

Novinky ve farmakologii lokálních anestetik

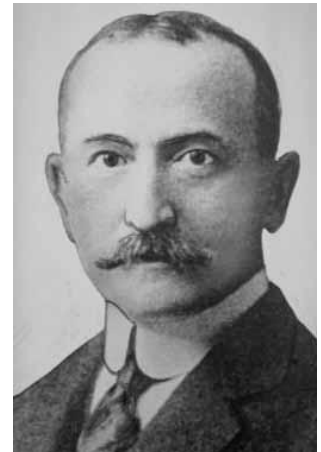
Michal Horáček
KARIM FN v Motole
Praha

Celková anestezie – „yankeeská finta“

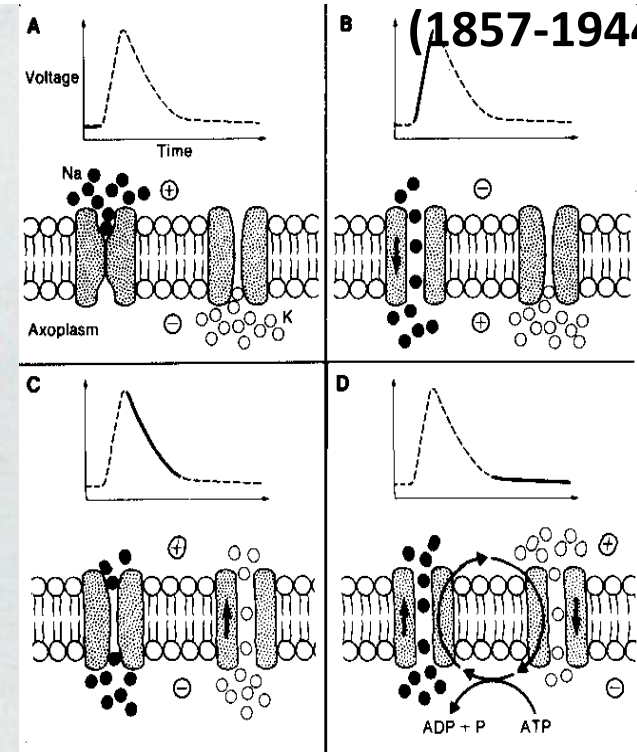
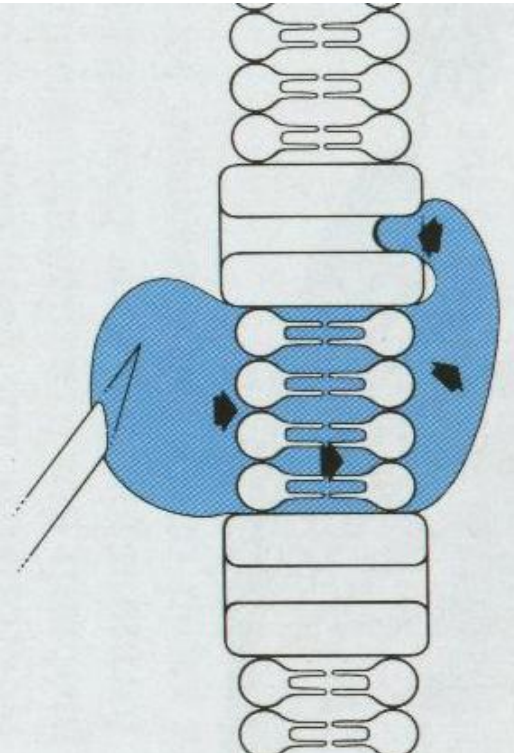
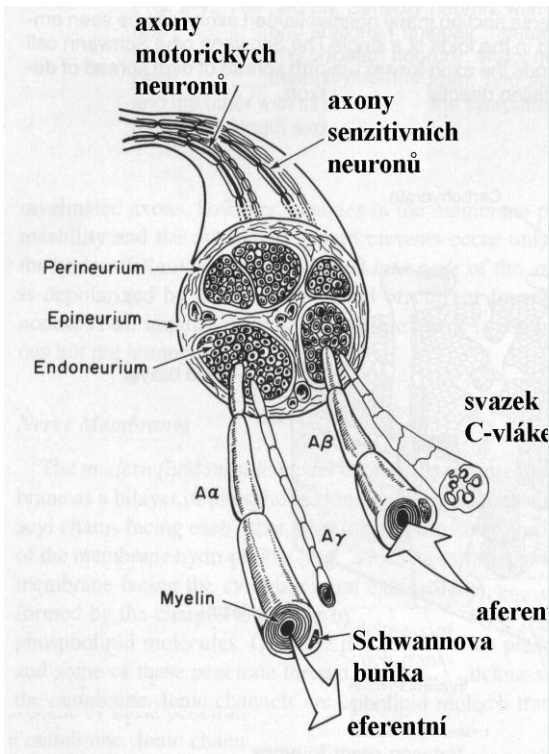


