Lokální anestetika z pohledu anesteziologa

Olga Klementová¹, Pavel Michálek^{2,3}

¹Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny Fakultní nemocnice Olomouc a LF UP v Olomouci

²Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny, 1. LF UK a Všeobecná fakultní nemocnice, Praha

³Department of Anaesthesia, Antrim Area Hospital, Antrim, United Kingdom

Lokální anestetika jsou léky, které blokují přenos vzruchu nervovými strukturami a způsobují anestezii nebo analgezii v oblasti zásobené daným nervem. Jediným přirozeným lokálním anestetikem je kokain, ostatní jsou syntetická. Tato je možné rozdělit na aminoestery a aminoamidy. Esterová lokální anestetika mají rychlý nástup a krátkou dobu trvání, podobně jako aminoamidová anestetika lidokainového typu. Aminoamidová lokální anestetika bupivakainového typu mají naopak delší nástup účinku a dlouhé trvání. Lokální anestetika jsou nejčastěji používána v perioperační medicíně k aplikaci na sliznici, do podkoží, k nervům i plexům nebo do epidurálního a subarachnoidálního prostoru. Stále rozšířenější je podání mezi fascie svalů k zajištění pooperační analgezie. Lidokain je podáván také nitrožilně, přičemž je využíváno jeho analgetických, protizánětlivých a imunomodulačních účinků. Nejzávažnější komplikací aplikace lokálních anestetik je jejich kardiotoxicita a neurotoxicita. Úspěšnost resuscitace se významně zvýšila po zavedení lipidové emulze jako antidota do klinické praxe. Při dlouhodobém podání lokálních anestetik do nervových bloků může dojít k tachyfylixi, která se projeví snížením účinku. Výzkum nových molekul s lokálně anestetickým účinkem je zaměřen především na deriváty tetrodotoxinu.

Klíčová slova: lokální anestetika, kokain, lidokain, bupivakain, toxicita, lipidová emulze, tachyfylixe, tetrodotoxin.

Local anesthetics from the anesthesiologist perspective

Local anesthetics are drugs that block the transmission of conduction in nerve structures and cause anesthesia or analgesia in the area supplied by the given nerve. The only natural local anesthetic is cocaine, others are synthetic drugs. They can be divided into aminoesters and aminoamides. Estheric local anesthetics have a rapid onset and short duration of action, similar to lidocaine-type aminoamide anesthetics. Aminoamide local anesthetics of the bupivacaine type have longer onset of action and longer duration. Local anesthetics are most commonly used in perioperative medicine for application to the mucosa, subcutaneous tissue, nerves and plexuses, or into the epidural and subarachnoid space. Increasingly widespread is the administration between the muscle fascias in order to provide postoperative analgesia. Lidocaine is also administered intravenously, using its analgesic, anti-inflammatory and immunomodulatory effects. The most serious complication associated with local anesthetics is their cardiotoxicity and neurotoxicity. The success rate of resuscitation increased significantly after the introduction of the lipid emulsion as an antidote into clinical practice. Long-term administration of local anesthetics to the nerves can result in tachyphylaxis, with a reduction in their effect. The research of new molecules with local anesthetic action is mainly focused on tetrodotoxin derivatives.

Key words: local anesthetic, cocaine, lidocaine, bupivacaine, toxicity, lipid emulsion, tachyphylaxes, tetrodotoxin.

