

ZASTRUPITEV Z LOKALNIMI ANESTETIKI

Milena Kerin Povšič

UVOD

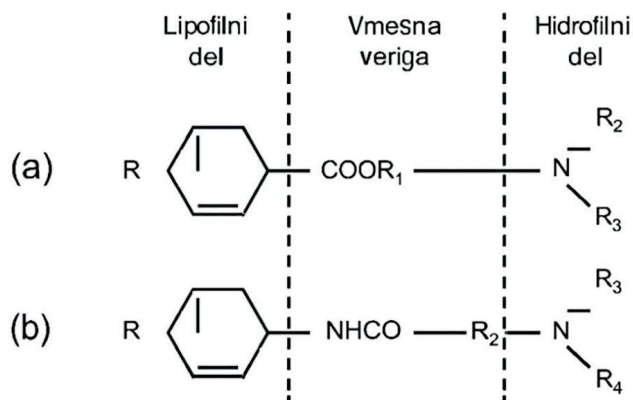
Lokalni anestetiki so zdravila, ki zavrejo prevajanje živčnih impulzov v perifernih živcih in povzročijo prehodno izgubo občutljivosti za bolečino ter druge senzorične dražljaje. V sodobni anesteziologiji in perioperativni medicini so nepogrešljivi. Uporabljajo se za površinsko, lokalno, intratekalno, epiduralno in intravensko regionalno anestezijo ter periferne živčne blokade. Lidokain v intravenski infuziji se uporablja tudi kot analgetik v okviru perioperativne multimodalne analgezije, pri kateri je cilj manjša poraba opioidov (angl. *Opioid-sparing effect*). Čeprav so lokalni anestetiki ob pravilni uporabi praviloma varni, lahko v redkih primerih pride do sistemske toksičnosti (LAST, iz angl. *Local anesthetic systemic toxicity*), ki nastane zaradi povišane koncentracije učinkovine v plazmi. Toksični učinki se kažejo z znaki prizadetosti centralnega živčnega in srčno-žilnega sistema. Simptomi so krči, motnje zavesti, hipotenzija, aritmije, zastoj dihanja in zastoj srca. Gre za nujno stanje, ki zahteva hitro prepoznavanje in ukrepanje. Tveganje za toksičnost je pri infiltracijski anesteziji manjše kot pri regionalnih tehnikah. Pri perifernih živčnih blokadah je incidenca LAST ocenjena na 0,27 do 1,8 primera na 1000 blokad.

STRUKTURA IN DELITEV LOKALNIH ANESTETIKOV

Molekula lokalnega anestetika je sestavljena iz lipofilnega aromatskega obroča in hidrofilne terciarne aminoskupine. Povezuje ju vmesna veriga, ki ima estrsko ali amidno vez (slika 1). Glede na to jih delimo v dve skupini: **amino-estre** in **amino-amide**.

V skupino estrov spadajo kokain, prokain, tetrakain, benzokain in klorprokain. Njihov učinek je kratkotrajen. Plazemska psevdoholinesteraza (butirilholinesteraza) jih hitro razgradi v para-aminobenzojsko kislino (PABA, iz angl. *Para-aminobenzoic acid*) in druge presnovke. Kokain se edini presnavlja v jetrih. Estri se praviloma uporabljajo za površinsko (topično) anestezijo, izjema je klorprokain.

V skupino amidov spadajo lidokain, mepivakain, bupivakain, ropivakain, prilokain in artikain. Amidi imajo praviloma daljši razpolovni čas in daljše trajanje delovanja v primerjavi z estri. Presnavljajo se v jetrih preko encimov citokroma P450 (CYP450). Hitrost presnove je odvisna od jetrne funkcije. Amidi se v klinični praksi uporabljajo najpogosteje.



Lipofilni aromatski obroč je preko vmesne verige povezan s terciarnim aminom. (a) Esterska vez (b) Amidna vez

Slika 1. Splošna struktura estrskih in amidnih lokalnih anestetikov. Povzeto po: Perrin in sod. *Anaesth Intens Care Med*, 2022.