Robert Liston amputuje nohu **21.12.1846** v celkové anestezii
podávané drogistou Peterem Squirem

Lokální anestezie – „evropská finta“



**Karl Koller
(1857-1944)**

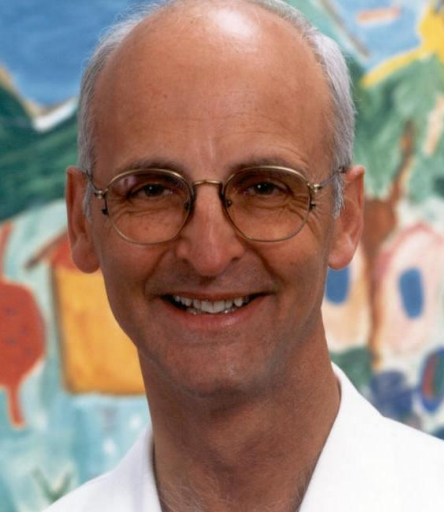




- www.csarim.cz
- AIM 5/2013

Lokální anestetika

- blokují vznik a vedení vzruchu ve vzrušivých tkáních (nervy a svaly)
- vyvolávají reverzibilní ztrátu citlivosti spolu s různým stupněm motorické blokády v určité ohraničené oblasti těla



Martin Jöhr



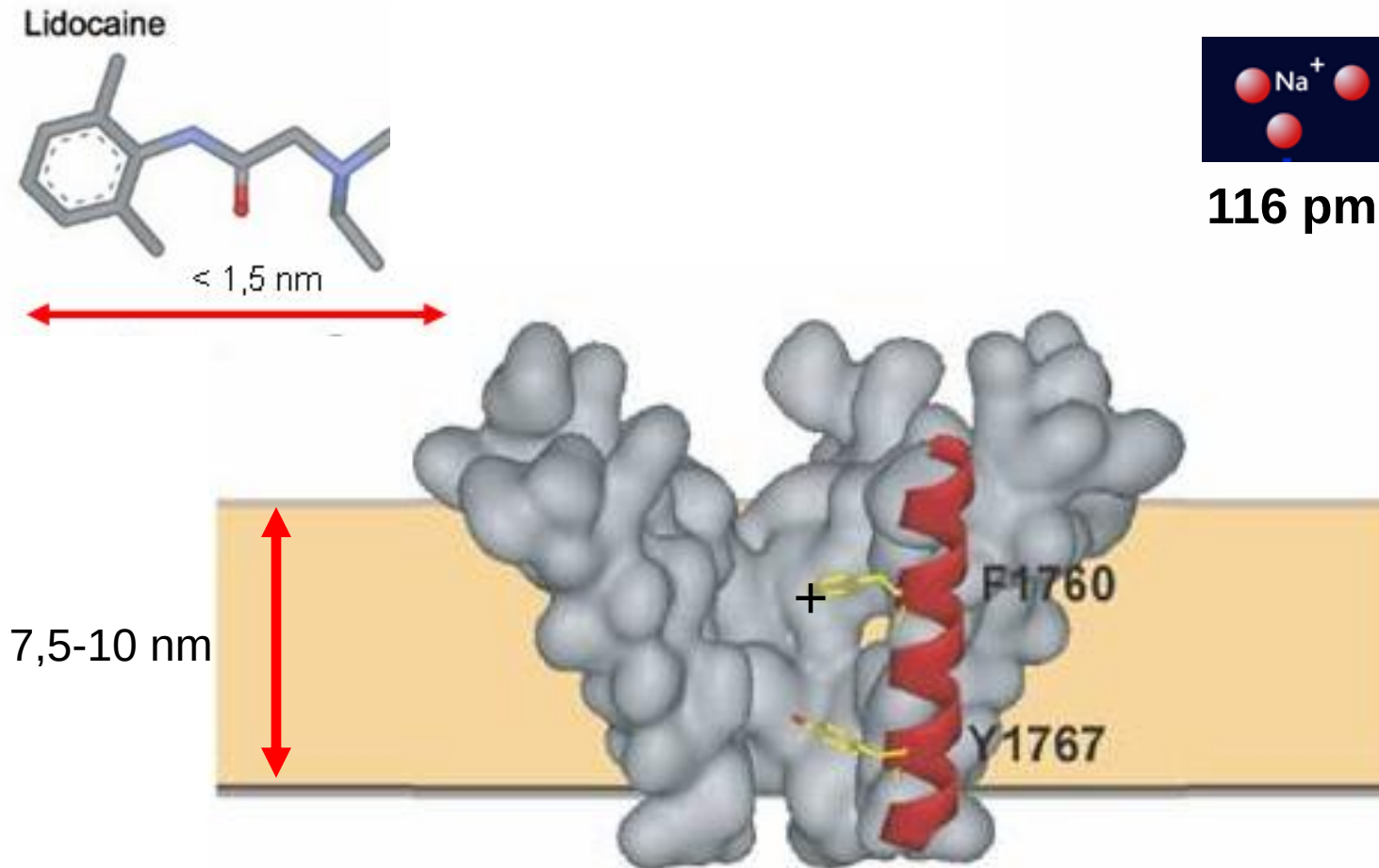
Local anaesthetics - wonder drugs or dangerous toxins?

