Pozarejestracyjne zastosowania emulsji tłuszczowych w lecznictwie

mgr farm. Agnieszka Prusko
e-mail: awelpa@uck.gda.pl

Apteka Szpitalna
Uniwersyteckie Centrum Kliniczne w Gdańsku

UCK Uniwersyteckie Centrum Kliniczne
26 KONFERENCJA NAUKOWA WYDZIAŁU FARMACEUTYCZNEGO

Dożylne emulsje tłuszczowe są źródłem energii oraz niezbędnych nienasyconych kwasów tłuszczowych (NNKT) w żywieniu pozajelitowym. Głównymi zaletami tych preparatów są:
-wysoka wartość energetyczna 1,1-2 kcal/ml;
-duża zawartość NNKT koniecznych do właściwego funkcjonowania organizmu;
-niska osmolarność wynosząca 280-330 mOsm/l, co umożliwia podawanie drogą żył obwodowych;
-działanie osłaniające na śródbłonek naczyń.

Oleje, które wykorzystuje się do przygotowania dożylnych emulsji tłuszczowych powinny zawierać łatwo przyswajalne trójglicerydy NNKT o prostym łańcuchu. Najczęściej wykorzystywanym olejem jest olej sojowy zawierający w składzie wielonienasycone kwasy tłuszczowe (PUFA) omega-6 o długich łańcuchach.. Ze względu na ryzyko nadprodukcji cytokin prozapalnych oraz wzrostu stresu oksydacyjnego zaczęto wykorzystywać inne oleje, które mają zredukowaną ilość PUFA. Na rynek wprowadzono emulsje tłuszczowe, w których część oleju sojowego zastąpiono olejem z oliwek (omega-9) lub olejem rybim (omega-3). Do składu emulsji tłuszczowych zaliczane są również: cholesterol i glicerol (do wyrównania ciśnienia osmotycznego), emulgatory i przeciwutleniacze.

Zastosowanie emulsji tłuszczowej jako „ratunek lipidowy”

Pierwsze eksperymenty sprawdzające skuteczność emulsji tłuszczowych jako antidotum przy przedawkowaniu leków miejscowo znieczulających (LMZ) pojawiły się w 1998 roku. W praktyce klinicznej z powodzeniem wykorzystano je po raz pierwszy w 2006 roku w resuscytacji pacjenta po przedawkowaniu bupiwakainy . Na początku nie znano dokładnego mechanizmu działania tego antidotum, jednak dzięki coraz większej ilości zgłaszanych przypadków skuteczności emulsji tłuszczowych w resuscytacjach zalecono zabezpieczenie stanowisk, gdzie podawane są LMZ w preparat lipidowy oraz instrukcję jego zastosowania.

LipidRescue™

POSTĘPOWANIE W ZATRZYMANIU KRĄŻENIA WYWOŁANYM LEKAMI MIEJSCOWO ZNIECZULAJĄCYMI

PRZECHOWUJ TEN PROTOKÓŁ UMOCOWANY DO WORKA Z INTRALIPIDEM

W przypadku zatrzymania krążenia wywołanego lekami miejscowo znieczulającymi, które nie reaguje na typowe postępowanie , poza standardową resuscytacją krążeniowo-oddechową, powinien być podany dożylnie Intralipid 20% wg następującego schematu:

- Intralipid 20% 1.5 ml/kg w ciągu 1 minuty.
- Następnie od razu rozpocznij wlew w dawce 0.25 ml/kg/min.
- Kontynuuj uciskanie klatki piersiowej („lipid musi krążyć”).
- Powtarzaj bolus co 3-5 minut do dawki całkowitej 3 ml/kg, aż do powrotu krążenia.
- Kontynuuj wlew, aż do przywrócenia stabilności hemodynamicznej.
- Jeżeli ciśnienie krwi się obniża, zwiększ wlew do dawki 0.5 ml/kg/min.
- Zalecana maksymalna dawka całkowita: 8 ml/kg

Praktyczny przykład resuscytacji dorosłego ważącego 70kg:

