



väitös

Juho Heinonen

LT, erikoistuva lääkäri
Anestesia ja tehohoito, Päijät-Hämeen
keskussairaala
juho.heinonen[a]helsinki.fi

PAIKALLISPUUDUTTEIDEN JA TRISYKLISTEN MASENNUSLÄÄKKEIDEN AIHEUTTAMIEN MYRKYTYSTEN HOITO LASKIMOON ANNETTAVALLA RASVAEMULSIONILLA

Juho Heinonen

19.3.2016, Helsingin yliopisto

Vastaväittäjä

Dosentti Kai Knudsen, Göteborgin yliopisto, Ruotsi

Esitarkastajat

Professori Riku Aantaa, Turun yliopisto
Professori emeritus Pauli Ylitalo, Tampereen yliopisto

Väitöskirja ja osatyöt

Intravenous Lipid Emulsion for Treatment of Local Anaesthetic and Tricyclic Antidepressant Toxicity.
<http://urn.fi/URN:IS:BN:978-951-51-1915-5>

- I. Heinonen JA, Litonius E, Pitkänen M, Rosenberg PH. Incidence of severe local anaesthetic toxicity and adoption of lipid rescue in Finnish anaesthesia departments in 2011-2013. *Acta Anaesthesiol Scand* 2015;59: 1032–7.
- II. Heinonen JA, Litonius E, Salmi T, Haasio J, Tarkkila P, Backman JT, Rosenberg PH. Intravenous lipid emulsion given to volunteers does not affect symptoms of lidocaine brain toxicity. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2015;116: 378–83.
- III. Heinonen JA, Skrifvars MB, Haasio J, Rosenberg PH, Backman JT, Litonius E. Intravenous lipid emulsion for levobupivacaine intoxication in acidotic and hypoxaemic pigs. *Anaesth Intensive Care* 2016;44:270–7.
- IV. Heinonen JA, Litonius E, Backman JT, Neuvonen PJ, Rosenberg, PH. Intravenous lipid emulsion entraps amitriptyline into plasma and can lower its brain concentration - an experimental intoxication study in pigs. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2013;113:193–200.
- V. Heinonen JA, Schramko AA, Skrifvars MB, Litonius E, Backman JT, Mervaala E, Rosenberg PH. The effects of intravenous lipid emulsion on hemodynamic recovery and myocardial cell mitochondrial function after bupivacaine toxicity in anesthetized pigs. *Hum Exp Toxicol* 2016. doi: 10.1177/0960327116650010

Lääkemyrkytykset ovat maailmanlaajuinen ongelma: yksistään Suomessa ne aiheuttavat satoja kuolemantapauksia vuosittain.

► Yksi tyypillisimmistä kuolemaan johtaneista syistä on amitriptyliinin, vanhan trisyklisen masennuslääkkeen, yliannostus. Toisaalta anestesiologien paljon käyttäminen paikallispuudutteen aiheuttama puudutemyrkytys on ehkä niiden pelätyn ja potentiaalisesti hengenvaarallinen haittavaikutus. Puudutemyrkytys johtuu tyypillisesti lääkkeen suonensisäisestä ruiskutuksesta tai harvemmin nopeasta imeytymisestä verenkiertoon. Trisyklisille masennuslääkkeille tai paikallispuudutteille ei ole olemassa spesifistä vasta-ainetta, joten niiden aiheuttamien myrkytysten hoito on ollut oireenmukaista.

Noin kymmenen viimeksi kuluneen vuoden aikana laskimoon annettavaa rasvaemulsiota on ehdotettu molempien lääkeyrkytysten hoidoksi, sillä kyseiset aineet ovat varsin rasvaliukoisia. Alun perin

vaikutusmekanismiksi ajateltiinkin ”rasvakaivoa” (engl. ”lipid sink”), joka sitoo rasvaliukoisia lääkemolekyylejä verenkiertoon ja siten estää niiden vaikutuksen kohde-elimissä. Useimpien lääkkeiden sitoutuminen rasvaemulsioon on kuitenkin niin vähäistä, ettei ”rasvakaivo” voi selittää joissain tapauselostuksissa ja tutkimuksissa raportoituja rasvaemulsion positiivisia vaikutuksia (2). Nykyisin rasvaemulsiota suositellaan puudutemyrkytyksen hoidoksi (1,5 ml/kg minuutissa ja sen jälkeen 0,25 ml/kg/min infuusio) esimerkiksi Isossa-Britanniassa ja Yhdysvalloissa (3,4), vaikkei sen tehosta tai vaikutusmekanismeista ole varmuutta (5,6). Suomessa vastaavaa kansallista suositusta ei ole olemassa.