Lokální anestetika – „dirty drugs“

- nervová blokáda
= klasický LA účinek
- další účinky
 - dotvářejí blok
 - význam pro toxicitu
- alternativní účinky
(protizánětlivý,
antikoagulační apod.)
- blokáda Na^+ kanálů
- blokády dalších struktur
 - různé K^+ kanály
 - Ca^{2+} kanály
 - receptory
 - enzymy
 - mitochondrie
- receptory
v nevzrušivých tkáních

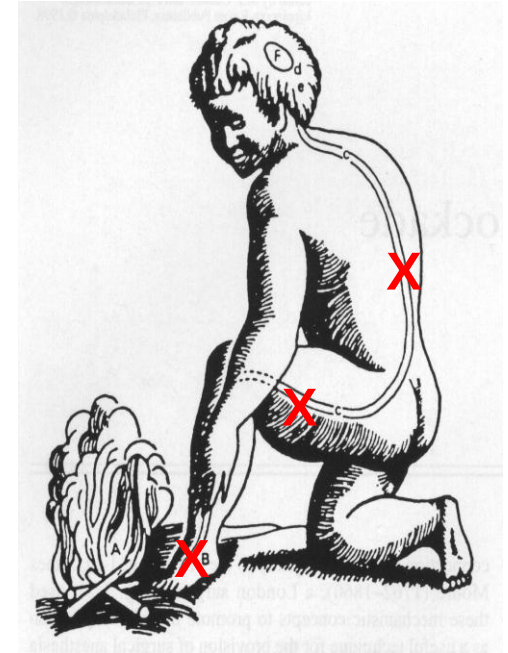
Blokáda Na⁺ kanálů

důsledkem náboje, nikoliv ucpání



Postupy lokální anestezie - rozdělení

- centrální (neuroaxiální) bloky
 - subarachnoidální
 - epidurální
 - kaudální
- paravertebrální bloky
- intrapleurální analgezie
- blokády periferních nervů
- intravenózní regionální anestezie (IVRA), IARA
- lokální anestezie v užším slova smyslu
 - topická
 - infiltrační





Moderní postupy

Rawal N.: **Epidural technique for postoperative pain:**
gold standard no more?

Reg Anesth Pain Med. 2012 May-Jun;37(3):310-7



Moderní postupy

Rawal N.: **Epidural technique for postoperative pain: gold standard no more?**
Reg Anesth Pain Med. 2012 May-Jun;37(3):310-7

- paravertebrální blok u torakotomií
- transversus abdominis plane blok
- katetr v ráně u císařských řezů
- femorální blok u kloubních náhrad na DK
- lokální infiltrační analgezie u kloubních náhrad

Moderní postupy LA

- blokády periferních nervů → systémová toxicita

T. Horlocker: Peripheral Nerve Blocks

- Regional Anesthesia for the New Millennium

Reg Anesth Pain Med 1998; 23(2): 237-240

výskyt LAST: 1:1 000 pacientů

A Checklist for Treating Local Anesthetic Systemic Toxicity. ASRA 2012



- lokální infiltrační analgezie → in-situ toxicita
 - neurony
 - myocyty
 - chondrocyty



Professor and Vice-Head for Research, Department of Anesthesia, University of Illinois College of Medicine, Chicago, IL.