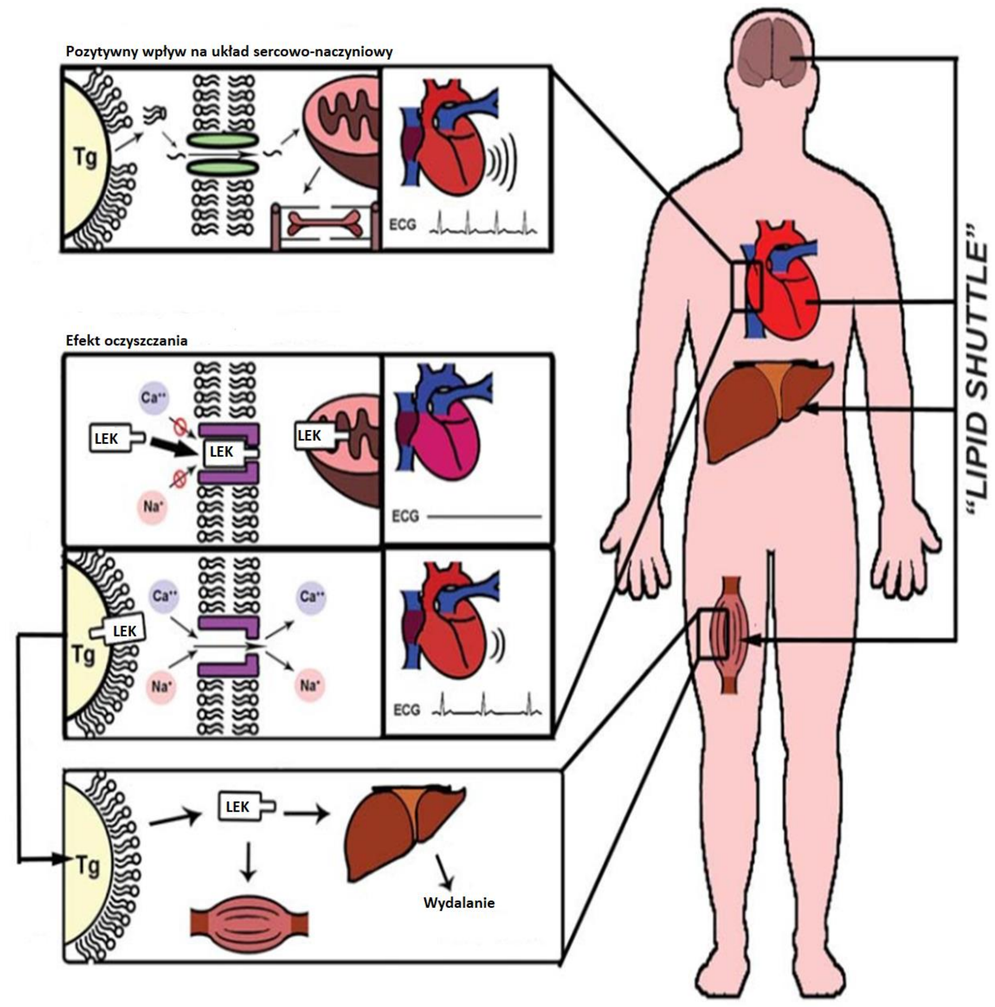
- *Weź worek 500ml Intralipidu 20% i 50ml strzykawkę.*
- *Nabierz do strzykawki 50ml i podaj natychmiast i.v X 2 (tj. powtórz bolus dwukrotnie)*
- *Podłącz aparat do przetoczeń do worka z Intralipidem; podaj pozostałą część i.v. w ciągu następnych 15 minut*
- *Jeżeli nie powróciło spontaniczne krążenie krwi, powtórz bolus początkowy (max. dwukrotnie)*

W przypadku zastosowania Intralipidu do leczenia toksyczności leków miejscowo znieczulających, zgłoś ten przypadek na www.lipidrescue.org i dopilnuj, by zużyty worek Intralipidu został zastąpiony nowym.

