ИНТРАВЕНОЗНИТЕ ЛИПИДНИ ЕМУЛСИИ - НОВ МЕТОД ЗА ЛЕЧЕНИЕ НА ОСТРИ МЕДИКАМЕНТОЗНИ ИНТОКСИКАЦИИ С ЛИПОФИЛНИ ЛЕКАРСТВА

Габриела Кехайова, Снежана Златева, Петко Маринов

Катедра по фармакология, токсикология и фармакотерапия,
Факултет по фармация, Медицински университет - Варна

INTRAVENOUS LIPID EMULSIONS - A NEW METHOD FOR THE TREATMENT OF ACUTE INTOXICATIONS WITH LIPOPHILIC DRUGS

Gabriela Kehayova, Snezha Zlateva, Petko Marinov

Department of Pharmacology, Toxicology and Pharmacotherapy, Faculty of Pharmacy,
Medical University, Varna, Bulgaria

РЕЗЮМЕ

Въведение: Употребата на интравенозни липидни емулсии (ЛЕ) е нов метод на лечение на интоксикации с липофилни лекарства. Полезните механизми на действие на ЛЕ включват интраваскуларно секвестриране на интоксиканта и последващо засилено преразпределение към биологично инертни тъкани, увеличена утилизация на мастни киселини за синтез на АТФ, както и директен положителен кардиоинотропен ефект. Макар да не е утвърден лечебен метод, ЛЕ осигурява животоспасяваща терапия за стотици пациенти по целия свят.

Цели: Анализ на резултатите от публикуваните проучвания върху опитни животни и хора и доказване на кардиопротективния ефект на ЛЕ като нов метод за лечение на остри екзогенни интоксикации с липофилни лекарства при индуцирано сърдечно увреждане.

Материали и методи: Систематичен преглед на проучвания, представящи успешна реанимация на хора и експериментални животни в резултат на отравяне с кардиотоксични липофилни лекарства.

Резултати: Стотици са докладите, в които се съобщава за успешна реанимация на хора и опитни животни, отровени с липофилни лекарства като бета-блокери, калциеви блокери, невролептици, антидепресанти. Съобщава се за увеличена преживяемост след инфузия на ЛЕ при плъхове, отровени с верапамил. Наблюдава-

ABSTRACT

Introduction: The use of intravenous lipid emulsions (LEs) is a new method of treating lipophilic drug intoxications. Useful mechanisms of action of LE include intravascular sequestration of the toxicant and subsequent enhanced redistribution to biologically inert tissues, increased use of fatty acids for ATP synthesis as well as direct positive cardiac inotropic effect. Although not a validated healing method, LE provides lifesaving therapy to hundreds of patients worldwide.

Aims: The aim of this article is to analyze the results of published studies on experimental animals and humans, to prove the cardioprotective effect of LE as a new method for the treatment of acute exogenous lipophilic drug intoxications in induced cardiac injury.

Material and Methods: A systematic review of studies, demonstrating successful resuscitation of humans and animals as a result of poisoning with cardiotoxic lipophilic drugs was conducted.

Results: Hundreds of reports announce successful resuscitation of humans and experimental animals poisoned with lipophilic drugs such as beta blockers, calcium blockers, neuroleptics, and antidepressants. Increased survival after LE infusion was reported in rats poisoned with verapamil. Less pronounced rhythm and conduction disturbances, hemodynamic stabilization and a shorter recovery period were observed in patients treated with LE.

Conclusion: Based on the hundreds of studies in humans and animals, it can be concluded that LE can be useful in treating any overdose with lipophilic drugs

ни са по-слабо изразени ритъмни и проводни нарушения, стабилизиране на хемодинамиката и по-кратък възстановителен период при пациенти, лекувани с ЛЕ.

Заклучение: Въз основа на стотиците проучвания върху хора и животни може да се заключи, че ЛЕ може да бъде полезна при лечение на всяко предозиране с липофилни лекарства като допълнение към стандартните протоколи за реанимация. Макар да не е все още лечебен метод на първи избор, употребата на ЛЕ следва да бъде сериозно обмислена, особено при неуспешни реанимации.

Ключови думи: липидни емулсии, остри интоксикации, парентерално хранене, липофилни

ВЪВЕДЕНИЕ

Острите медикаментозни интоксикации са сериозен социален и здравен проблем в световен мащаб. Най-висока е честотата на отравянията с бензодиазепини, следвани от опиати, Acetaminophen, трициклически антидепресанти, салицилати. Интоксикациите с бета-блокери и блокери на калциевите канали също са свързани с висок леталитет поради техните церебротоксични и кардиотоксични ефекти.

