

Pregledni članak

TOKSIČNOST LOKALNIH ANESTETIKA

Ažman J, Horvat M, Frković V.

Klinika za anesteziologiju i intenzivno liječenje, KBC Rijeka

Simptomi sustavne toksičnosti lokalnih anestetika (LA) posljedica su porasta serumske koncentracije LA. Lokalni anestetik u krv dolazi putem izravne injekcije u arteriju ili venu (nenamjerno tijekom izvođenja bloka) ili postupnom apsorpcijom LA iz tjelesnog prostora gdje je LA apliciran tijekom izvođenja tehnike regionalne anestezije (npr. iz epiduralnog ili perineuralnog prostora). Intravaskularna injekcija LA najčešći je uzrok toksične razine LA u krvi (1,2).

Simptomi toksičnosti lokalnih anestetika obuhvaćaju promjene u funkciji središnjeg živčanog sustava i kardiovaskularnog sustava.

S porastom koncentracije LA u krvi bolesnik može osjećati vrtoglavicu i žaliti se na osjećaj gubitka svijesti - bolesnik se žali na šum u ušima te počinje nerazgovjetno govoriti. Ukoliko se razina LA u krvi dodatno povećava, dolazi do grčeva mišića tijela, gubitka svijesti, konvulzija te naspoljetku kome i respiratornog zastoja (3,4). Ovi simptomi posljedica su neravnoteže između ekscitatornih i inhibitornih puteva unutar središnjeg živčanog sustava, koja je uzrokovana blokadom sustava gama amino-maslačne kiseline (GABA) zbog porasta koncentracije LA u tkivu mozga (5). Lokalni anestetici ne uzrokuju trajno oštećenje središnjeg živčanog sustava te se normalna funkcija mozga vraća s padom koncentracije LA u krvi. Rizik trajnog oštećenja javlja se u slučaju hipoksije koja je uzrokovana gubitkom svijesti/dišnog puta, respiratornim zastojem te povećanom potrošnjom kisika zbog konvulzija. Liječenje uključuje održavanje dišnog puta i primjerenu oksigenaciju. Terapija konvulzija provodi se intravenskom primjenom propofola ili midazolama, gdje propofol ima prednost zbog bržeg nastupa djelovanja (maksimalni učinak nakon 3 minute) (5).

Razvoj simptoma sustavne toksičnosti središnjeg živčanog sustava nije uvijek postupan te se ne mora uvijek javiti svi ili većina simptoma. Ponekad dolazi do momentalnog razvoja kome i respiratornog zatajenja. Tada se najčešće radi o intraarterijskoj primjeni lokalnog anestetika kod izvođenja blokova vrata (npr. interskalenskog bloka).

Simptomatologija sustavne toksičnosti lokalnih anestetika u kardiovaskularnom sustavu uključuje aritmije i srčani zastoj. Mnogi prikazi slučajeva sustavne toksičnosti lokalnih anestetika navode aritmije kao rani znak, tj. simptom kardiotoksičnosti.

