



väitös

Erik Litonius

LT, erikoistuva lääkäri
Hyks, ATEK
erik.litonius[a]hus.fi

VAKAVIEN MYRKYTYSTEN HOITO SUONENSISÄISELLÄ RASVAEMULSIOLLA

Erik Litonius

Helsingin yliopisto 31.8.2012

Vastaväittäjä

Professori Dag Jacobsen, Osloon yliopisto, Norja

Esitarkastajat

Professori Hannu Kokki, Itä-Suomen yliopisto
Professori Kalle Hoppu, Helsingin yliopisto

► Myrkytys on yleinen kuolinsyy, varsinkin nuorilla aikuisilla (1). Itsemurhatapauksissa kuolemaan johtaneen myrkytyksen aiheuttaja on monesti yksi potilaan omista lääkkeistä (2). Yhdeksän kymmenestä myrkytyskuolemasta tapahtuu sairaalan ulkopuolella, ja näistä kuolemista 82% todetaan kentällä ennen hoitoyritysten aloittamista (3). Kunnan potilas selviää sairaalaan asti, jopa vakavimmatkin myrkytykset pystytään useimmiten hoitamaan, ja 90% sairaalaan selvinneistä potilaista kotiutetaankin 24 tunnin sisällä, ja vain 3,5% potilaista tarvitsevat tehohoitoa (4).

Iatrogeeninen paikallispuudute-myrkytys on yksi regionaalianestesian pelätymmistä komplikaatioista. Eri puudutustekniikoista epiduraalipuudutus aiheuttaa eniten myrkytyksiä (33% raportoiduista tapauksista), mutta myös aksillaari- (17%) ja interskaleenipuudutuksiin (13%) liittyy myrkytysriski (5).

Noin 50 vuotta sitten ehdotettiin ensimmäisen kerran kirjallisuudessa ajatus, että rasvaemulsio suonensisäisesti annettuna voisi vaikuttaa verenkierrossa olevan lääkeaineen

farmakokinetiikkaan. Tuolloin osoitettiin, että tiopentaalilla nukutetut rotat heräsivät nopeammin saatuaan rasvaemulsioinfuusion kuin saatuaan vastaavan volyymin rasvatonta liuosta (6). Liki yhtä varhain tutkittiin myös rasvaemulsion vaikutusta klooripromatsiiniin kaneissa (7) ja fenytoiiniin rotissa (8). Vaikka rasvaemulsio osoittautui vaikuttavan jonkin verran aineiden farmakokinetiikkaan näissä

aikaisissa töissä, tämä ei kuitenkaan sytyttänyt laajempaa kiinnostusta aiheeseen.

Vasta 1998 innostuttiin aiheesta, kun huomattiin vastoin olettamuksia, että iso annos 20% parenteraaliseen ravitsemukseen tarkoitettua rasvaemulsiota (Intralipid® 20%) näytti suojaavan rottia bupivakaiinimyrkytykseltä (9). Kesti muutaman vuoden ennen kun rasvaemulsiota annettiin

Väitöskirja ja osatyöt

Erik Litonius: Treatment of acute intoxication with intravenous lipid emulsion – animal and human studies. <http://urn.fi/URN:ISBN:978-952-10-8168-2>

1. Niiya T, Litonius E, Petäjä L, Neuvonen PJ, Rosenberg PH. Intravenous lipid emulsion sequesters amiodarone in plasma and eliminates its hypotensive action in pigs. *Ann Emerg Med* 2010; 56: 402–8.
2. Litonius E, Niiya T, Neuvonen PJ, Rosenberg PH. Intravenous lipid emulsion only minimally influences bupivacaine and mepivacaine distribution in plasma and does not enhance recovery from intoxication in pigs. *Anesth Analg* 2012; 114: 901–6.
3. Litonius E, Niiya T, Neuvonen PJ, Rosenberg PH. No antidotal effect of intravenous lipid emulsion in experimental amitriptyline intoxication despite significant entrapment of amitriptyline. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2012; 110: 378–83.
4. Litonius E, Tarkkila P, Neuvonen PJ, Rosenberg PH. Effect of intravenous lipid emulsion on bupivacaine plasma concentration in humans. *Anaesthesia* 2012; 67: 600–5.
5. Litonius E, Lokajova J, Johannes G, Neuvonen PJ, Holopainen JM, Rosenberg PH, ym. In vitro and in vivo entrapment of bupivacaine by lipid dispersions. *J Chromatogr A* 2012; 1254: 125–31.