Ver: 06/07

Źródło: http://lipidrescue.org/

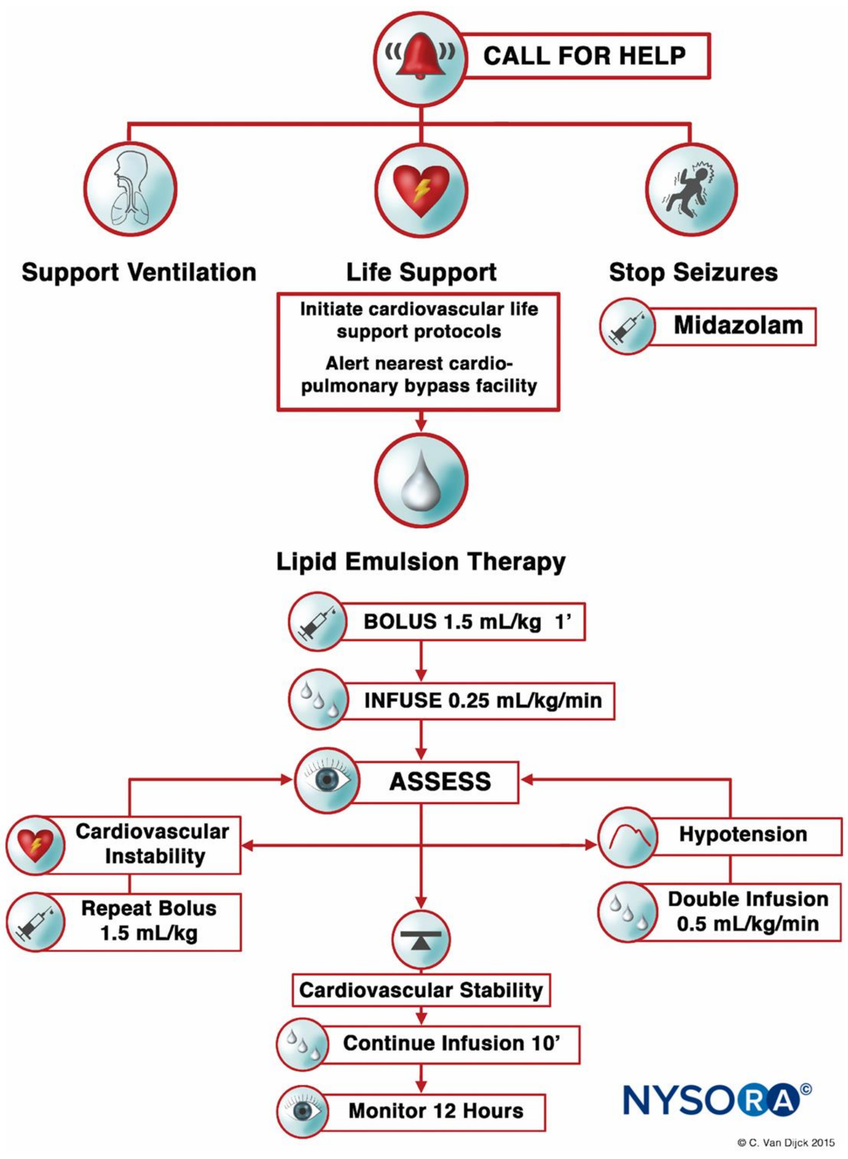
Od 2008 roku zaczęto rozszerzać zastosowanie „ratunku lipidowego” również przy przedawkowaniu innych leków, np. werapamilu, amlodypiny, propranololu, lamotryginy, kwetiapiny, baklofenu czy trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych. Terapia ta z reguły wykorzystywana jest u dorosłych, jednak opisano przypadki zastosowania jej również przy zatruciu lekami u dzieci.



Na podstawie: Fettiplace, MR & Weinberg, G 2018, ‘The Mechanisms Underlying Lipid Resuscitation Therapy’, *Regional anesthesia and pain medicine*, vol. 43, no. 2, pp. 138–149

Pierwszym zaproponowanym mechanizmem detoksykującego działania wlewów emulsji tłuszczowych był „efekt gąbki w zlewie”, czyli adsorpcja leków lipofilnych, co obniżało ich stężenie w surowicy, dzięki temu wzrastała też redystrybucja z tkanek do osocza. Zaproponowano również teorię wpływu emulsji tłuszczowych na komórki mięśnia sercowego oraz aktywację przez nie kanałów jonowych, jednak założenia te nie znalazły potwierdzenia w badaniach eksperymentalnych.

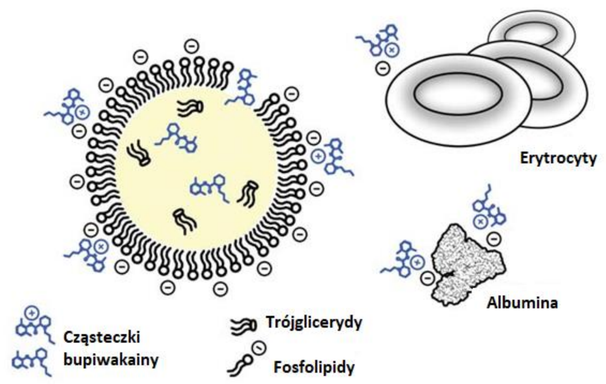
Ogólnoustrojowa toksyczność środków miejscowo-znieczulających – schemat postępowania



Źródło: https://www.nysora.com/foundations-of-regional-anesthesia/complications/local-anesthetic-systemic-toxicity/