Úvod

Lokální anestetika jsou látky používané v medicíně k místnímu znecitlivění. Objevení účinku lokálních anestetik spadá do konce 19. století. Roku 1884 německý oftalmolog Carl Koller náhodně objevil místní anestetické účin-

ky kokainu na sliznici, když hledal prostředek pro lokální anestezii rohovky (1). Kokain mu byl doporučen jeho přítelem, psychiatrem Sigmundem Freudem, který pozoroval jeho lokálně anestetické účinky po aplikaci na nosní sliznici. Objev znecitlivujícího účinku kokainu

se rychle rozšířil. Bezprostředně po Kollerově objevu zavedl vídeňský lékař krčních, nosních a ušních nemocí Edmund Jelínek použití kokainu k lokální anestezii ve svém oboru a jako první takto provedl operaci hrtanu jeho nadřízený Leopold Schrotter von Kristelli. Nicméně

za zmínku stojí i pařížský laryngolog Charles Fauwel, který bez povšimnutí vědeckých kruhů již v roce 1865 ošetřoval hrtany zpěváků a řečníků speciálně upraveným roztokem, který byl získán z oblíbeného nápoje „Vin Mariani“ vyráběného z listů koky. Tento nápoj se vyráběl od roku 1863 a je předchůdcem Coca-Coly. Kokain se mimo jiné používal systémově k léčbě morfinismu. Závažným zjištěním však bylo nebezpečí kokainové závislosti. Akutní otrava se projevovala silným rozrušením, symptomy toxické psychózy a následně depresí dechových funkcí a v roce 1892 bylo zaznamenáno celkem osmnáct úmrtí na předávkování kokainem (2). V roce 1898 německý chirurg August Bier poprvé použil k chirurgickému znecitlivění tzv. kokainizaci míchy, což byla aplikace kokainu subarachnoidálně technikou lumbální punkce. Kokainové období bylo ukončeno v roce 1904, kdy německý chemik Alfréd Einhorn zjistil, na základě zkoumání vlastností kokainu, že za anestetické účinky odpovídá lipofilní část molekuly a syntetizoval méně toxický aminoester kyseliny benzoové prokain. Pod obchodním názvem novokain tuto látku v praxi poprvé použil chirurg Heinrich Braun. Tím bylo zahájeno tzv. období esterové. V roce 1928 Otto Eisleb syntetizoval velmi potentní, avšak vysoce toxický tetrakain.

V roce 1943 švédský chemik Nils Logfren syntetizoval lidokain, což byl potentní, stabilní a málo toxický amid kyseliny benzoové. Tím bylo zahájeno tzv. období amidové. Lidokain byl na trh uveden v roce 1948 pod názvem Xylocaine. Zvláštní postavení v českých zemích zaujímá trimekain, chemický analog lidokainu.

V roce 1957 byly syntetizovány mepivakain a bupivakain a následně i další látky jako například prilokain, etidokain nebo artikain. Bupivakain však zaujímá zvláštní postavení, neboť se jedná o chirální sloučeninu s asymetrickým atomem uhlíku existující ve dvou zrcadlově obrácených molekulách – stereoizomerech (3). Vzniká obvykle jako racemická směs, ve které jsou v ekvivalentním množství obsaženy levotočivé i pravotočivé molekuly a mnoha studiemi bylo prokázáno, že levotočivá forma je méně toxická a má delší účinek. Levotočivá forma byla uvedena na trh v roce 2000 pod názvem levo-bupivakain. Ale už před tímto datem, v roce 1966, byl představen levotočivý ropivakain a byla tak zahájena éra tzv. chirálních kainů trvající do současnosti (4).

Chemická struktura lokálních anestetik

Lokální anestetika jsou strukturálně poměrně složité látky. Kokain, první objevené a přírodní lokální anestetikum, je extrakt z listů keře Erythroxylon coca a je chemicky odlišný od syntetických lokálních anestetik. Obsahuje podobný aromatický kruh, střední esterový řetězec, ale místo terciárního aminu je cyklický uhlíkový řetězec s dusíkem. Syntetická lokální anestetika mají standardní strukturu, která obsahuje tři součásti – lipofilní aromatický uhloводík, spojovací řetězec s esterem (skupina CO-O) nebo amidem (skupina O-NH2) a terciární amin (obrázek 1). Podle struktury spojovacího řetězce se rozdělují na estery a amidy (tabulka 1). Většina klinicky používaných lokálních anestetik je aminoamidy. Z esterických anestetik jsou používány pouze výjimečně prokain a v severních zemích oblíbený 2-chloroprokain. Typickými zástupci amidových lokálních anestetik jsou používány pouze vyjimečně prokain a v severních zemích oblíbený 2-chloroprokain. Typickými zástupci amidových lokálních anestetik jsou používány pouze vyjimečně prokain a v severních zemích oblíbený 2-chloroprokain. Typickými zástupci amidových lokálních anestetik jsou používány pouze vyjimečně prokain a v severních zemích oblíbený 2-chloroprokain.