Eri puudutustekniikoista epiduraalipuudutus aiheuttaa eniten myrkytyksiä, mutta myös aksillaari- ja interskaleenipuudutuksiin liittyy myrkytysriski.



Vasemmalta
opponentti
Dag Jacobsen,
väittelijä Erik
Litonius, kustos
Janne Backman.

ensimmäisen kerran dokumentoidusti bupivakaiinimyrkytyksen saaneelle potilaalle (10). Kun tapausselostuksissa raportoitiin "ihme-parantumisia" ilman mainittavia häirtävaikutuksia, ei kestänyt kauan ennen kun ensimmäiset erikoisalayhdistykset jo julkaisivat omat hoitosuosituksensa puudutemyrkytyksen rasvaemulsiohoidosta (11,12), vaikka edes kokeellinen näyttö hoidon toimivuudesta oli hyvin niukkaa. Lisäksi huomattavaa tässä asiassa on, että edelleenkaan ei ole julkaistu yhtään tutkimusta, jossa olisi osoitettu että infusoitava massiivinen rasvaemulsioannos olisi turvallinen ihmisillä.

Nykyisten hoitosuosistusten mukaan rasvaemulsion annos on Intralipid® 20% 1,5 ml/kg nopeana boluksena, jatkettuna infuusionopeudella 0,25 ml/kg/min 30 minuutin ajan. Tämä ylittää valmistajan julkaisemia suosituksia moninkertaisesti.

Rasvaemulsiohoidon vaikutusmekanismista on esitetty monta teoriaa, josta todennäköisimpänä pidetään emulsion toimimista eräänlaisena "rasva-kaivona" joka sitoo rasvaliukoisia molekyylejä itseensä verenkierrassa (13). Teorian mukaan

mitä rasvaliukoisempi myrky olisi kyseessä, sitä paremmin hoidon pitäisi toimia.

Lääkeaineiden rasvaliukoisuus ilmaistaan tavallisesti hydrofobisiteetin logP-arvona; mitä suurempi logP, sitä rasvaliukoisempi aine on kyseessä. Koska kyseessä on logaritminen asteikko, tarkoittaa yhden yksikön ero logP:ssä kymmenkertaista eroa rasvaliukoisuudessa. Koeputkessa tämä rasvaan sitoutuminen tapahtuu, mutta aiheesta ei ollut systemaattista kliinistä tai koe-eläintutkimusta ennen omaa väitöskirjaprojektiani.

Väitöskirjassa tarkasteltiin viidessä osatyössä missä määrin suonensisäisesti annettu suuriannoksinen rasvaemulsio sitoo rasvaliukoisia lääkkeitä, sekä arvioitiin mahdollisen sitomisen vaikutusta koe-eläimen toipumiseen vakavasta myrkytyksestä.

Aineisto ja menetelmät

Osatyössä I tarkasteltiin rasvaemulsion vaikutusta amiodaronimyrkytykseen. Kaksikymmentä nukutettua porsasta myrkytettiin amiodaroni-infusiolla (Cordarone®

20 mg/kg 20 minuutissa). Juuri ennen amiodaroni-infuusion aloitusta annettiin puolelle porsaista 1,5 ml/kg 20% rasvaemulsiota (ClinOleic®), lopuille annettiin vastaava määrä Ringeriä. Boluksen jälkeen jatkettiin samaa nestettä 30 minuutin ajan. Amiodaronin hydrofobisiteetin logP on 7,9.

Osatyössä II tarkasteltiin rasvaemulsion vaikutusta puudutemyrkytykseen, verraten samalla kahta rasvaliukoisuudeltaan eriväätä puudutetta. Kaksikymmentä nukutettua porsasta myrkytettiin bupivakaiini-infusiolla (Bicain®) kunnes keskiverenpaine (MAP) oli pudonnut puoleen lähtöarvostaan. Tässä kohtaa aloitettiin hoito rasvaemulsiolla/Ringerillä yllä kuvatun mukaan randomoidusti. Toiselle 20 porsaan ryhmälle aiheutettiin vastaava mepivakaiinimyrkytys (Scandicain®) jota hoidettiin randomoidusti vastaavalla tavalla kuin edellä mainittu bupivakaiinimyrkytys. Bupivakaiinin hydrofobisiteetin logP on 3,6, ja mepivakaiinin logP 2,2.