Tämän väitöskirjatyön tavoitteena oli selvittää puudutemyrkytysten yleisyys, rasvaemulsioiden käyttö niiden hoidossa Suomen



Vasemmalta opponentti Kai Knudsen, kustos Janne Backman ja väittelijä Juho Heinonen

anestesiaosastoilla sekä rasvaemulsiohoidon tehon ja vaikutusmekanismien tarkastelu sekä puudute- että amitriptyliinimyrkytyksen hoidossa.

Aineisto ja menetelmät

Ensimmäisessä osatyössä selvitettiin puudutemyrkytysten ja rasvaemulsiohoidon yleisyys Suomen anestesiaosastoilla vuosina 2011–2013 lähettämällä sähköinen kysely julkisissa sairaaloissa ja sairaala Ortonissa toimiville anestesia-ylilääkäreille.

Kahdessa osatyössä selvitettiin rasvaemulsiohoidon tehoa (hoitosuosituksen mukainen annos paitsi Osatyössä V) verrattuna Ringerin liuokseen sekä puudute- että amitriptyliinimyrkytyksissä. Rasvaemulsiohoidon tehoa lidokaiiniin (1 mg/kg i.v.) aiheuttamiin EEG-muutoksiin ja subjektiivisiin keskushermosto-oireisiin tutkittiin terveillä vapaaehtoisilla koehenkilöillä (Osatyö II).

Puudutemyrkytykset ovat harvinaisia Suomessa.

Osatyössä III–V rasvaemulsiohoidon tehoa tutkittiin nukutetuilla porsailta. Osatyössä III koe-eläimille aiheutettiin levobupivakaiinimyrkytyksen (3 mg/kg i.v.) lisäksi maitohappoasidoosi ja hypoksemia vakavien kouristuksien jäljittelemiseksi. Osatyössä IV selvitettiin rasvaemulsiohoidon vaikutusta amitriptyliiniin (10 mg/kg i.v.) jakaantumiseen aivoihin ja sydämeen. Osatyössä V tarkasteltiin hoitosuosituksia suuremman rasvaemulsioannoksen (4 ml/kg) vaikutusta sydämen pumppaustoimintaan ja sydänlihaksen mitokondrioiden soluhengitykseen bupivakaiinimyrkytyksessä (2 mg/kg/min, kunnes keskiverenpaine laski 40%). Kaikissa näissä koe-eläintutkimuksissa (III–V) selvitettiin myös rasvaemulsiohoidon kykyä sitoa lääkkeitä itseensä verenkierron.

>>

Tulokset

Kyselyyn (Osatyö I) saatiin vastaus kaikilta kyselyn kohderyhmään kuuluneilta ylilääkäreiltä. Vuosina 2001–2013 anestesiaosastoilla tehtiin yhteensä n. 211 000 puudutusta (pois lukien spinaalipuudutukset). Puudutemyrkytykset ovat harvinaisia Suomessa: vain 0,7 tapausta 10.000 paikallispuudutusta kohden. Myrkytysten yleisyys oli suurempi keskus- ja aluesairaaloissa kuin yliopistosairaaloissa (suhteellinen riski 3,3; 95 % luottamusväli 1,0–10,3). Puudutteen sydäntoksisuus oli erittäin harvinaista (1 tapaus 200.000 puudutusta kohden). Rasvaemulsio oli otettu osaksi puudutemyrkytysten hoitoa vajaassa puolessa (47 %) Suomen anestesiaosastoista.

Rasvaemulsiolla ei ollut vaikutusta vapaaehtoisilla koehenkilöillä lidokaiiniin aiheuttamiin EEG-muutoksiin tai subjektiivisiin oireisiin (Osatyö II). Lidokaiini ei myöskään ollut sitoutunut rasvaemulsioon, vaikkakin sen jakaantumistilavuus hieman kasvoi (rasvaemulsion aikana kokonaispitoisuuden käyränalainen pinta-ala [AUC] 23 % pienempi kuin Ringerin aikana, $P=0,04$).