Tab 1. Esterová a amidová lokální anestetika

Lokální anestetikum	Dostupné koncentrace	Nástup účinku	Délka trvání	Použití
Estery				
Prokain	0,2%, 0,5%	Rychlý	Do 1 h	Infiltrace
2-chloroprokain	2%, 3%	Rychlý	Do 1 h	Epidurální, subarachnoidální
Tetrakain	4%	Pomalý	Více než 2 h	Topická
Amidy				
Lidokain	1%, 2%, 10%	Rychlý	1–2 h	Infiltrace, topická i. v.
Trimekain	1%	Rychlý	1–2 h	Infiltrace, topická
Bupivakain	0,5%, 0,5% ^H	Pomalý	Více než 2 h	Svodná, neuraxiální
Ropivakain	0,2%, 0,75%, 1%	Střední	Více než 2 h	Svodná, neuraxiální
Levobupivakain	0,25%, 0,5%, 0,75%	Pomalý	Více než 2 h	Svodná, neuraxiální
Mepivakain	3%	Střední	1–2 h	Infiltrační, zubní, i. v.
Prilokain	2%	Rychlý	1–2 h	i. v., subarachnoidální, topická
Artikain	4%, 4% ^A	Rychlý	30–90 min	infiltrační, zubní

H – hypergorický; A – s příměsí adrenalinu

Obr. 1 Lokální anestetika – struktura

Potence jednotlivých lokálních anestetik je rozdílná, nejvíce potentní jsou bupivakain a levo-bupivakain (koncentrace 0,25% nebo 0,5%), zatímco nejméně potentní mepivakain (4%) a artikain (4%, 5%). Rozdíly v potenci jsou závislé především na rozpustnosti v tucích a na tvaru aromatického uhlovodíkového kruhu. Rychlost nástupu účinku je také rozdílná v závislosti na chemické struktuře, disociační konstantě a také inverzně na rozpustnosti v tucích. Po vstřebání do krve z místa aplikace jsou lokální anestetika metabolizována a následně vyloučena z organismu. Vysoké koncentrace v krvi jsou spojené s nežádoucími neurologickými a kardiovaskulárními účinky. Z tohoto hlediska jsou nebezpečné techniky regionální anestezie, při nichž dochází k rychlému vstřebávání z vaskularizovaných tkání – intrapleurální aplikace, ústní, do tracheální sliznice nebo podkoží vlasové části hlavy (7). Metabolismus esterových anestetik se odehrává v krvi a látky jsou hydrolyzovány plazmatickými esterázami. Pacienti, kteří mají geneticky změněný enzym pseudocholinesterázu, mají prodloužené odbourávání anestetika a vyšší riziko vzniku toxické reakce. Amidová lokální anestetika jsou metabolizována v játrech, pomocí mikrozomálních enzymů. Hlavní metabolickou cestou je N-dealkylace a metabolity jsou vyloučeny močí (6).

Použití lokálních anestetik v perioperační medicíně

V perioperačním období jsou lokální anestetika aplikována anesteziology i chirurgy. Anesteziologové nejčastěji aplikují léky do subarachnoidálního a epidurálního prostoru, k periferním plexům i nervům a do tzv. kompartmentů, což jsou prostory mezi fasciemi nebo svaly. Doménou chirurgických oborů jsou infiltrační anestezie a topická aplikace anestetika na sliznici.