Systemová toxicita



- 1979 kardiotoxicita (G. Albright: Anesthesiology)
výzkum mechanismů
- 1996 ropivakain jako bezpečnější LA
- 1998 **G. Weinberg:** lipid brání ZO indukované LA,
nebo ulehčuje resuscitaci u potkana
- 2004 lipid jako „silver bullet“
- 2006 **M. Rosenblatt:** první kazuistika Lipid Rescue
- 2008 T. McCutchen: CR prevence zástavy lipidem
- 2012 doporučení ASRA pro resuscitaci LAST



Checklist for Treatment of Local Anesthetic Systemic Toxicity

The Pharmacologic Treatment of Local Anesthetic Systemic Toxicity (LAST) Is Different from Other Cardiac Arrest Scenarios

- ☐ Get Help
- ☐ Initial Focus
 - ☐ Airway management: ventilate with 100% oxygen
 - ☐ Seizure suppression: benzodiazepines are preferred; AVOID propofol in patients having signs of cardiovascular instability
 - ☐ Alert the nearest facility having cardiopulmonary bypass capability
- ☐ Management of Cardiac Arrhythmias
 - ☐ Basic and Advanced Cardiac Life Support (ACLS) will require adjustment of medications and perhaps prolonged effort
 - ☐ AVOID vasopressin, calcium channel blockers, beta blockers, or local anesthetic
 - ☐ REDUCE individual epinephrine doses to <1 mcg/kg
- ☐ Lipid Emulsion (20%) Therapy (values in parenthesis are for 70kg patient)
 - ☐ Bolus 1.5 mL/kg (lean body mass) intravenously over 1 minute (~100mL)
 - ☐ Continuous infusion 0.25 mL/kg/min (~18 mL/min; adjust by roller clamp)
 - ☐ Repeat bolus once or twice for persistent cardiovascular collapse
 - ☐ Double the infusion rate to 0.5 mL/kg/min if blood pressure remains low
 - ☐ Continue infusion for at least 10 minutes after attaining circulatory stability
 - ☐ Recommended upper limit: Approximately 10 mL/kg lipid emulsion over the first 30 minutes
- ☐ Post LAST events at www.lipidrescue.org and report use of lipid to www.lipidregistry.org

- uvážit mimotělní oběh
- adrenalin < 1 µg/kg!
- lipid
- lipidregistry.org

DOPORUČENÍ PRO LÉČBU TOXICKÉ REAKCE PO PODÁNÍ LOKÁLNÍCH ANESTETIK

Pracovní skupina

Cvachovec Karel
Černý Vladimír
Doležal David
Herold Ivan
Horáček Michal
Kříkava Ivo
Ševčík Pavel

http://www.csarim.cz/Public/csim/21%20%20DP_lecba_toxicka_reakce_LA_CSARIM_final_approval_140212.pdf

- Kontrola a zajištění základních životních funkcí.
- Léčba křečí:
 - Přednostně midazolam, lze rovněž použít nízké dávky propofolu, nebo thiopentalu
 - Svalová relaxace a umělá plicní ventilace v případě přetrvávání křečového stavu
- Postup při zástavě oběhu:
 - Zahájení postupů základní a rozšířené kardiopulmonální resuscitace
 - Zvážit možnost napojení pacienta na mimotělní oběh
 - **Vždy podat 20% lipidovou emulzi nitrožilně podle schématu:**



Okamžitě:

- Počáteční bolus 1,5 ml/kg tělesné hmotnosti (t. hm.) v průběhu 1 minuty, tj. asi 100 ml/70 kg t. hm.
- Infuze pokračuje rychlostí 15 ml/kg t. hm./hod, tj. asi 1000 ml/70 kg t. hm./hod (u tzv. velmi obézních nutná kalkulace dávky podle ideální, nikoliv skutečné t. hm.)