Кардиотоксичност

Въпреки съвременните методи на лечение сърдечно-съдовите усложнения са една от основните причини за смърт при острите интоксикации. Блокерите на калциевите канали се използват широко като антиаритмични, антихипертензивни, коронарни и церебрални средства. Това определя високата честота на отравянията с тях.

Верапамил е от групата на недихидропиридинови, които забавят сърдечната честота и проводимостта през AV възела. Поради силно изразените кардиодепресивен, отрицателен хронотропен и инотропен ефект този медикамент се явява най-токсичният блокер на калциевите канали, предизвикващ тежки интоксикации (12). Симптоми на отравяне се наблюдават при дози от 800 до 1000 mg, като най-ранните прояви на отравянето започват още в дома след 30 минути до 1-2 часа и включват симптоми от страна на ЦНС - сомнолентност, по-рядко гърчове и кома (1).

Основните клинични синдроми при остра интоксикация с верапамил са общотоксичен, церебротоксичен и кардиотоксичен синдром, при който се забавя провеждането на импулсите през AV възела до пълен блок с хемодинамично значими брадикардии. Артериалната хипо-

in addition to standard resuscitation protocols. Although it is not yet a first-line treatment method, the use of LE should be seriously considered, especially in cases of unsuccessful resuscitation.

Keywords: lipid emulsions, acute intoxications, parenteral nutrition, lipophilic drugs

тония, проводните нарушения, намаленият миокарден контрактилитет са в основата на кардиоваскуларните увреждания (3, 4).

Наличието на медикамента в домашните аптечки, честото му използване за суицидни цели, високият токсикологичен риск и в частност кардиодепресивният му ефект са основание за провеждане на редица клинични проучвания.

Терапията на това тежко отравяне, въпреки предлаганите досега схеми, често е неуспешна и леталитетът остава висок.

Един нов метод за лечение на отравяния с липофилни токсични съединения е интравенозната липидна емулсия (ЛЕ). За първи път методът е прилаган за лечение на локална анестетична системна токсичност (LAST), възникнал в резултат на предозиране с местни анестетици.

В научните среди се пораждат очаквания ЛЕ да бъде ефективен антидот и за други липофилни лекарствени интоксикации. Насоки в тази посока дават многобройните опити с животни, които потвърждават ползите от ЛЕ – и особено експериментите, свързани с верапамил и неговата токсичност.

История на ЛЕ

Интравенозните ЛЕ се използват експериментално още от 19-и век. През 1962 г. шведският лекар и изследовател по хранене Arvid Wretling успява да произведе липидна емулсия, наречена Intralipid, която и до днес е все още най-използваната липидна емулсия за милиони пациенти по целия свят. Заради своя огромен принос в медицината Arvid Wretling е наречен „бащата на парентералното хранене“. Значителна част от съвременната медицинска помощ по целия свят не би била възможна без интравенозните парен-

терални разтвори, които професор А. Wretling внедрява в здравеопазването.

Състав на ЛЕ

Липидната емулсия е смес от соево масло, яйчни фосфолипиди и глицерин. Полезните качества на соевото масло са били известни в Древен Китай още преди 2000 години. 100 g соево масло съдържа 16 g наситени мазнини, 23 g мононенаситени мазнини и 58 g полиненаситени мазнини. Основните ненаситени мастни киселини са полиненаситените алфа-линоленова киселина (C-18: 3), 7-10% и линолова киселина (C-18: 2), 51%; и мононенаситената олеинова киселина (C-18: 1), 23%. Също така съдържа наситени мастни киселини, 4% стеаринова киселина (C-18: 0) и 10% палмитинова киселина (C-16: 0).

Високото съдържание на **витамин Е** в соевото масло действа като мощен антиоксидант, като стимулира имунната система и подпомага елиминирането на свободните радикали, причиняващи заболявания като **рак**, преждевременно стареене, когнитивни разстройства и сърдечни заболявания.

Соевото масло увеличава миозиновата АТФ-аза, свързана с левокамерния контрактилитет и калциевата помпа в саркоплазмения ретикулум (SERCA2a) в изолирани сърца от плъхове. Соевото масло е доказано, че намалява общия и не-HDL серумен холестерол и триглицеридите при плъхове, подложени на атерогенна диета (14).

През 2017 година FDA даде становище, че соевото масло е полезно за сърцето и неговата консумация е свързана с намален риск от коронарна съдова болест (13,16). Соевото масло е най-често използваната добавка в САЩ и е най-популярният хранителен източник на омега-3 мастни киселини.

Интравенозната мастна емулсия е важен източник на калории и на омега-6, -3 и -9 есенциални мастни киселини. ЛЕ е компонент на интравенозното хранене при хора, които не са в състояние да приемат храна *per os*, както и при пациенти с недостатъчност на есенциални мастни киселини.