FARMAKODINAMIKA LOKALNIH ANESTETIKOV

Lokalni anestetiki reverzibilno zavrejo nastanek in prevajanje akcijskih potencialov v živčnih vlaknih, kar v oživčenem predelu povzroči senzorično in lahko tudi motorično blokado brez vpliva na zavest. Najprej zavrejo prevajanje po tankih in nemieliniziranih, nato po debelih in mieliniziranih vlaknih. Vrstni red blokade živčnih vlaken je: avtonomna simpatična vlakna (B vlakna), vlakna za temperaturo in bolečino (C in A δ vlakna), vlakna za dotik in pritisk (A β vlakna) in nazadnje motorična vlakna (A α vlakna).

Lokalni anestetik je v fiziološkem okolju v dveh oblikah:

- Neionizirana, lipofilna oblika – v tej obliki prehaja skozi celično membrano.
- Ionizirana, hidrofilna oblika – nastane po vstopu v živčno celico in se veže na natrijeve (Na⁺) kanale v celični membrani.

Mehanizem delovanja lokalnih anestetikov je zaviranje napetostno odvisnih Na⁺ kanalov v membrani živčnih celic. Na⁺ kanali so transmembranski proteini, ki omogočajo hiter, selektiven vstop Na⁺ ionov v celico. Molekule lokalnega anestetika se v ionizirani obliki vežejo na notranjo, citoplazemsko stran kanalov in preprečijo vstop Na⁺ ionov v celico, depolarizacijo membrane, nastanek in širjenje akcijskega potenciala. Ko se koncentracija lokalnega anestetika v celici zaradi prerazporeditve zmanjša, se molekule sprostijo z Na⁺ kanalov, ki spet postanejo funkcionalni.

Lokalni anestetiki vplivajo tudi na gladke mišice žil. Na mestu aplikacije praviloma povzročijo vazodilatacijo, ki vodi v povečan lokalni pretok krvi; ta pojav imenujemo intrinzična vazodilacijska aktivnost. Posledice so hitrejša sistemska absorpcija, krajši analgetični učinek, večje tveganje za LAST in za krvavitev na mestu posega. To lastnost ima večina lokalnih anestetikov, zlasti lidokain, prokain, tetrakain, nekoliko manj izrazito prilokain. Če se jim doda adrenalin, ki povzroči lokalno vazokonstrikcijo, se zmanjša sistemska absorpcija, podaljša delovanje anestetika in zmanjša krvavitev.

Kokain je edini lokalni anestetik z intrinzično vazokonstriktorno aktivnostjo, ker zavira ponovni privzem noradrenalina (NA) v sinapsi in posredno povzroči zoženje krvnih žil.

LASTNOSTI LOKALNIH ANESTETIKOV

Delovanje lokalnih anestetikov je odvisno od njihovih fizikalno-kemijskih lastnosti, kot so stopnja ionizacije (pKa = desetiški logaritem disociacijske konstante), lipofilnost in vezava na plazemske proteine:

- **pKa:** pKa zdravila je pH, pri katerem je 50 % učinkovine v ionizirani in 50 % v neionizirani obliki. Lokalni anestetiki so šibke baze s pKa, večjim od 7,4. Pri fiziološkem pH 7,4 so v večji meri v ionizirani (hidrofilni) obliki, ki ne prehaja učinkovito skozi membrane nevronov. Višji kot je pKa lokalnega anestetika, večji delež molekul je pri fiziološkem pH v ionizirani obliki, zato tak anestetik počasneje prehaja skozi celične membrane in ima počasnejši nastop delovanja (npr. bupivakain, ki ima pKa 8,1, začne delovati počasneje kot lidokain, ki ima pKa 7,7).
- **Lipofilnost:** Lokalni anestetiki prehajajo skozi celične membrane v neionizirani, lipofilni obliki. Bolj kot je lokalni anestetik lipofilen, močnejše se veže na lipidne strukture v tkivu (perinevralno maščobno tkivo, mielin in celične membrane), počasneje prehaja v celico in se močnejše veže na Na⁺ kanale. Lipofilni anestetiki se močno vežejo tudi na plazemske in tkivne beljakovine. Zaradi teh lastnosti imajo daljše trajanje delovanja in večje tveganje za LAST.

Lipofilnost je tako pomemben dejavnik sistemske toksičnosti. Med amidnimi anestetiki je najbolj izrazita kardiotoksičnost bupivakaina, med estrskimi pa je pri tetrakainu zaradi izrazite lipofilnosti največje tveganje za LAST.