Topická anestezie

Přírodně se vyskytující lokální anestetikum kokain je stále raritně používáno k topické anestezii sliznic, především v ORL, kde je s výhodou jeho vazokonstrikční vlastnost. Ostatní lokální anestetika působí spíše vazodilatačně. Naproti tomu kokain působí vazokonstrikci v koronárních tepnách, což může způsobit perioperační ischemii myokardu. Z tohoto důvodu je kokain v současnosti pro topickou anestezii nahrazen bezpečnějším lidokainem s příměsí adrenalinu. V anesteziologii se pro topickou anestezii

dýchacích cest používají i lidokainový sprej nebo tetrakainový roztok. Lokální anestetika v eutektických krémech se používají na kůži, například před venepunkcí u dětí nebo před snesením kožních útvarů.

Infiltrační anestezie

Pro infiltrační anestezii jsou používána lidokainová lokální anestetika, často s příměsí adrenalinu, z důvodu prodloužení délky blokády. Vazokonstrikční přísada je kontraindikována u blokad terminálních částí lidského těla, jako jsou prsty nebo penis, z důvodu rizika vzniku ischemie. Raritně je pro infiltrační stále používán prokain. Speciálním typem infiltrační anestezie jsou zubní blokády. Zde je nejčastěji používán artikain s adrenalinem nebo mepivakain.

Nitrožilní regionální anestezie (Bierova blokáda)

Tato technika byla populární v Německu, Rakousku a Velké Británii. Spočívá v aplikaci ředěného lokálního anestetika s nízkou kardiotoxicitou do periferní žíly horní nebo dolní končetiny při zataženém turniketu proximálně. Lokální anestetikum difunduje do podkoží a poskytne kvalitní anestezii. Používané látky jsou 0,5% lidokain nebo trimekain, a 0,5% prilokain. Kontraindikováno je použití bupivakainu.

Blokády nervů a plexů

Jedná se o aplikaci lokálního anestetika pod kontrolou ultrazvuku nebo za pomoci neurostimulátoru do blízkosti nervové pleteně (brachiální plexus) nebo terminálních nervů horní či dolní končetiny. Aplikovaná lokální anestetika jsou 0,25–0,5% bupivakain/levo-bupivakain nebo 0,5% ropivakain. Prodloužení blokády je možné dosáhnout příměsí adrenalinu, dexamethasonu nebo klonidinu.

Interfasciální a kompartmentové bloky

Jedná se o jeden z novějších konceptů techniky regionální anestezie. Lokální anestetika jsou aplikována do prostoru mezi fasciemi, svaly a fasciemi nebo jiného anatomicky ohraničeného prostoru. Do této kategorie patří například interpektorální, paravertebrální bloky, TAP a „rectus sheath“ blok. Z hlediska aplikace lokálního anestetika jsou podávány velké objemy naředěného lokálního anestetika, často na obou stranách a je nutné re-

spektovat maximální doporučené dávky. Používají se 0,2–0,25% levo-bupivakain nebo bupivakain.

Neuraxiální bloky

Subarachnoidální blokáda spočívá v jednorázové aplikaci koncentrovaného lokálního anestetika do subarachnoidálního prostoru. Často se využívá konceptu hyperbarického anestetika, které se pohybuje podle gravitace a lze s ním dosáhnout jednostranné blokády dolní končetiny nebo selektivní anestezie hráže. Je používán 0,5% hyperbarický bupivakain, 0,75% levo-bupivakain, v zahraničí 2-chloroprocain.