Механизъм на действие на липидната емулсия

Разтворимостта на дългодействащите локални анестетици в липидната емулсия и високият капацитет на свързване на тези емулсии вероятно обясняват клиничната ефикасност на ЛЕ в случаите на LAST. Първоначално внедрен от Weinberg през 1998 г., феноменът „липидно потъване“ е най-широко приетият механизъм на действие на ЛЕ (Фиг. 1). Според него бързо-

Mechanism: 'Lipid Sink' Phenomenon

- Lipid emulsion infusion → expanded lipid phase
- Lipophilic substances (eg LA) are drawn into 'lipid sink' → concentration gradient develops between tissue and blood
- Drives toxic drug from tissue → aqueous plasma phase → lipid phase

Фиг. 1. Механизъм на действие на липидната емулсия (15)

то приложение на липидния разтвор създава в кръвообращението липидна фаза, която поглъща липофилните ксенобиотици и предотвратява свързването им с таргетните рецептори. Създава се концентрационен градиент, който благоприятства преминаването на токсичната нокса от тъканите към водната фаза на плазмата и в липидната фаза. Токсините бързо се отстраняват от зоните с високо натрупване (мозък, сърце) (9).

ЛЕ може директно да повиши нивата на калций в кардиомиоцитите и да доведе до директен положителен инотропен ефект (2). Известно е, че мастните киселини повишават нивата на калций в сърдечните миоцити.

Обобщено могат да се представят три механизма, обясняващи кардиопротективния ефект на ЛЕ:

1. Феномен на „липидното поглъщане“.
2. Ускорен метаболизъм на мастни киселини с доставка на АТФ.
3. Подобрен миокарден контрактилитет чрез повишаване нивата на втърклетъчния калций.

ЦЕЛ

Въпреки съобщенията за положителния терапевтичен ефект на интравенозната липидна инфузия при остри интоксикации с някои липофилни ксенобиотици, тя все още не е общоприет лечебен метод у нас. Настоящото проучване има за цел да проучи и да анализира данните за кардиопротективния ефект на ЛЕ при остри интоксикации с липофилни лекарства, което би имало значителна научноприложна стойност както за клиничната практика, така и за експерименталната медицина. Това ще допринесе за по-доброто разбиране на механизмите на действие на ЛЕ, а така също за подобряване качеството и ефективността на лечението при па-

циенти с остри интоксикации с Verapamil и други липофилни агенти.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

Проучени са на над 50 научни статии, представящи успешна реанимация на хора и експериментални животни в резултат на отравяне с кардиотоксични липофилни лекарства.

РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ

Установихме повече от 50 проучвания върху опитни животни и доклади от пациенти, в които се съобщава за успешна реанимация на хора, отровени с липофилни лекарства като бупивакаин, верапамил, пропранолол, бупропион, ламотрижин, халоперидол и др.

Първият доклад за успешната употреба на ЛЕ като антидот на липофилна, нелокална анестетична токсичност е от Sirianni и сътр. (2008). Те описват реанимацията на 17-годишно момиче след прием на свръхдоза Bupropion и Lamotrigine, предписани за лечение на депресия и биполярно афективно разстройство. Десет часа по-късно пациентката е развила тотален сърдечно-съдов колапс с вентрикуларна фибриляция и липса на пулс. След седемдесет минути безуспешна реанимация се прилага 20% ЛЕ като последен опит за възстановяване на хемодинамичната стабилност. В рамките на една минута от приложението на ЛЕ жизнените показатели са възстановени (5).

През 2006 г. Tebbutt и сътр. доказват, че употребата на ЛЕ удвоява LD_{50} и отслабва брадикардията, наблюдавана при токсични дози Verapamil при плъхове (6). Потвърждение на ефикасността на лечението с ЛЕ при предозиране с калциеви блокери е представено от Young и сътр., които публикуват първия случай на верапамилова токсичност, лекувана успешно с ЛЕ, при пълно възстановяване на пациента и отсъствие на нежелани реакции (11).

През 1998 г. Weinberg и сътр. съобщават за ефективно използване на ЛЕ като метод на реанимация при плъхове, получили свръхдоза Bupivacaine (9). Последвалите опити върху кучета потвърждават ефикасността на ЛЕ при лечение на потенциално фатално предозиране с Bupivacaine, дори след интервал от 20 минути (7). Нови случаи при хора съобщават за бързо намаляване на рефрактерен на лечение LAST след употребата на ЛЕ (7, 10). В експериментален модел с плъхове Weinberg демонстрира посредством високоефективна течна хроматография, че радиоактивно белязаният Bupivacaine, доба-

вен in vitro към плазма на плъх, третиран с липиди, преференциално се премества в липидната фаза с коефициент на разпределение липиди : вода 11,9, което определя и високия свързващ капацитет на ЛЕ (9).