Po 5 minutách:

- Počáteční bolus opakovat nejvíce dvakrát s odstupem vždy 5 minut, pokud:
 - nebyla obnovena stabilita krevního oběhu, nebo
 - došlo opět ke zhoršení krevního oběhu
- Pokračovat v infuzi stejnou rychlostí 15 ml/kg t. hm./hod, tj. asi 1000 ml/70 kg t. hm./hod až do obnovení hemodynamické stability a dále ještě alespoň 10 minut.

Kdykoliv po 5 minutách a později:

- Zvýšit rychlost infuze na 30 ml/kg t. hm./hod, tj. asi 2000 ml/70 kg t. hm./hod, pokud:
 - nebyla obnovena stabilita krevního oběhu
 - stabilita oběhu se znovu zhoršuje

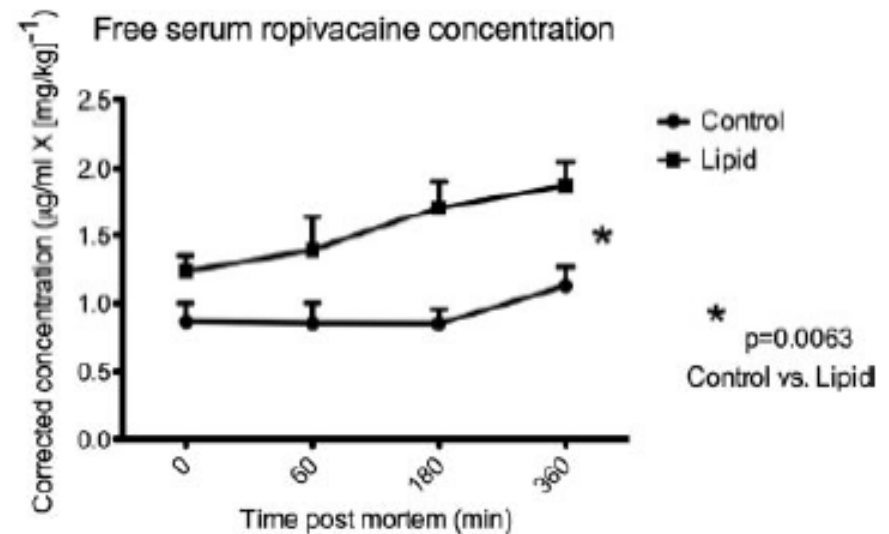
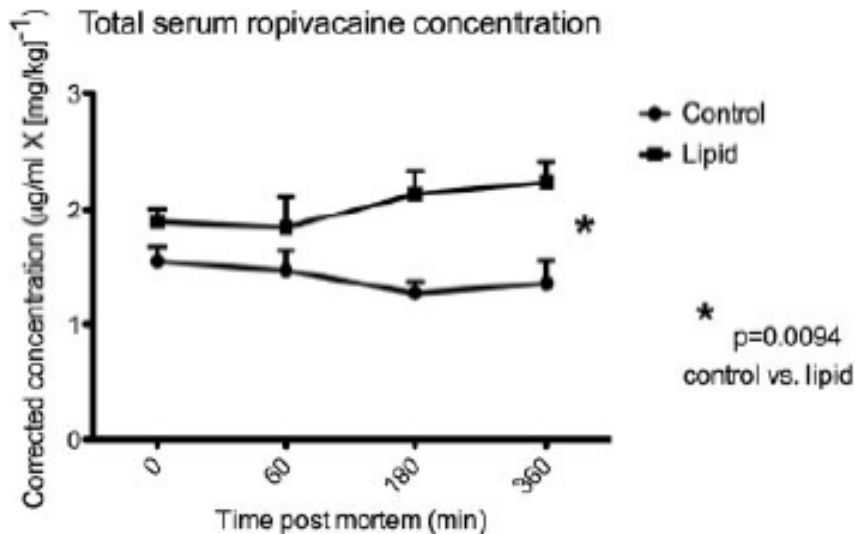
- Postup u projevů toxické reakce bez zástavy oběhu:
 - Symptomatická léčba (v léčbě tachyarytmií přednostně amiodaron)
 - Zvážit podání 20% lipidové emulze nitrožilně podle schématu (viz výše)