- **Vezava na proteine:** Lokalni anestetiki se v plazmi vežejo predvsem na alfa-1-kisel glikoprotein (AAG, iz angl. *α1-acid glycoprotein*), deloma pa tudi na albumin. Ionizirana oblika lokalnih anestetikov ima večjo afiniteto za vezavo na plazemske beljakovine kot neionizirana. Farmakološko aktivna je prosta, na beljakovine nevezana oblika zdravila, ki je lahko ionizirana ali neionizirana. Prav ta prosta frakcija lahko v previsoki koncentraciji povzroči sistemske toksične učinke.

AAG je protein akutne faze, sinteza v jetrih se poveča ob stresu, operacijah, poškodbah, vnetju in malignomih. Pri povišani koncentraciji AAG je delež prostega anestetika v plazmi manjši, zato je tveganje za LAST zmanjšano. Nasprotno pa pri znižani koncentraciji AAG (npr. pri novorojenčkih,

nosečnicah ali bolnikih s hudo jetrno boleznijo) ter pri hipoproteinemiji drugih vzrokov (nefrotski sindrom, jetrna ciroza, podhranjenost) naraste delež prostega lokalnega anestetika, kar poveča tveganje za LAST.

V stanju acidoze se poveča delež ionizirane oblike lokalnega anestetika in hkrati zmanjša njegova afiniteta do plazemskih beljakovin, kar poveča koncentracijo prostega zdravila v plazmi in tveganje za LAST.

Tabela 1. Delovanje lokalnih anestetikov in največji odmerki.

Lokalni anestetik	Kemijska skupina	Učinek ¹	Trajanje (ure)	Toksičnost	Največji odmerek brez adrenalina (mg/kg ITT)	Največji odmerek z adrenalinom (mg/kg ITT)
Prokain	ester	počasen	0,5–1	majhna	7	7
Klorprokain	ester	zelo hiter	0,5–1	majhna	10	12
Tetrakain	ester	počasen	2–3	velika	-	-
Lidokain	amid	hiter	0,5–2	srednja	3–4,5	7
Mepivakain	amid	hiter	0,5–2	srednja	4–5–5	7
Prilokain	amid	hiter	0,5–2	srednja	6	6
Bupivakain	amid	počasen	4–8	velika	2	3
Levobupivakain (S-enantiomer bupivakaina)	amid	počasen	4–8	manj kot bupivakain	2	3
Ropivakain (S-enantiomer propivakaina)	amid	počasen	2–6	manj kot levo-bupivakain	3	3
Artikain	amid (s sulfidno skupino)	zelo hiter	0,5–2	srednja	5	7
Etidokain	amid	hiter	3–5	srednja	4	6

¹ Učinek: hiter (1–2 minuti), počasen (5–10 minut); ITT, idealna telesna teža.

Pri izračunu največjega odmerka lokalnega anestetika v mg/kg telesne teže se ne upošteva dejanska, ampak idealna telesna teža (ITT), ker je tveganje za LAST tako manjše. Največji odmerki lokalnih anestetikov v razpredelnici so orientacijski (tabela 1). Temeljijo na kliničnih izkušnjah in priporočilih Ameriškega združenja anesteziologov (ASA, iz angl. *American Society of Anesthesiologists*) in Evropskega združenja za regionalno anestezijo (ESRA, iz angl. *European Society of Regional Anesthesia and Pain Therapy*). Dejavniki, ki vplivajo na največji dovoljeni odmerek lokalnega anestetika, so starost > 65 let, nizka telesna teža, srčno popuščanje, bolezni jeter, zdravljenje z antiaritmiki, hipovolemija, mesto aplikacije (slika 2) in dodatek adrenalina. Odmerek lokalnega anestetika je lahko ob dodatku adrenalina večji.



LA, lokalni anestetik; PŽB, periferni živčni blok.

Slika 2. Vpliv mesta injiciranja na sistemska koncentracijo lokalnega anestetika.
Povzeto po: Perrin in sod. *Anaesth Intens Care Med*, 2022.

KLINIČNA UPORABA LOKALNIH ANESTETIKOV

Indikacije za uporabo lokalnih anestetikov so: površinska in lokalna anestezija, blokade perifernih živcev, nevroaksialna anestezija/analgezija (intratekalna, epiduralna, kavdalna) in intravenska regionalna anestezija (IVRA).