Nitrožilní analgezie lidokainem

Kontinuální aplikace lidokainu v dávce 1,5–3 mg.kg⁻¹.h⁻¹ po úvodním bolusu 1,5 mg.kg⁻¹ je doporučována k suplementaci multimodální analgezie u otevřených břišních výkonů (8). Délka aplikace je 24–48 hodin. Podle dostupných údajů tato aplikace snižuje průměrné VAS skóre, umožní snížit celkovou dávku silného opioidního analgetika, zlepšuje nástup střevní peristaltiky po výkonu a také snižuje četnost výskytu pooperační nevolnosti a zvracení (9).

Lokální anestetika jako antiarytmika

Dříve byly především lidokain a trimekain, které jsou zařazeny jako antiarytmika třídy Ib podle Vaughan-Williamse, používány k léčbě komorových arytmií, včetně extrasystolií a komorové tachykardie. Podle současných poznatků může jejich aplikace zvýšit riziko asystolie a v současných resuscitačních guidelines nejsou doporučována jako léky první linie (10).

Lokální anestetika v léčbě chronické bolesti

V léčbě chronické bolesti se lokální anestetika kromě klasických aplikací do nervových blokad používají také jako náplasti s řízeným kontinuálním uvolňováním nebo jako nitrožilní infuze. Lidokainové náplasti obsahují látku v 5% koncentraci a jsou používány topicky pro různé typy neuropatických bolestí, jako jsou například postherpetická neuralgie (11). Nitrožilní infuze lidokainu může být indikována v léčbě chronických bolestí v souvislosti s aktivací sympatického nervového systému – komplexní regionální bolestivý syndrom typu I, II nebo sympatikem udržovaná bolest (12). V této indikaci působí

lidokain analgeticky, protizánětlivě a imuno-modulačně. V léčbě chronické bolesti jsou také vyvíjeny dlouhodobě snahy syntetizovat lokální anestetikum s dlouhodobým účinkem po jednorázové aplikaci a nízkým potenciálem k tachyfylixi. Nejblíže tomuto léku byl derivát benzokainu butamben. Svými vlastnostmi se tato látka nalézá na pomezí mezi lokálními anestetiky a neurolytiky. Po epidurální aplikaci u pacientů s karcinomem pankreatu může butamben poskytnout úlevu srovnatelnou s chemickou neurolyzou plexus celiacus (13).

Toxická reakce na lokální anestetika

Lokální anestetika jsou relativně bezpečné látky, pokud jsou aplikovány v odpovídající dávce a na anatomicky správné místo. Pokud však dojde k chybnému podání, nejčastěji následkem příliš velké dávky nebo nechtěného podání intratekálně nebo intravaskulárně, může dojít k projevům systémové nebo lokální toxicity. Kromě toxické reakce se mohou vyskytnout nežádoucí účinky – alergická reakce aminoesterů nebo methemoglobinemie po podání prilokainu. Riziko závažných toxických projevů závisí na typu a dávce lokálního anestetika, místě aplikace a celkovém klinickém stavu pacienta. Systémová toxicita postihuje prioritně centrální nervový systém (CNS) a kardiovaskulární systém (14).

Toxické účinky na CNS při intravaskulárním podání lokálního anestetika se projevují subjektivně závratí, světloplachostí, poruchou vizu a sluchu, pocitem ospalosti. Objektivně jsou přítomny známky excitace, což zahrnuje tremor, fascikulace iniciálně v obličejí a distálních částech končetin a následně dochází ke generalizaci vyjádřenou tonicko-klonickými křečemi a depresí centrálního nervového systému, která má za následek poruchu vědomí. Patofyziologický mechanismus excitace CNS je dán jednak bloádou inhibičních drah v mozkové kůře lokálním anestetikem a zároveň stimulací uvolňování excitacího neurotransmiteru glutamátu. Následný pokles hladiny lokálního anestetika vede k inhibici výše popsaných mechanismů s projevem generalizované deprese CNS (15).