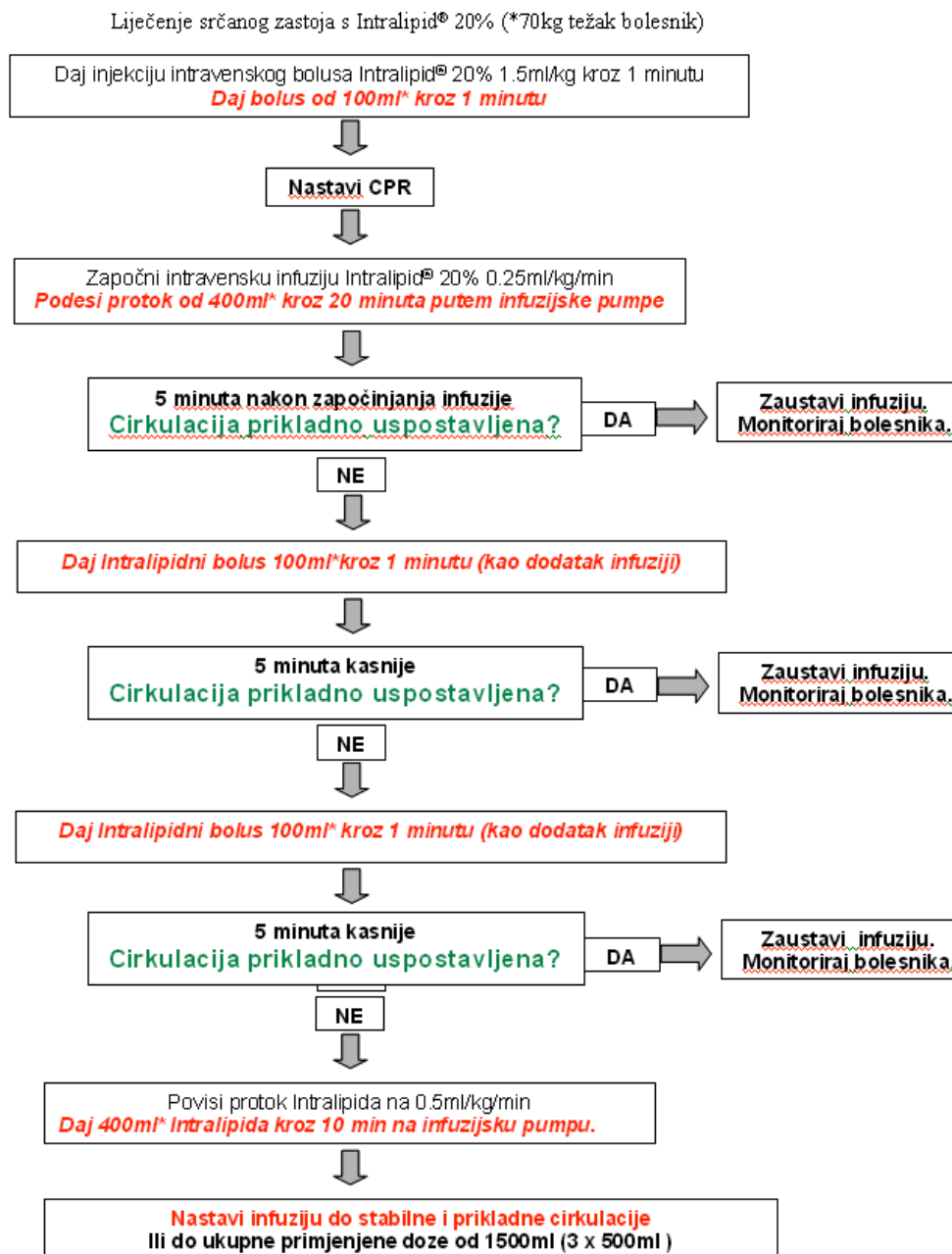
Između lokalnih anestetika postoje razlike u

kardiotoksičnosti. Trenutne spoznaje navode da bupivakain ima osobitu sklonost izazivanju smetnji provodnje u srčanom mišiću i aritmija, u odnosu na druge lokalne anestetike (6). Patogeneza kardiotoksičnosti bupivakaina uključuje blokadu voltažnih Na kanala srca, interferenciju s Ca kanalima te smanjenje sinteze adenozin-tri-fosfata u mitohondrijima kardiomiocita (7). Levobupivakain je manje kardiotoksičan u odnosu na bupivakain, dok je ropivakain značajno sigurniji od levobupivakaina i bupivakaina. Kratkodjelujući lokalni anestetici poput lidokaina manje su kardiotoksični i rijetko izazivaju ozbiljnije simptome (5).

Prema postojećoj literaturi, aritmije srca izazvane povišenom koncentracijom LA mogu se liječiti amiodaronom, no kliničko je iskustvo manjkavo (8). Srčani arest liječi se prema protokolu uznapređovalog održavanja života, uz poseban naglasak na pravilnu oksigenaciju i kvalitetnu masažu srca.

U slučajevima produljene reanimacije srčanog zastoja uzrokovanog lokalnim anestetikom, preporučljivo je intravenski primijeniti infuziju 20% Intralipida, osobito kod bolesnika u kojih je korišten bupivakain (5,9). Brojni prikazi slučajeva potvrđuju uspješnost primjene lipidne infuzije kod srčanih zastoja izazvanih bupivakainom i ropivakainom (10-13). Mehanizam djelovanja lipida nije u potpunosti razjašnjen, ali pretpostavlja se da lipidi imaju mogućnost ekstrakcije bupivakaina iz srčanog mišića u plazmu, čime smanjuju pogubno djelovanje lokalnog anestetika u srcu (9). 20% Intralipid se primjenjuje u početnoj bolus-dozi od 1.5ml/kg, nakon koje slijedi infuzija 0.25 ml/kg/min. Bolus-doza može se primjenjivati 2-3 puta u slučajevima perzistentne asistolije (14). Lipidna infuzija primjenjuje se zajedno s mjerama uznapređovalog održavanja života, s posebnim naglaskom na kontinuiranu i kvalitetnu vanjsku masažu srca.

Na našoj klinici od 2009. godine postoji protokol za primjenu infuzije Intralipida, koji se nalazi u setu za liječenje stanja uzrokovanih toksičnošću lokalnih anestetika (Slika 1). Set je smješten u sobi za oporavak te uz protokol sadrži i vrećice s Intralipid infuzijama. Više informacija o lipidnim infuzijama u svrhu liječenja toksičnosti LA moguće je pronaći na mrežnoj stranici www.lipidrescue.org.