Neúspěšná KPR s IVLE

- muž, 29 let, penetrující trauma břicha, obou DK a LHK
- analgezie: 0,2% ropi
 - lumbální epi 10 ml/hod + 5 ml po 30 min
 - supraklavikulární blok: 8 ml/hod + 5 ml po 30 min
- další den operace v CA:
 - předoperační ropi 2,9 mg/l
 - 1,5 % mepi 20 ml SCNB + ropi pokračuje s bolusy 3, resp. 5 ml po 20, resp. 30 minutách
 - po operaci VAS 10, ropi 5+5 ml 0,5% do epi, FNT
 - zástava oběhu, KPR včetně IVLE, úmrtí
 - po smrti další den: ropi v krvi 7,9 mg/l, v MMM 32 mg/l

Buckenmaier CC et al.: The Effect of Lipid Emulsion Infusion on Postmortem Ropivacaine Concentrations in Swine: Endeavoring to Comprehend a Soldier's Death. *Anesth Analg* 2012;114:894–900

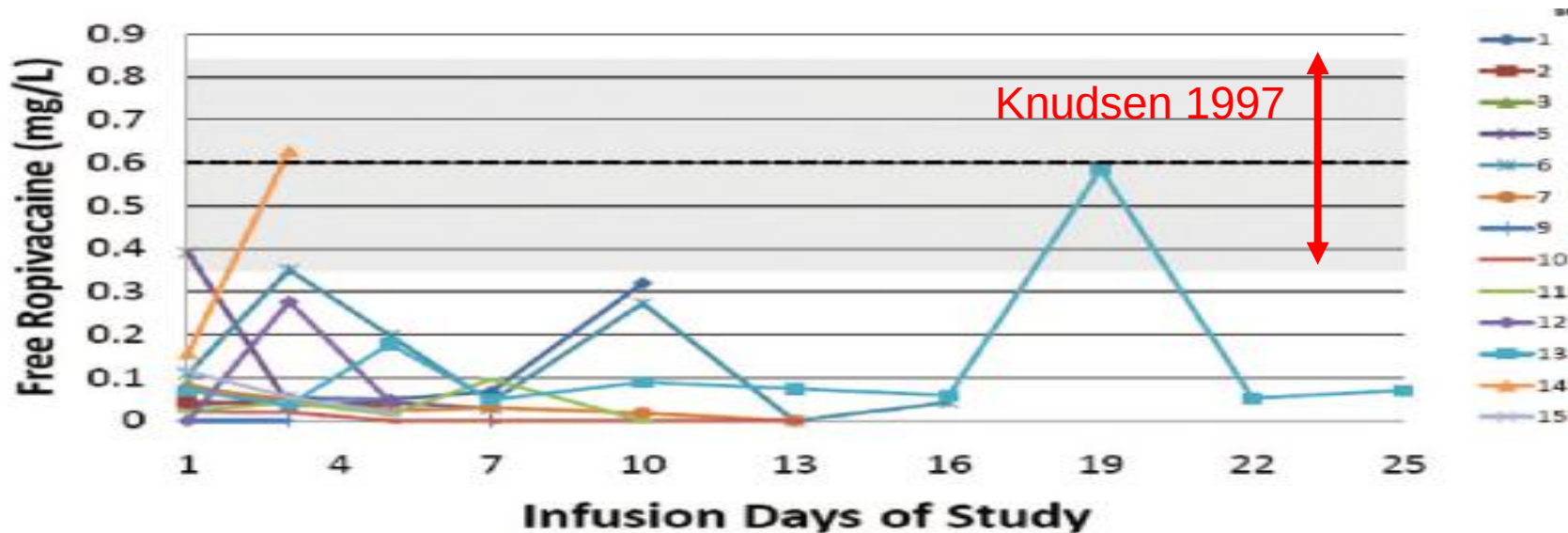
Neúspěšná KPR s IVLE



2. Serum total and free ropivacaine concentrations in control and lipid-treated swine.

- CR podporuje „lipid sink“, který funguje i po smrti
- max. tolerovaná dávka ropi při inf. 10 mg/min
 - tepna: 3,4-5,3 mg/l celk. konc., 0,34-0,85 mg/l volná frakce
 - žíla: 0,5-3,2 mg/l celk. konc., 0,01-0,24 mg/l volná frakce

Serum Ropivacaine Concentrations and Systemic Local Anesthetic Toxicity in Trauma Patients Receiving Long-Term Continuous Peripheral Nerve Block Catheters