Excitace CNS a křeče způsobují hypoventilaci, hypoxii, hyperkapnii, respirační a metabolickou acidózu, čímž se zvyšuje toxicita lokálního anestetika. Terapie zahrnuje ventilační a oběhovou podporu, korekci acidózy a hyperkapnie, křeče reagují

na benzodiazepiny, např. midazolam, lorazepam, diazepam nebo na barbituráty (thiopental) a poštěžen vyžaduje intenzivní monitoraci.

Kardiovaskulární toxicita lokálních anestetik je způsobena jednak přímým účinkem na srdce a periferní cévy a zároveň nepřímo bloádou eferentní aktivity sympatiku nebo parasimpatiku (14).

Elektrofyzilogickým podkladem kardiální deprese je snížení dostupnosti rychlých sodíkových kanálů na membráně kardiomyocytů, čímž dochází ke snížení rychlosti depolarizace v rychlé vodivé tkáni Purkyňových vláken a komorové svaloviny, prodloužení trvání akčního potenciálu a efektivní refrakterní fáze, depresi spontánní aktivity sinusového uzlu, což vede k sinusové bradykardii a srdeční zástavě. Je třeba si uvědomit, že jednotlivá lokální anestetika působí kvalitativně rozdílně. Například bupivakain vyvolává především depresi rychlé fáze depolarizace Purkyňových vláken a komorové svaloviny, zatímco lidokain ovlivňuje pozitivně zejména rychlost zotavení z vyvolané bloády. Tím může být vysvětlen arytmogenní vliv bupivakainu a antiarytmický efekt lidokainu. Všechny lokální anestetika v závislosti na dávce vyvolávají bloádu vodivosti, poruchu vedení kalciovými a sodíkovými kanály, změny influxu kalcia a jeho uvolňování ze sarkoplasmatického retikula. Tímto mechanismem působí na srdce negativně inotropně a chronotropně, je patrné prodloužení PR intervalu a rozšiřují se QRS komplexy.

Přímý vliv na hladkou svalovinu periferních cév je v podstatě dvojitý. Nízké koncentrace bupivakainu a lidokainu způsobují vazokonstrikci, vyšší koncentrace vazodilataci. Pouze kokain má vazokonstrikční efekt v jakékoliv dávce díky inhibici absorpce norepinefrinu premotorickými neurony, čímž potencuje neurogenní vazokonstrikci.

Nepřímý vliv na kardiovaskulární systém je způsoben vysokou spinální nebo epidurální bloádou, což může vyústit v kritickou hypotenzi, bradykardii a srdeční zástavu. Nejzávažnější depresi srdeční kontraktility způsobuje bupivakain. Podstatné je včasné rozpoznání problému, farmakologická intervence alfa a beta adrenergními agonisty (efedrin, adrenalin), zajištění vitálních funkcí, v případě srdeční zástavy kardiopulmonální resuscitace.

Resuscitace při srdeční zástavě na podkladě předávkování lokálním anestetikem nebo jeho intravaskulárním podání je vzhledem k mechanismu účinku anestetik velmi obtížná a reaktivita

na standardně používaná farmaka není vždy dostatečná. Na podkladě studií (16) a klinických případů (17) je doporučeno podání tukové emulze, Intralipidu 20% formou bolusu 1,5–2 ml/kg intravenózně a dále pak kontinuální infuzí rychlostí 10 ml/min (0,25 mg/kg/min) dalších 10 min (18).

Lokální toxicita aminoamidových a aminoesterových anestetik vzniká přímým působením na nervovou nebo svalovou tkáň, mluvíme pak o neurotoxicitě nebo myotoxicitě.

Mezi vedlejší nežádoucí účinky lokálních anestetik patří methemoglobinemie a alergická reakce. Methemoglobinemie vzniká po podání vysoké dávky prilokainu, který je metabolizován v játrech na O-toluidin, který oxiduje hemoglobin na methemoglobin (19). Metodou léčby je intravenózní podání methylenové modři.