ИЗВОДИ

Макар и нов метод на лечение, интересът към ЛЕ постоянно нараства. Стотици са новите случаи за успешна реанимация на хора и опитни животни, приели свръхдоза липофилни лекарства. Чрез своя ефект на „липидно поглъщане“ и положителен инотропен ефект ЛЕ може успешно да бъде прилагана както при LAST, развил се в резултат на предозиране с местни анестетици, така и при други интоксикации с липофилни медикаменти, когато има непосредствена заплаха за живота и стандартните протоколи за реанимация се окажат неефективни. Макар да не е все още лечебен метод на първи избор и да не е приет като антидот, употребата на ЛЕ следва да бъде сериозно обмислена, особено при неуспешни реанимации.

ЛИТЕРАТУРА

4. Златева Сн, Маринов П, Йовчева М, Аспарухова М. Отравяне с Verapamil – клинични симптоми и промени в клиничен опит // Български медицински журнал, 2, 2008, №2: 70-75.
5. Huang JM, Xian H, Bacaner M. Long-chain fatty acids activate calcium channels in ventricular myocytes. Proc Natl Acad Sci USA. 1992;89:6452–6456. doi: 10.1073/pnas.89.14.6452.
6. Olson K.R. What is the best treatment for acute calcium channel blocker overdose? Ann Emerg Med. 2013; 62: 259–261.
7. Seyffart G. Poison Index: The Treatment of Acute Intoxication. PABST, 1997, 166.
8. Sirianni AJ, Osterhoudt KC, Calello DP, Muller AA, Waterhouse MR, Goodkin MB, Weinberg GL, Henretig FM. Use of lipid emulsion in the resuscitation of a patient with prolonged cardiovascular collapse after overdose of bupropion and lamotrigine. Ann Emerg Med. 2008;51:412–415. doi: 10.1016/j.annemergmed.2007.06.004.
9. Tebbutt S, Harvey M, Nicholson T, Cave G. Intralipid prolongs survival in a rat model of verapamil toxicity. Acad Emerg

- Med. 2006;13:134–139. doi: 10.1111/j.1553-2712.2006.tb01661.x.
10. Weinberg G, Ripper R, Feinstein DL, Hoffman W. Lipid emulsion infusion rescues dogs from bupivacaine-induced cardiac toxicity. *Reg Anesth Pain Med.* 2003;28:198–202.
 11. Weinberg G. Lipid infusion resuscitation for local anesthetic toxicity: proof of clinical efficacy. *Anesthesiology.* 2006;105:7–8. doi: 10.1097/00000542-200607000-00005.
 12. Weinberg GL, VadeBoncouer T, Ramaraju GA, Garcia-Amaro MF, Cwik MJ. Pretreatment or resuscitation with a lipid infusion shifts the dose-response to bupivacaine-induced asystole in rats. *Anesthesiology.* 1998;88:1071–1075. doi: 10.1097/00000542-199804000-00028.
 13. Weinberg GL. Lipid infusion therapy: translation to clinical practice. *Anesth Analg.* 2008;106:1340–1342. doi: 10.1213/ane.0b013e31816a6c09.
 14. Young AC, Velez LI, Kleinschmidt KC. Intravenous fat emulsion therapy for intentional sustained-release verapamil overdose. *Resuscitation.* 2009;80:591–593. doi: 10.1016/j.resuscitation.2009.01.023.
 15. Хубенова Ан. Отравяне с калциеви антагонисти. 27.02.2011. Available from: <http://www.hapche.bg/sastoyaniya-i-zabolyavaniya/otravyane-s-kaltsievi-antagonisti>
 16. FDA Authorizes Qualified Health Claim for Soy Oil. 31.07. 2017. Available from: www.unitedsoybean.org;
 17. Soybean oil: dietary source of long-chain triglycerides and other lipids. Available from:
 18. <https://www.sigmaaldrich.com/>
 19. Tacon on Lipid Rescue Therapy. Published on Jan 19, 2013. Available from: <https://www.slideshare.net/oliflower/tacon-on-lipid-rescue-therapy>
 20. Stavro M. Qualified Health Claim Petition – Soybean Oil and Reduced Risk of Coronary Heart Disease. (Docket No. FDA-2016-Q-0995). July 21, 2017 Available from: <https://www.fda.gov/downloads/Food/IngredientsPackagingLabeling/LabelingNutrition/UCM568508.pdf>

Адрес за кореспонденция:
Габриела Красиминова Кехайова
Катедра „Фармакология, токсикология и фармакотерапия“
Факултет по фармация, Медицински университет - Варна
9000 Варна, бул. „Цар Освободител“ №84
e-mail: gabi_stier@yahoo.com