Za Bierovo blokado se uporabijo lokalni anestetiki s kratkim delovanjem, predvsem lidokain 0,25–0,5 % ali prilokain 0,5 %, vedno brez adrenalina. Za površinsko anestezijo se uporabljajo lidokain 4–5 % v obliki gela ali spreja (npr. za sluznice pri endoskopijah ali intubaciji), tetrakain 1–2 % v obliki raztopine ali pršila za sluznice, benzokain 10–20 % v obliki pršila za orofaringealno sluznico in krema za površinsko anestezijo (EMLA, iz angl. *Eutectic mixture of local anesthetics*). EMLA vsebuje euteklično mešanico dveh lokalnih anestetikov v topni obliki: 2,5-% lidokain in 2,5-% prilokain. Uporablja se za površinske dermalne posege, punkcije, laserske postopke in pri otrocih. Nanaša se pod okluzijo, analgezija nastopi po 30 do 60 minutah. Sistemska absorpcija anestetikov pri površinski anesteziji je praviloma majhna, vendar se lahko poveča pri poškodovani koži ali sluznicah, pri dojenčkih in pri uporabi na velikih površinah.

Lidokain je edini lokalni anestetik, ki se uporablja tudi sistemsko, in sicer v obliki intravenske aplikacije – predvsem za zdravljenje ventrikularnih motenj ritma (kot »antiaritmik« razreda IB) ter zdravljenje bolečine. V nizkih terapevtskih odmerkih deluje kot analgetik pri akutni perioperativni in kronični nevropatični bolečini. Protibolečinski mehanizmi vključujejo zaviranje Na⁺ kanalov na ravni perifernih nociceptorjev, v dorzalnih ganglijih ter hrbtnem rogu hrbtenjače, zmanjšano sproščanje glutamata in posredno inhibicijo N-metil-D-aspartatnih (NMDA) receptorjev. Lidokain izraža tudi protivnetne učinke, saj zmanjšuje sproščanje proinflammatoryh citokinov, kot so faktor tumorske nekroze α (TNF- α , iz angl. *Tumor necrosis factor α*), interleukin -6 (IL-6) in IL-1 β , ter zavira aktivacijo nevtrofilcev in makrofagov.

STRANSKI UČINKI LOKALNIH ANESTETIKOV

Lokalni anestetiki le redko povzročijo neželene učinke, najhujša oblika je sistemska toksičnost.

1. Lokalne reakcije

Na mestu aplikacije se lahko pojavi eritem, edem ali hematoma zaradi poškodbe žile. Možna je tudi ishemija tkiva, zlasti kadar se anestetiku doda adrenalin. Dolgotrajna uporaba lokalnih anestetikov na koži in sluznicah lahko povzroči lokalno nekrozo ali ulceracije.

2. Poškodbe živcev

Pri prevodni anesteziji obstaja tveganje za poškodbo živca, ki lahko nastane zaradi mehanske kompresije, intranevralne injekcije ali neposredne lokalne nevrotoksičnosti anestetika. Posledične senzorične ali motorične motnje so praviloma prehodne in običajno izzvenijo v nekaj dneh do nekaj tednih. Trajne poškodbe živcev so izjemno redke (približno 1–4 na 10.000 prevodnih blokad) in so najpogosteje posledica sekcije živca ali nevrološkega izpada zaradi hematoma, ki ni bil pravočasno prepoznani in zdravljen.

3. Alergije

Estrski lokalni anestetiki imajo v primerjavi z amidnimi večje tveganje za alergijske reakcije, saj se pri njihovem presnavljanju tvori PABA, ki je pogost alergen. Pri amidnih anestetikih so alergijske reakcije praviloma posledica prisotnih konzervansov (npr. metilparaben, metalbisulfit), ki se prav tako presnavljajo v PABA. Pri bolnikih z alergijo na estrske lokalne anestetike je zato priporočljiva uporaba amidnega anestetika brez konzervansa. Navzkrižna preobčutljivost med estrskimi in amidnimi anestetiki je sicer redka.