- Walter Reed Army Medical Center
- 13 pacientů s perif. nerv. kat. s mediánem 7 (6-27) dnů
- 0,2% ropi 6-14 ml/h + bolusy 30-60 ml 0,5% ropi k operacím
- 2 pacienti toxické koncentrace
(vždy po bolusu 300 mg ropi v předchozích 24 hodinách)

LipidRescue

- podat lipidy včas, před rozvojem hypoxie a acidózy!
- při acidóze uvážit její korekci před podáním lipidů!
vazebná kapacita se snižuje a toxicita se může zvýšit!
- adrenalin v malých dávkách 1 ug/kg!

- arytmie

- lipid mění reakci na adrenalin

Carreiro S: Intravenous Lipid Emulsion Alters the Hemodynamic Response to Epinephrine in a Rat Model. J Med Toxicol. 2013 Feb 15

- lipidy ovlivňují laboratorní parametry, hl. glykemii, Mg

Grunbaum AM: Analytical interferences resulting from intravenous lipid emulsion. Clin Toxicol (Phila) 2012 Nov;50(9):812-7.



Enhanced recovery

- individualizovaná léčba bolesti
+ vyhnutí se opioidům
- **lokální infiltrační analgezie**
- multimodální perorální analgezie



A patient who has undergone fast-track knee arthroplasty 24 hours earlier. The patient is now ready for discharge following completion of the discharge criteria.



Enhanced recovery

- **lokální infiltrační analgezie**
 - **in situ toxicita**
 - neurony
 - myocyty
 - chondrocyty



A patient who has undergone fast-track knee arthroplasty 24 hours earlier. The patient is now ready for discharge following completion of the discharge criteria.

Lokální toxicita - cytotoxicita

- výskyt:
 - nejdříve oční lékařství
 - mechanismus:
 - zásah do homeostázy kalcia
 - vliv na mtb v mitochondriích
 - snížená tvorba ATP
 - tvorba ROS
- } nekróza
apoptóza
- lidokain toxický hl. pro neurony při SA podání
 - bupivakain toxický pro myoblasty

Nouette-Gaulain K: Local anesthetic 'in-situ' toxicity during peripheral nerve blocks: update on mechanisms and prevention. Curr Opin Anesth 2012, 25:589–595

Hojení rány

Fáze hojení:

- hemostáza
 - zánět
 - proliferace
 - granulace
 - tvorba kolagenu
 - epitelizace
 - remodelace
- 6 x 10 potkanů v CA
 - 3 ml FR, 1,25 mg/kg a 2,5 mg/kg levobupiv v 3 ml
 - řez na zádech vč. podkoží, sutura
 - vyšetření po 8, resp. 21 dnech
 - pevnost v tahu tensiometrem, hydroxyprolin, histologie

Zeren S et al.: Effects of Levobupivacaine on Wound Healing.
Anesth Analg 2013;116:495–9

Hojení rány

Table 1. Comparison of Median Wound Tension Strengths (Newtons)

	c		l _{1.25}		l _{2.5}		P
	Median	IQR	Median	IQR	Median	IQR	
8th day (early)	84.62	7.81	78.19	7.81	68.62	1.06	0.0001
21st day (late)	97.50	8.63	163.75	17.63	175.00	12.50	0.0001
P	0.001		0.0001		0.0001		
99% CI	6.2–20		75–100		94–107.5		
(x – y) (W α /2)							

IQR = interquartile range; CI = confidence interval.

- levo snížil pevnost rány 8. den,

+ levo zvýšil pevnost rány 21. den

dávka 1,25 mg/kg lepší, doporučena tam, kde se stehy vyjímají později

Zeren S et al.: Effects of Levobupivacaine on Wound Healing.
Anesth Analg 2013;116:495–9

Prevence toxicity in-situ

- minimální efektivní koncentrace LA
- přiměřené trvání blokády
- uvážit okolnosti zvyšující náchylnost k toxicitě:
 - mitochondriální nemoci
 - hypoxie
 - diabetes
 - statiny
- antioxidanty: NAC, resveratrol, erythropoetin, dex

Nouette-Gaulain K: Local anesthetic 'in-situ' toxicity during peripheral nerve blocks: update on mechanisms and prevention. Curr Opin Anesth 2012, 25:589–595