Alergické reakce jsou častější u aminoesterů, ale nebývají vždy potvrzeny, většinou se jedná o lokální a systémové projevy podobající se alergické reakci. Alergické reakce však může být způsobena jinými látkami, například kontaminací některých aminoamidových roztoků parabeny, anebo latexem obsaženým v obalech na roztoky anestetika.

Klinické problémy spojené s používáním lokálních anestetik

Lokální anestetika jsou látky s velkou indikační variabilitou od využití v perioperační medicíně až po léčbu chronické bolesti a jsou možné různé formy aplikace. Centrální nervové bloády jsou používány v cca 70 % z celkového počtu všech regionálních anestezí. Incidence systémové toxicity se za posledních cca 30 let snižuje z 0–2 % na 0–0,01 %, přičemž incidence systémové toxicity při použití periferní nervové bloády je častější než přímé poškození nervové tkáně. Trvalé neurologické postižení se pohybuje přibližně kolem 0,02–0,07 % a je způsobeno přímým poškozením nervu v průběhu instrumentace, bolest a parestezie v místě vpichu by proto neměla být ignorována.

Pro praxi je zásadní zaměřit se na prevenci vzniku komplikací, dodržování zásad bezpečné aplikace lokálního anestetika a v případě chybné aplikace nebo podání vysoké dávky je nutná okamžitá intervence dle aktuálního klinického vývoje.

Dalším stavem, který je popisován v souvislosti s opakovaným použitím lokálních anestetik, je tachyfylixe. Při opakovaném nebo

dlouhodobém podání lokálních anestetik k nervovým strukturám dochází ke zkrácení trvání anestezie, snížení rozsahu blokády nebo její intenzity. Mechanismus tohoto jevu zůstává neznámý (20).

Výhledy do budoucnosti

Snahy farmaceutických firem jsou upřeny k tomu, aby bylo vyvinuto nové lokální anestetikum, které by mělo rychlý nástup účinku, dlouhé, ale predikovatelné trvání, dobrou senzorio-motorickou separaci, stabilitu, rychlý metabolismus a minimální toxické účinky. Přesto se zdá, že vývoj nových molekul v blízké budoucnosti je spíše nepravděpodobný. Podle koncepce ideálního lokálního anestetika z předchozích odstavců by látka budoucnosti

měla selektivně blokovat pouze napětově řízené, tetrodotoxin-senzitivní sodíkové kanály NaV 1.1, NaV 1.2, NaV 1.3 a NaV 1.7 (21). Tím by byly odstraněny systémové nežádoucí účinky lokálního anestetika. Podle nejnovějších výzkumů se zdá, že nová molekula lokálního anestetika bude spíše podobná neurotoxinům než klasickým lokálním anestetikům amidového/esterového typu. Tetrodotoxin je přirozeně se vyskytujícím toxinem, který je součástí některých asijských ryb, například fugu, ale produkuje jej v menším množství i hvězdice, měkkýši a někteří mloci. Tetrodotoxin samozřejmě není použitelný jako lokální anestetikum, ale byl podkožně aplikován v léčbě nádorové bolesti. Dalším testovaným neurotoxinem je saxitoxin. V animálních studiích saxitoxin v kombinaci s dexamethasonem

nebo bupivakainem způsobil dlouhotrvající blokádu sedacího nervu bez jeho poškození (22). Neo-saxitoxin již byl testován i na lidských dobrovolnících pro podkožní aplikaci a instilaci do portu po laparoskopických výkonech. Látka poskytla delší analgezii než bupivakain (23, 24). Poslední testovanou látkou ze skupiny neurotoxinů byl ziconotid (omega conotoxin M VII A). Působí na spinální úrovni přes vápníkové kanály nervového vlákna a po subarachnoidální aplikaci způsobí kvalitní analgezii. Ve Spojených státech byl schválen pro léčbu chronické bolesti (25). Další výzkumy jsou koncentrovány do vytvoření topických směsí lokálních anestetik s použitím nanočástic (26) nebo proliposomálních směsí s lokálními anestetiky pro infiltrační anestezii (27).