4. Methemoglobinemija

Methemoglobinemija je redka, a potencialno resna neželena reakcija, ki jo povzroča predvsem prilokain, redkeje benzokain ali lidokain. Nastane zaradi oksidacije železa v hemoglobinu iz Fe^{2+} v Fe^{3+} obliko, pri čemer nastane

methemoglobin, ki ne more učinkovito vezati in sproščati kisika. Klinično se kaže kot cianoza, ki se s kisikom ne popravi, in simptomi tkivne hipoksije, kot so dispneja, utrujenost, omotica, pri višjih koncentracijah lahko aritmije, krči in koma. Najpogosteje se pojavi pri dojenčkih, mlajših od treh mesecev, ki imajo nezrel encimski sistem za redukcijo methemoglobina. Pogost sprožilni dejavnik je površinski anestetik EMLA. Diagnozo potrdimo z merjenjem koncentracije methemoglobina v krvi. Zdravljenje vključuje metilensko modrilo, ki pospeši redukcijo methemoglobina v funkcionalni hemoglobin.

5. Sistemska toksičnost

Sistemska toksičnost lokalnih anestetikov je najtežji neželeni učinek, ki nastane pri previsoki plazemski koncentraciji zdravila. Tveganje za LAST je pri infiltracijski anesteziji od deset- do stokrat manjše kot pri regionalnih anestezijskih tehnikah.

LAST lahko nastane zaradi nenamerne intravenske aplikacije lokalnega anestetika, prevelikega odmerka, hitre sistemske absorpcije ali upočasnjene presnove in izločanja zdravila, kar je pogostejše pri starostnikih, okvari jeter in ledvic, srčnem popuščanju in sočasni uporabi zdravil, ki zavirajo encime CYP450. Sistemska toksičnost lahko povzroči tudi zvišanje koncentracije prostega zdravila v plazmi, ki se pojavi pri acidozi, hipoproteinemiji, hudi jetrni bolezni, v starosti in nosečnosti. Pri estrskih lokalnih anestetikih je dodatni dejavnik tveganja pomanjkanje plazemske psevdoholinesteraze.

Pri aplikaciji lokalnega anestetika predstavlja tveganje za LAST injiciranje v dobro prekrvljene predele (npr. obraz, genitalije, interkostalno), hitro injiciranje brez aspiracije, uporaba velikih odmerkov in uporaba potentnih, lipofilnih lokalnih anestetikov, kot sta bupivakain in levo-bupivakain.

Patofiziološki mehanizmi delovanja lokalnih anestetikov

Sistemska toksičnost lokalnih anestetikov prizadene predvsem centralni živčni sistem (CŽS) in srce. Mehanizem temelji na prekomerni blokadi natrijevih kanalov v živčnem in srčnem tkivu, kar povzroči moteno prevajanje impulzov, zmanjšano vzdražnost živčnih in mišičnih celic ter zmanjšano kontraktilnost miokarda. Lipofilni lokalni anestetiki imajo povečano tveganje za LAST, saj se močno vežejo na lipidne strukture, plazemske beljakovine in Na⁺ kanale.

Med njimi izstopa bupivakain, ki je zaradi počasne disociacije z Na⁺ kanalov izrazito kardiotoksičen ter ima ozek razpon med terapevtsko in toksično koncentracijo. Skeletne mišice predstavljajo primarni, toksično nevtralen depo za presežek lokalnega anestetika v krvi, zato je izguba mišične mase neodvisen dejavnik tveganja za sistemsko toksičnost, saj se večji delež zdravila prerazporedi v toksično občutljiva organa, možgane in srce.

Klinični znaki in diagnoza

Toksičnost lokalnih anestetikov običajno poteka v dveh fazah: sprva se pojavi neurološki, nato še kardiovaskularni simptomi, čeprav to ni vedno pravilo. Zgodnji neurološki znaki so perioralne parestezije, kovinski okus v ustih, tinitus, zamegljen vid, nemir, zmedenost in tremor, pozneje se razvijejo generalizirani epileptični krči, depresija CŽS, koma in zastoj dihanja. Vpliv na srce je klinično pomemben šele pri višjih toksičnih koncentracijah, pri tem je izjema bupivakain. Kardiovaskularni znaki toksičnosti so hipotenzija, bradikardija ali tahiaritmije, motnje prevajanja, atrioventrikularni (AV) blok, ventrikularne aritmije in zastoj srca (tabela 2).