Osatyössä III tarkasteltiin rasvaemulsion vaikutusta amitriptyliinimyrkytykseen. Kaksikymmentä

>>

nukutettua porsasta myrkytettiin amitriptyyliini-infuusiolla (15 mg/kg 15 minuutin aikana). Randomointi ja myrkytyksen hoito tehtiin kuin osatyö II:ssa. Amitriptyliinin hydrofobisiteetin logP on 4,9.

Osatyössä IV mitattiin kahdeksalla terveillä vapaaehtoisilla koehenkilöillä rasvaemulsiohoidon vaikutusta vaarattoman bupivakaiiniannoksen (0,5 mg/kg infusoituna 20 minuutin aikana) farmakokinetiikkaan.

Osatyössä V verrattiin kokeellisen, tarkoitusta varten *in vitro* optimoidun POPC/POPG-rasvaemulsion, ja kaupallisen Intralipid®-rasvaemulsion kykyä sitoa bupivakaiinia porsaan verenkierrossa. Porsasmalli oli sama kuin osatyössä II, porsaiden määrä 20, mutta verrattavat hoidot kokeellinen rasvasuspensio ja kaupallinen Intralipid®.

Tulokset

Osatyö I. Amiodaronin plasmapiitoisuuden mediaani amiodaroni-infuusion loppuessa oli huomattavasti korkeampi rasvaemulsiota saaneissa porsaissa kuin Ringeriä saaneissa porsaissa (97 mg/l vs. 22 mg/l), osoittaen että rasvaemulsio sitoi merkitsevän määrän amiodaronia itseensä. Tämä heijastui myös hemodynaamiikkaan; Ringeriä saaneet porsaat kehittivät selvän hypotension amiodaroni-infuusion loppua kohti, vastaavaa ei tapahtunut rasvaa saaneille porsaille.

Osatyö II. Rasvaemulsio ei sitonut bupivakaiinia eikä mepivakaiinia merkitsevissä määrin. Rasvaemulsion ja Ringerin välillä ei myöskään ollut merkitseviä eroja porsaiden hemodynaamiikan toipumisessa vakavasta puudutemyrkytyksestä.

Osatyö III. Rasvaemulsioinfuusion lopussa plasman kokonaisamitriptyliinipitoisuus oli 90% korkeampi kuin Ringer-infuusion lopussa. Samalla vapaa amitriptyliinipitoisuus oli merkitsevästi pienempi rasvaryhmässä (1,1% vs. 3,0%), osoittaen että rasvaemulsio sitoi amitriptyliiniä itseensä. Tällä ei kuitenkaan ollut suotuisaa vaikutusta porsaiden selviytymiseen vakavasta



Lektio.

amitriptyliinimyrkytyksestä, sillä rasvaryhmässä viisi porsasta menehtyi, ja Ringerryhmässä kaksi porsasta menehtyi.

Osatyö IV. Rasvaemulsioinfuusio lyhensi bupivakaiinin jakaantumisvaiheen plasmapiitoisuuden puoliintumisaikaa 45 minuutista 25 minuuttiin verrattuna Ringerinfuusioon. Tällä ei kuitenkaan ollut merkitsevää vaikutusta bupivakaiinin vapaaseen pitoisuuteen.

Osatyö V. Ensimmäinen koesarja jouduttiin keskeyttämään, koska huomattiin POPC/POPG-emulsion olevan alkuperäisellä valmistustavalla valmistettuna huomattavan toksinen. Kun valmistustapaa muutettiin saatiin toksisuus hävytettyä. Uudella valmistustavalla valmistettu POPC/POPG-emulsio ei kuitenkaan sitonut bupivakaiinia yhtään paremmin kuin kaupallinen Intralipid®, eikä eroja hemodynaamisessa toipumisessa bupivakaiinimyrkytyksestä havaittu.