Najważniejsze mechanizmy działania detoksykującego emulsji tłuszczowej

1. Efekt oczyszczania (Lipid shuttle) - koncepcja, która zakłada, że emulsja tłuszczowa oprócz tego, że adsorbuje cząsteczki leku to również jest ich nośnikiem, który transportuje je z narządów wrażliwych o dużym przepływie krwi jak mózg i serce do narządów, które są mniej wrażliwe oraz mogą częściowo metabolizować ksenobiotyk (mięśnie, wątroba). Budowa kropli emulsji, która składa się z jednowarstwowej warstwy fosfolipidów oraz hydrofobowego rdzenia zbudowanego z trójglicerydów pozwala na przenoszenie leku w dwojaki sposób: zamykanie cząsteczek leku w hydrofobowym rdzeniu oraz wiązanie dodatnio naładowanych cząsteczek leku z naładowanymi ujemnie fosfolipidami na powierzchni kropelek emulsji w oparciu o zasady elektrostatyczne.



Na podstawie: Fettiplace, MR & Weinberg, G 2018, ‘The Mechanisms Underlying Lipid Resuscitation Therapy’, *Regional anesthesia and pain medicine*, vol. 43, no. 2, pp. 138–149

2. Wpływ na układ sercowo-naczyniowy - szereg badań wskazuje, że emulsje tłuszczowe mogą wpływać bezpośrednio na zwiększenie się kurczliwości mięśnia sercowego oraz wzrost ciśnienia krwi. Efekt inotropowy dodatni jest skutkiem wzrostu obciążenia wstępnego po podaniu emulsji tłuszczowej, natomiast wzrost ciśnienia prawdopodobnie wywołany jest poprzez zakłócanie procesów komórkowych regulowanych przez tlenek azotu.

3. Aktywacja ścieżek kardioochronnych - badania wskazują, że emulsja tłuszczowa może uruchamiać korzystną sygnalizację, która redukuje uszkodzenia niedokrwienno-reperfuzyjne.

Zastosowanie emulsji tłuszczowej w immunoterapii

Problemy immunologiczne coraz częściej diagnozuje się przy niepowodzeniach z zajściem w ciążę. Nawykowe poronienia, czy niepowodzenia po zapłodnieniu in vitro mogą być skutkiem nieprawidłowego poziomu komórek NK u kobiety, a szczególnie zaburzonego stosunku dwóch podtypów komórek NK ($CD56^{dim}$ oraz $CD56^{bright}$). W celu obniżenia poziomu komórek NK stosuje się wlewy z immunoglobulin, które mogą modulować odpowiedź układu odpornościowego. W ostatnim czasie pojawiły się badania, które pokazują również zdolność emulsji tłuszczowych do hamowania cytotoksyczności komórek NK, co może sprzyjać implantacji zarodka oraz utrzymaniu ciąży, gdy u pacjentki stwierdzono nieprawidłowy ich poziom. Mechanizm działania nie został dotychczas poznany, sugeruje się jednak, że kwasy tłuszczowe zawarte w emulsji mogą aktywować receptory jądrowe, które mają wpływ na zmniejszenie aktywności cytotoksycznej komórek NK.

Niestety nie ma jeszcze wystarczających dowodów na to, że terapia emulsją tłuszczową jest skuteczną metodą leczenia kobiet z nawracającymi poronieniami. Potrzebne jest przeprowadzenie dużego, randomizowanego badania, które potwierdzi skuteczność terapii i pozwoli na jej powszechne stosowanie.

Piśmiennictwo:
1. Ciszewska-Jędrasik Maria, „Żywienie pozajelitowe. Część II. Preparaty stosowane w żywieniu pozajelitowym.” w*: „Farmacja Polska”,* 2008, 64
2. Fettiplace, MR & Weinberg, G, „The Mechanisms Underlying Lipid Resuscitation Therapy”, w: „*Regional anesthesia and pain medicine”*, 2018, vol. 43, no. 2, pp. 138–149
3. Gautam N. Allahbadia „Intralipid Infusion is the Current Favorite of Gynecologists for Immunotherapy”, w: „*Obstet Gynaecol India*”, 2015 Jul, 65(4): 213–217
4. Weinberg GL, Ripper R, Murphy P, Edelman LB, Hoffman W, Strichartz G, et al. „Lipid infusion accelerates removal of bupivacaine and recovery from bupivacaine toxicity in the isolated rat heart.”, w: „*Reg Anesth Pain Med*.” 2006, 31:296-303