Tabela 2. Vzroki in simptomi LAST.

Znaki in simptomi toksičnosti lokalnih anestetikov	
Glavni vzroki	Nenamerna intravenska injekcija, prevelik odmerek, hitra sistemska absorpcija, okvara jeter (amidli), pomanjkanje psevdoholinesteraze (estri), povečana prosta frakcija zdravila (acidoza, hipoproteinemija, starost, nosečnost)
CŽS – zgodnji simptomi	Perioralna parestezija, kovinski okus, tinitus, zamegljen vid, vrtoglavica, nemir, tremor
CŽS – pozni simptomi	Generalizirani epileptični krči, depresija CŽS, koma, zastoj dihanja
Kardiovaskularni simptomi	Hipotenzija, bradikardija, prevodne motnje, AV-blok, ventrikularne aritmije, VF, asistolija Bupivakain – visoka kardiotoksičnost

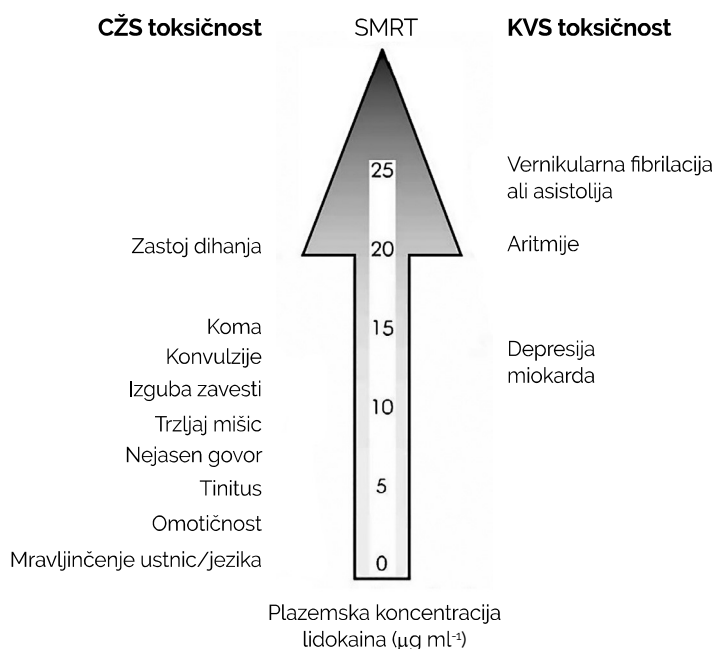
CŽS, centralni živčni sistem; VF, ventrikularna fibrilacija; AV-blok, atrioventrikularni blok; LAST, sistemska toksičnost lokalnih anestetikov.

Zastoj dihanja nastane pri plazemski koncentraciji lidokaina 20 µg/mL, zastoj srca pa pri 20 do 25 µg/mL (slika 3).

Diagnoza je klinična, temelji na časovni povezavi med aplikacijo lokalnega anestetika in pojavom simptomov. Diferencialne diagnoze so anafilaksija, epileptični napad in vazovagalna reakcija.

Ukrepi za preprečevanje LAST

Odmerjanje lokalnih anestetikov mora biti natančno, prilagojeno posameznemu bolniku. Uporabi se najmanjši še učinkovit odmerek. Pred injiciranjem je potrebna aspiracija, nato počasno injiciranje. Pri bolnikih z visokim tveganjem (starostniki, nosečnice, jetrna insuficienca, srčno popuščanje) se je treba izogibati večjim odmerkom. Pri večjih odmerkih je potreben nadzor vitalnih funkcij. Pomembna sta poznavanje simptomov toksičnosti ter hitro in ustrezno ukrepanje. Lipidna emulzija mora biti pripravljena v vseh prostorih, kjer se uporabljajo lokalni anestetiki. Uporaba ultrazvoka (UZ) pri perifernih blokadah dokazano zmanjša tveganje za LAST.



Slika 3. Vpliv plazemske koncentracije lidokaina na sistemske toksičnosti.

Povzeto po: Lin et al. *Fundamentals of Anaesthesia*, 4th edn., 2016.