Slika 1. Protokol za primjenu infuzije 20% Intralipida u slučaju srčanog zastoja. Protokol je dobiven ljubaznošću dr. Barryja Nicholls, Taunton and Somerset NHS Foundation Trust Hospital.

Tijekom izvođenja tehnika regionalne anestezije postoje dva kritična trenutka kada se mogu očekivati komplikacije vezane za porast koncentracije lokalnog anestetika u plazmi bolesnika.

Prvi kritični trenutak

Posebnu pozornost treba posvetiti prilikom davanja samog bloka. Naime, tada postoji mogućnost intravaskularnog injiciranja lokalnog anestetika, što će dovesti do brzog razvoja simptoma sistavne toksičnosti LA uključujući i kardiorespiratorni zastoj. Tijekom

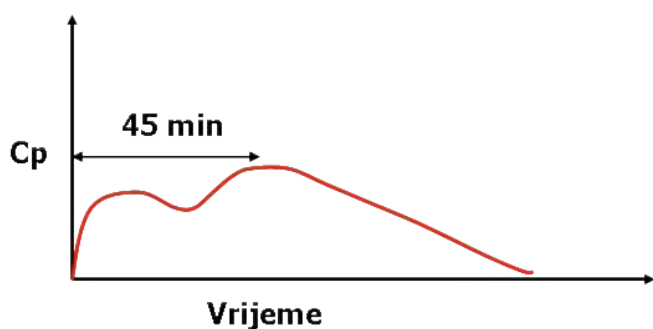
davanja bloka treba slijediti nekoliko preporuka u svrhu izbjegavanja neželjenih događaja. Bolesnik mora biti monitoriran (rani simptom kardiotoksičnosti jesu aritmije, najčešće tahikardija) te je poželjna administracija kisika putem maske za lice. Poželjno je koristiti najmanju moguću efektivnu dozu te koristiti manje toksične anestetike, poput ropivakaina i levobupivakaina. Maksimalne, netoksične doze lokalnog anestetika određene su uputama proizvođača LA. Na našoj klinici primjenjujemo maksimalno 2 mg/kg bupivakaina/levobupivakaina, odnosno 6 mg/kg lidokaina.

Nakon što se elektrostimulatorom ili ultrazvukom odredi mjesto injiciranja anestetika, lokalni anestetik treba administrirati u manjim alikvotima, od 2 do 3 ml, te nakon davanja svakog alikvota ponavljati aspiraciju u svrhu detekcije intravaskularnog položaja vrha igle. Aspiracija je dobra metoda prevencije intravaskularne aplikacije LA, ali postoji oko 2% lažno negativnih aspiracija.

U svrhu otkrivanja intravaskularnog položaja igle/katetera, u otopinu lokalnog anestetika može se dodati adrenalin. Ukoliko se otopina injicira intravaskularno, doći će do porasta krvnog tlaka i frekvencije pulsa bolesnika. Ovaj će učinak izostati kod bolesnika koji uzimaju beta-blokere, bolesnika starije dobi te trudnica u aktivnoj fazi poroda (15).

Drugi kritični trenutak

Drugi kritični trenutak zapravo je period koji započinje od trenutka davanja bloka do trenutka postizanja maksimalne koncentracije lokalnog anestetika u krvi bolesnika. Nakon što primijenite određenu dozu LA u svrhu izvođenja bloka perifernog živca (npr. primijenili ste 30 ml LA za aksilarni blok s elektrostimulatorom), lokalni anestetik difundira intravaskularno te njegova koncentracija u krvi raste prema obrascu krivulje na slici 2.



Slika 2. Obrazac promjene koncentracije lokalnog anestetika u plazmi nakon davanja bloka (isključena mogućnost intravaskularne aplikacije).

Cp – koncentracija lokalnog anestetika u plazmi

Maksimalna koncentracija lokalnog anestetika u krvi bolesnika postiže se 45 minuta nakon davanja bloka, što obilježava tzv. drugi kritični trenutak. Ukoliko je ta maksimalna koncentracija u suptoksičnim razmjerima, neće doći do razvoja simptoma i komplikacija vezanih za toksične učinke lokalnih anestetika. Nakon postizanja maksimalne koncentracije LA u krvi, klirens lokalnog anestetika brži je od njegove plazmatske apsorpcije iz tjelesnog prostora gdje je apliciran. Koncentracija lokalnog anestetika u krvi opada te se ne očekuju dodatne komplikacije.

Bolesnici koji boluju od zatajivanja jetre imaju smanjeni klirens lokalnih anestetika pa uobičajne

suptoksične doze kod njih mogu izazvati simptome toksičnosti lokalnih anestetika (5).

