporučuje při zástavě oběhu v důsledku toxicity vyvolané LA, která nereaguje na standardní léčbu, podat nitrožilně infuzi tuků, jako je intralipid 20%, v dávce 1 ml/kg tělesné hmotnosti během 1 minuty, tuto dávku podle potřeby dvakrát opakovat po 3-5 minutách a pak, nebo dojde-li k obnově účinného oběhu již dříve, pokračovat v infuzi rychlostí 0,25 ml/kg/min až do dosažení hemodynamické stability. Pravděpodobně nemá smysl zvyšovat dávku tuků nad 8 ml/kg. V praxi to tedy znamená vzít 500 ml vak 20% tukové emulze, 50ml injekční stříkačkou podat 1 ml/kg, dávku případně opakovat až dvakrát, pak pokračovat zbytkem infuze dalších 15 minut.11,12 Účinnost tohoto postupu byla potvrzena ve třech nedávno publikovaných úspěšně končících kazuistikách.7,8,14 Stejně tak by infuze tukové emulze měla být dostupná všude tam, kde se podává regionální anestezie zejména s použitím vysokých dávek LA.11 Propofol není vhodnou alternativou, protože je adjustován jen v 10% tukové emulzi, takže podání dostatečné dávky tuku by vedlo k jeho předávkování. Propofol má mimoto i vlastní kardiodepresivní účinek, takže jeho použití při bradykardii s hypotenzí je také rizikové, může se však uplatnit ke zvládnutí křečové aktivity v případě neurotoxicity.11,13

Literatura:

1. Mulroy MF: Systemic toxicity and cardiotoxicity from local anesthetics: incidence and preventive measures. *Reg Anesth Pain Med* 2002;27:556-61
2. Weinberg GL, Palmer JW, VadeBoncouer TR et al.: Bupivacaine inhibits acylcarnitine exchange in cardiac mitochondria. *Anesthesiology* 2000;92:523-8
3. Nystrom EU, Heavner JE, Buffington CW: Blood pressure is maintained despite profound myocardial depression during acute bupivacaine overdose in pigs. *Anesth Analg* 1999;88:1143-8
4. Groban L, Butterworth J: Lipid reversal of bupivacaine toxicity. Has the silver bullet been identified? *Reg Anesth Pain Med* 2003;28:167-9
5. Weinberg GL, VadeBoncouer T, Ramaraju GA et al.: Pretreatment or resuscitation with a lipid infusion shifts the dose-response to bupivacaine induced asystole in rats. *Anesthesiology* 1998;88:1071-5
6. Weinberg GL, Ripper R, Feinstein DL et al.: Lipid emulsion infusion rescues dogs from bupivacaine-induced cardiac toxicity. *Reg Anesth Pain Med* 2003;28:198-202
7. Rosenblatt MA, Abel M, Fischer GW et al.: Successful use of a 20% lipid emulsion to resuscitate a patient after a presumed bupivacaine-related cardiac arrest. *Anesthesiology* 2006;105:217-8
8. Litz RJ, Popp M, Stehr SN et al.: Successful resuscitation of a patient with ropivacaine-induced asystole after axillary plexus block using lipid infusion. *Anaesthesia* 2006;61(8):800-1
9. Weinberg GL, Laurito CE, Geldner P et al.: Malignant ventricular dysrhythmias in a patient with isovaleric acidemia receiving general and local anesthesia for suction lipectomy. *J Clin Anesth* 1997;9:668-70
10. Stehr SN, Tigler J, Pexa A et al.: Lipid effects on myocardial function in I-bupivacaine induced toxicity in the isolated rat heart (abstract). *Reg Anesth Pain Med* 2005;30:5
11. Picard J: Lipid emulsion to treat overdose of local anaesthetic: the gift of the glob (editorial). *Anaesthesia* 2006;61(2):107-109

12. Weinberg G: Reply to drs. Gopor, Groban and Butterworth – Lipid rescue: Caveats and recommendations for the „silver bullet“ (letter). Reg Anesth Pain Med 2004;29:74

13. Weinberg G: Lipid infusion resuscitation for local anesthetic toxicity. Proof of clinical efficacy. Anesthesiology 2006;105:7-8

14. Zimmer C, Piepenbrink K, Riest G et al.: Cardiotoxic and neurotoxic effects after intravascular bupivacaine administration: therapy with lidocaine, propofol and lipid emulsion. Anaesthesist 2007;3. února, publikováno elektronicky předem

Další zdroj:

- LipidRescue™ Resuscitation for local anesthetic toxicity.

Dostupný na <http://www.lipidrescue.org> (poslední přístup 11.4.2007)