ZDRAVLJENJE

Smernice za zdravljenje LAST je izdalo Ameriško združenje za regionalno anestezijo in bolečino (ASRA, iz angl. *American Society of Regional Anesthesia & Pain Medicine*), zadnja posodobitev je bila leta 2020. Zdravljenje LAST je navedeno tudi v naprednih postopkih oživljanja (ACLS, iz angl. *Advanced Cardiovascular Life Support*) iz leta 2025 (tabela 3).

Tabela 3. Zdravljenje LAST po smernicah ASRA 2020 in ACLS 2025.

Ukrepi in zdravila	ASRA 2020	ACLS 2025
Prepoznavaj in ustavi	Takoj prekini aplikacijo LA	Takoj prekini aplikacijo LA
Zagotovi dihanje in oksigenacijo	100-% O ₂ Vzdržuj prosto dihalno pot Intubacija Izogibaj se hiperkapniji in acidozi, ki povečujeta toksičnost, izogibaj se hipoksiji	100-% O ₂ Vzdržuj prosto dihalno pot Intubacija Hiperventilacija, če je bolnik v metabolični acidozi
Stabilizacija CŽS (zdravljenje krčev)	Benzodiazepini (midazolam, diazepam) Propofol izjemoma, samo v majhnih odmerkih (20 mg), izogibaj se velikim odmerkom	Benzodiazepini
Lipidna terapija (20-% emulzija)	Bolus 1,5 mL/kg i. v. v 1 minuti (TT > 70 kg: 100 mL i. v. v 2–3 minutah) Infuzija 0,25 mL/kg/min. (TT > 70 kg: 250 mL v 15 do 20 minutah) Če je bolnik nestabilen, ponovi bolus (največ dvakrat) in pospeši infuzijo na 0,5 mL/kg/min. Največji kumulativni odmerek je 12 mL/kg Ko je bolnik hemodinamsko stabilen, nadaljuj z lipidno emulzijo ≥ 15 minut	Odmerki lipidne emulzije so enaki kot v smernicah ASRA Če ni ROSC po 5 minutah, ponovi bolus do največ dvakrat v 5-minutnih intervalih Največji kumulativni odmerek je 12 mL/kg
Adrenalin, vazopresorji, antiaritmiki	Adrenalin (≤ 1 µg/kg = 50 do 100 µg pri odraslem) Izogibaj se vazopresinu, kalcijevim antagonistom, beta-blokatorjem in lidokainu Amjodaron je dovoljen	Adrenalin (≤ 1 µg/kg = 50 do 100 µg pri odraslem) (standardni ACLS-odmerek: adrenalin 1 mg na 3 do 5 minut, alternativa je vazopresin, antiaritmik amjodaron ali lidokain)
Napredni ukrepi	ECMO pri neodzivnosti na zdravljenje	ECMO pri neodzivnosti na zdravljenje

LA, lokalni anestetik; CŽS, centralni živčni sistem; ACLS, napredni postopki oživljanja; ECMO, ekstrakorporalna membranska oksigenacija; TT, telesna teža.

Lipidna emulzija je antidot, ki veže lipofilne anestetike (npr. bupivakain) in prepreči vezavo na CŽS in srčno mišico. Pri LAST je bolusni odmerek adrenalina (50 do 100 µg) manjši kot pri standardnem ACLS (1 mg). Večji odmerki lahko zmanjšajo učinkovitost lipidne terapije in povečajo tveganje za težke aritmije. Vazopresin ni priporočljiv, ker poveča sistemsko žilno upornost (SVR, iz angl. *Systemic vascular resistance*), zmanjša perfuzijo miokarda, zmanjša dostavo lipidne emulzije v tkiva in upočasni odstranjevanje toksina iz srca. Vazopresin lahko povzroči ventrikularne motnje ritma. Smernice odsvetujejo tudi antagoniste Ca kanalčkov in zaviralce adrenergičnih receptorjev beta (»beta-blokatorje«), ker poslabšajo perfuzijo in povečajo aritmogenost.

Zelo pomembno je zgodnje prepoznavanje simptomov toksičnosti. Večina primerov se uspešno razreši, če se zdravljenje z lipidno emulzijo uvede v 1–2 minutah po pojavu prvih simptomov. Po stabilizaciji bolnika ASRA priporoča nadzor življenjskih funkcij še 12–24 ur zaradi možne pozne redistribucije anestetika in ponovitve simptomov.