Porsasmallissa rasvaemulsiolla ei ollut vaikutusta EKG:n tai verenkierron toipumiseen asidoosin eikä hypoksemian pahentamassa levobupivakaiinimyrkytyksessä (Osatyö III). Levobupivakaiini ei myöskään sitoutunut rasvaemulsioon.

Kun rasvaemulsiota annettiin hoidoksi amitriptyliinimyrkytykseen, osa amitriptyliinistä sitoutui siihen ja aivojen amitriptyliinipitoisuus laski 25 % ($P=0,04$). Sydämen amitriptyliinipitoisuuteen rasvaemulsiolla ei ollut vaikutusta (Osatyö IV).

Hoitosuosituksia suuremman rasvaemulsioannoksen antaminen tehosti toipumista bupivakaiinin aiheuttamasta verenkierron lamasta sen

ääreisverenkiertoa supistavan vaikutuksen avulla (Osatyö V). Sydämen minuuttitilavuuden indeksiin tai ejektiofraktioon rasvaemulsiolla ei ollut vaikutusta. Sydämen mitokondrioiden soluhengitys tehostui rasvaemulsion annon myötä ja bupivakaiini sitoutui osittain rasvaemulsioon verenkierrossa (rasvaan sitoutumattoman pitoisuuden AUC 8 % pienempi kuin kokonaispitoisuuden AUC, $P<0,0001$).

Hoitosuosituksia suuremman rasvaemulsioannoksen antaminen tehosti toipumista bupivakaiinin aiheuttamasta verenkierron lamasta.

Johtopäätökset

Tämä väitöskirjatyö oli ensimmäinen suomalainen tutkimus, jossa osoitettiin puudutemyrkytyksen olevan harvinainen komplikaatio: alle 1 tapaus 10.000 puudutusta kohden. Sydäntoksisuus on vieläkin harvinaisempaa.

Koe-eläinmallissa rasvaemulsiota antamalla voidaan alentaa aivojen amitriptyliinipitoisuutta, mutta sillä ei ole vaikutusta hoitosuosituksen mukaisena annoksena lidokaiinin aiheuttamiin keskushermosto-oireisiin vapaaehtoisilla koehenkilöillä

tai porsaiden toipumiseen levobupivakaiinimyrkytyksestä. Toisaalta käyttämällä selkeästi suosituksia suurempaa rasvaemulsioannosta voidaan porsasmallissa tehostaa bupivakaiinimyrkytyksestä toipumista. Vaikutusmekanismina on rasvaemulsion aiheuttama verenkierron supistuminen.

Yhteenvedona voidaan todeta, ettei rasvaemulsion käyttö hoitosuosituksen mukaisena annoksena lääkemyrkytysten hoidossa vaikuta tehokkaalta. Suuremman rasvaemulsioannoksen turvallisuudesta ihmisillä ei kuitenkaan ole tietoa. ■

Viitteet

1. Ojanperä I, Kriikku P, Vuori E. Myrkytyskuolemat ovat vähentyneet, lääkkeiden päihdekäyttö lisääntyy. Suom Lääkäril 2015; 70: 3283–9.
2. Litonius ES. Treatment of acute intoxication with intravenous lipid emulsion - animal and human studies. Helsingin yliopisto, 2012.
3. AAGBI Safety Guideline: Management of Severe Local Anaesthetic Toxicity. AAGBI 2010. www.aagbi.org/sites/default/files/la_toxicity_2010_0.pdf
4. Neal JM, Mulroy MF, Weinberg GL, American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine. American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine checklist for managing local anesthetic systemic toxicity: 2012 version. Reg Anesth Pain Med 2012; 37: 16–8.
5. Harvey MG, Cave G. Lipid rescue: does the sink hold water? And other controversies. Br J Anaesth 2014; 112: 622–5.
6. Picard J, Meek T. Lipid emulsion for intoxication by local anaesthetic: sunken sink? Anaesthesia 2016. doi:10.1111/anae.13395