Johtopäätökset

Kokeilluista rasvaliukoisista aineista vain erittäin lipofiilinen amiodaroni onnistuttiin sitomaan rasvaemulsiolla siinä määrin, että tällä oli merkitystä myrkytyksen hemodynaamisiin vaikutuksiin. Yllättävästi rasvaemulsio ei näyttänyt

sitovan paikallisuudutteita, edes rasvaliukoisinta käytössä olevaa, merkitsevissä määrin, vaikka rasvaemulsiohoitoa alunperin suositeltiin juuri paikallisuudutemyrkytyksen hoitoon. Myöskään kokeellinen POPC/POPG-emulsio ei osoittanut tavallista ravitsemusrasvaa paremmaksi bupivakaiinin sitojaksi *in vivo*, vaikka se oli *in vitro* kehitetty varta vasten tätä tarkoitusta varten. Rasvaemulsio näytti lisäksi lisäävän kuolleisuutta amitriptyliinimyrkytyksen yhteydessä, mahdollisesti estämällä amitriptyliinin jakaantumista inertteihin kudoksiin, esimerkiksi rasvakudokseen. Terveillä vapaaehtoisilla koehenkilöillä havaittiin että rasvaemulsio kiihdytti bupivakaiinin jakaantumista sen sijaan että se olisi sitonut aineen verenkiertoon kuten oletettiin.

Yhteenvetona voidaan todeta, että rasvaemulsion mahdollisesta vaikutuksesta rasvaliukoisten aineiden farmakokinetiikkaan saatiin varsin ristiriitaisia tuloksia. Vaikutuksia farmakodynaamiikkaan nähtiin vain amiodaronin tapauksessa yhtäaikaisella infuusiolla. Näin ollen rasvaemulsion hyödyllisyys rasvaliukoisten aineiden aiheuttaman myrkytyksen hoidossa vaikuttaa kyseenalaiselta. ■

Viitteet

1. Hepp U, Stulz N, Unger-Köppel J, Ajdacic-Gross V. Methods of suicide used by children and adolescents. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2011; 21: 67–73.
2. Vuori E, Ojanperä I, Nokua J, Ojansivu RL. Oikeuskemiallisesti todetut myrkytyskuolemät vuosina 2000 ja 2001. *Suom Lääkäril*. 2003; 58: 3403–7.
3. Bjornaas MA, Teige B, Hovda KE, ym. Fatal poisonings in Oslo: a one-year observational study. *BMC Emerg Med* 2010; 10: 13–23.
4. Lapatto-Reiniluoto O, Kivistö KT, Pohjola-Sintonen S, ym. A prospective study of acute poisonings in Finnish hospital patients. *Hum Exp Toxicol* 1998; 17: 307–11.
5. Di Gregorio G, Neal JM, Rosenquist RW, Weinberg GL. Clinical presentation of local anesthetic systemic toxicity: a review of published cases, 1979 to 2009. *Reg Anesth Pain Med* 2010; 35: 181–7.
6. Russell RL, Westfall BA. Alleviation of barbiturate depression. *Anesth Analg* 1962; 41: 582–5.
7. Krieglstein J, Meffert A, Niemeyer D. Influence of emulsified fat on chlorpromazine availability in rabbit blood. *Experientia* 1974; 30: 924–6.
8. Straathof DJ, Driessen O, Meijer JW, ym. Influence of Intralipid infusion on the elimination of phenytoin. *Arch Int Pharmacodyn Ther* 1984; 267: 180–6.
9. Weinberg GL, VadeBoncouer T, Ramaraju GA, ym. Pretreatment or resuscitation with a lipid infusion shifts the dose-response to bupivacaine-induced asystole in rats. *Anesthesiology* 1998; 88: 1071–5.
10. Rosenblatt MA, Abel M, Fischer GW, ym. Successful use of a 20% lipid emulsion to resuscitate a patient after a presumed bupivacaine-related cardiac arrest. *Anesthesiology* 2006; 105: 217–8.
11. Neal JM, Bernards CM, Butterworth JF4, ym. ASRA practice advisory on local anesthetic systemic toxicity. *Reg Anesth Pain Med* 2010; 35: 152–61.
12. Cave G, Harrop-Griffiths W, Harvey M, ym. AAGBI safety guideline: management of severe local anaesthetic toxicity [Internet]. London, UK; 2010 [cited 2011 Sep 11]. Available from: http://www.aagbi.org/sites/default/files/la_toxicity_2010_0.pdf
13. Weinberg GL. Lipid emulsion infusion: resuscitation for local anesthetic and other drug overdose. *Anesthesiology* 2012; 117: 180–7.

**Yllättävästi
rasvaemulsio ei
näyttänyt sitovan
paikallispuudutteita.**