ZAKLJUČEK

Lokalni anestetiki so v sodobni anesteziologiji in kirurgiji nepogrešljivi. Uporabljajo se za površinsko, lokoregionalno in nevroaksialno anestezijo ter za intravensko analgezijo. Mehanizem delovanja temelji na blokadi napetostno odvisnih Na⁺ kanalov v membrani živčnih celic. Ob pravilni uporabi so razmeroma varni, vendar lahko v redkih primerih povzročijo sistemsko toksičnost LAST, ki se kaže z nevrološkimi in kardiovaskularnimi simptomi. Toksične učinke povzroči prosta, na proteine nevezana oblika zdravila, ki je farmakološko aktivna. Dejavniki tveganja za razvoj LAST so lipofilnost anestetika, mesto in način aplikacije, vazodilatacijska aktivnost, starost bolnika, boleznijeter, boleznij ledvic, srčno popuščanje, hipoproteinemija, acidoza, pomanjkanje plazemske psevdoholinesteraze in uporaba zdravil, ki zavirajo encime CYP450.

Zgodnje prepoznavanje simptomov in hitro ukrepanje sta ključna za dober izid zdravljenja. Najpomembnejša sta takojšnja prekinitev aplikacije anestetika ter zgodnja podpora dihanja in cirkulacije. Lipidna emulzija je specifičen antidot, ki veže lipofilne lokalne anestetike in zmanjšuje njihovo toksičnost. Za vzdrževanje hemodinamike se priporočajo nizki odmerki adrenalina (50–100 µg),

medtem ko se visoki odmerki adrenalina, vazopresin, »beta-blokatorji« in antagonisti kalcijevih kanalov odsvetujejo zaradi poslabšanja perfuzije in povečanega tveganja za aritmije. Preprečevanje LAST temelji na pravilnem izboru lokalnega anestetika, ustrezni tehniki, ultrazvočno vodeni aplikaciji, uporabi najmanjšega učinkovitega odmerka in stalnem nadzoru bolnika.

Literatura

- Becker DE, Reed KL. Essentials of local anesthetic pharmacology. *Anesth Prog.* 2006;53:98–109.
- Columb MO, Hartley R. Local anaesthetic agents. *Anaesth Intens Care Med.* 2014;15:83–7.
- Eggleston ST, Lush LW. Understanding allergic reactions to local anesthetics. *Ann Pharmacother.* 1996;30(7–8):851–7.
- Foo I, Macfarlane AJR, Srivastava D, et al. The use of intravenous lidocaine for postoperative pain and recovery: international consensus statement on efficacy and safety. *Anaesthesia.* 2021;76:238–50.
- Garmon EH, Hendrix JM, Huecker MR, et al. Topical, local, and regional anesthesia and anesthetics. *StatPearls* [Internet]. Updated 2025 Feb 21.
- Gitman M. Local anesthetic systemic toxicity [Internet]. Nysora – The New York School of Regional Anesthesia; 2023. Dostopno na: <https://www.nysora.com/topics/complications/local-anesthetic-systemic-toxicity/>.
- Greif R, Lauridsen KG, Djäv T, et al. European Resuscitation Council Guidelines 2025: Executive summary. *Resuscitation.* 2025;215:1–82.
- Kostadinov I. Lokalni anestetiki. V: Šola anesteziologije, reanimatologije in perioperativne intenzivne medicine. 5. modul: Področna anestezija. Ljubljana; 13. marec 2020. str. 55–60.
- Lin T, Smith T, Pinnock C, et al., uredniki. *Fundamentals of Anaesthesia.* 4th ed. Cambridge: Cambridge University Press; 2016.
- Macfarlane AJR, Gitman M, Bornstein KJ, et al. Updates in our understanding of local anaesthetic systemic toxicity: a narrative review. *Anaesthesia.* 2021;76(1):27–39.
- Neal JM, Neal EJ, Weinberg GL, et al. American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine local anesthetic systemic toxicity checklist: 2020 version. *Reg Anesth Pain Med.* 2021;46:81. doi:10.1136/rapm-2020-101986.
- Perrin SL, Bull C, Rowe R, et al. Local anaesthetic drugs. *Anaesth Intens Care Med.* 2022;24(1):65–70.