Prisutnost lokalnog anestetika u krvi rezultat je tkivne apsorpcije LA iz područja gdje je apliciran. Istraživanja su pokazala kako neki prostori u tijelu imaju veću, odnosno bržu mogućnost apsorpcije lokalnog anestetika u odnosu na druge (14) (Slika 3.).



Slika 3. Poredak tjelesnih prostora prema mogućnosti brzine apsorpcije lokalnog anestetika. Spinalni prostor ima najmanju mogućnost apsorpcije, dok interpleuralni prostor ima najveću.

Dakle, prisutnost lokalnog anestetika u krvi bolesnika je normalna i javlja se kod svakog pravilno izvedenog bloka. Koristeći mjere zaštite od intravaskularne aplikacije anestetika te primjenu suptoksičnih doza, izbjegavamo značajan porast koncentracije LA u krvi, a time i komplikacije vezane za toksičnost lokalnih anestetika.

Korištenje tehnika regionalne anestezije u svakodnevnoj anesteziološkoj praksi omogućuje kvalitetnije liječenje bolesnika i zadovoljstvo praktičara. Poznavanje patogeneze, simptomatologije i terapije toksičnosti lokalnih anestetika anesteziologu pruža sigurnost u radu, a bolesniku sigurno liječenje.

Literatura

1. Knudsen K, Beckman Suurküla M, Blomberg S, Sjövall J, Edvardsson N. Central nervous and cardiovascular effects of i.v. infusions of ropivacaine, bupivacaine and placebo in volunteers. *Br J Anaesth.* 1997 May;78(5):507-14.
2. Scott DB, Lee A, Fagan D, Bowler GM, Bloomfield P, Lundh R. Acute toxicity of ropivacaine compared with that of bupivacaine. *Anesth Analg.* 1989 Nov;69(5):563-9.
3. Klein SM, Benveniste H. Anxiety, vocalization, and agitation following peripheral nerve block with ropivacaine. *Reg Anesth Pain Med.* 1999 Mar-Apr;24(2):175-8.
4. Müller M, Litz RJ, Hüler M, Albrecht DM. Grand mal convulsion and plasma concentrations after intravascular injection of ropivacaine for axillary brachial plexus blockade. *Br J Anaesth.* 2001 Nov;87(5):784-7.
5. Borgeat A. Toxicity of local anesthetics. *Proceedings of 1st Slovenian congress of regional anesthesia.* Ljubljana 2010.
6. Butterworth JF 4th. Models and mechanisms of local anesthetic cardiac toxicity: a review. *Reg Anesth Pain Med.* 2010 Mar-Apr;35(2):167-76.
7. Sztark F, Malgat M, Dabadie P, Mazat JP. Comparison of the effects of

- bupivacaine and ropivacaine on heart cell mitochondrial bioenergetics. *Anesthesiology*. 1998 May;88(5):1340-9.
8. Weinberg GL. Current concepts in resuscitation of patients with local anesthetic cardiac toxicity. *Reg Anesth Pain Med*. 2002 Nov-Dec;27(6):568-75.
9. Drasner K. Local anesthetic systemic toxicity: a historical perspective. *Reg Anesth Pain Med*. 2010 Mar-Apr;35(2):162-6.
10. Litz RJ, Roessel T, Heller AR, Stehr SN. Reversal of central nervous system and cardiac toxicity following local anesthetic intoxication by lipid emulsion injection. *Anesth Analg*. 2008;106:1575-1577.
11. Warren JA, Thoma RB, Georgescu A, Shah SJ. Intravenous lipid infusion in the successful resuscitation of local anesthetic-induced cardiovascular collapse after supraclavicular brachial plexus block. *Anesth Analg*. 2008;106:1578-1580.
12. Ludot H, Tharin J-Y, Belouadah M, Mazoit J-X, Malinovsky J-M. Successful resuscitation after ropivacaine-induced ventricular arrhythmia following posterior lumbar plexus block in a child. *Anesth Analg*. 2008;106:1572-1574.
13. Smith HM, Jacob AK, Segura LG, Dilger JA, Torsher LC. Simulation education in anesthesia training: a case report of successful resuscitation of bupivacaine-induced cardiac arrest linked to recent simulation training. *Anesth Analg*. 2008;106:1581-1584.
14. Krcevski-Skvarc N. Toxicity of local anesthetics. 6th ESRA Workshop lecture book, *Anatomy for Regional Anesthesia*. Ljubljana 2008.
- Mulroy MF, Hejtmanek MR. Prevention of local anesthetic systemic toxicity. *Reg Anesth Pain Med*. 2010 Mar-Apr;35(2):177-80.