LITERATURA

1. Koller C. On the use of cocaine for producing anaesthesia on the eye. *Lancet* 1884; 124: 990–992.
2. Schott H. *Kronika medicíny*. Fortuna Print, 1994.
3. Lassner J. Bupivacaine: a delayed action local anesthetic. Preliminary note. *Cah Anesthesiol* 1968; 16: 39–43.
4. Butterworth JF. Models and mechanisms of local anesthetic cardiac toxicity: a review. *Reg Anesth Pain Med* 2010; 35: 167–176.
5. Borgeat A, Aguirre J. Update on local anesthetics. *Curr Opin Anesthesiol* 2010; 23: 466–467.
6. Becker DE, Reed KL. Local anesthetics: review of pharmacological considerations. *Anesth Progress* 2012; 59: 90–102.
7. Rosenberg PH, Veering BT, Urmey WF. Maximum recommended doses of local anesthetics: a multifactorial concept. *Reg Anesth Pain Med* 2004; 29: 564–575.
8. Dunn LK, Durieux ME. Perioperative use of intravenous lidocaine. *Anesthesiology* 2017; 126: 729–737.
9. Weibel S, Jokinen J, Pace NL, Schnabel A, Hollmann MW, Hahnenkamp K, Eberhart LH, Poepping DM, Afshari A, Kranke P. Efficacy and safety of intravenous lidocaine for postoperative analgesia and recovery after surgery: a systematic review with trial sequential analysis. *Br J Anaesth* 2016; 116: 770–783.
10. Chowdhury A, Fernandes B, Melhuish TM, White LD. Antiarrhythmics in cardiac arrest: a systematic review and meta-analysis. *Heart Lung Circ* 2018; 27: 280–290.
11. Knezevic NN, Tverdohle T, Nikibin F, Knezevic I, Candido KD. Management of chronic neuropathic pain with single and compounded topical analgesics. *Pain Manage* 2017; 7: 537–558.
12. Rickard JP, Kish T. Systemic intravenous lidocaine for the treatment of complex regional pain syndrome: a case report and literature review. *Am J Ther* 2016; 23: e1266–9.
13. Shulman M, Harris JE, Lubenow TR, Nath HA, Ivankovich AD. Comparison of epidural butamben to celiac plexus neurolytic block for the treatment of the pain of pancreatic cancer. *Clin J Pain* 2000; 16: 304–309.
14. Christie LE, Picard J, Weinberg GL. Local anaesthetic systemic toxicity. *BJA Education* 2014; 15: 136–142.
15. Mercado P, Weinberg GL. Local anesthetic systemic toxicity: prevention and treatment. *Anesthesiol Clin* 2011; 29: 233–242.
16. Weinberg GL. Lipid emulsion infusion resuscitation for local anesthetic and other drug overdose. *Anesthesiology* 2012; 117: 180–187.
17. Ludot H, Tharin JY, Belouadah M, Mazoit JX, Malinovsky JM. Successful resuscitation after ropivacaine and lidocaine-induced ventricular arrhythmia following posterior lumbar plexus block in a child. *Anesth Analg* 2008; 106: 1572–1574.
18. Weinberg GL. Lipid rescue resuscitation from local anesthetic cardiac toxicity. *Toxicol Rev* 2006; 25: 139–145.
19. Coleman MD, Coleman NA. Drug induced methaemoglobinemia. Treatment issues. *Drug Saf* 1996; 14: 394–405.
20. Kongsgaard UE, Werner MU. Tachyphylaxis to local anesthetics. What is the clinical evidence? A systematic review. *Acta Anaesthesiol Scand* 2016; 60: 6–14.
21. Prasanna Vadhanan C, Adhinarayanan S. Future local anesthetics: neurotoxins? *Anaesth Pain Intensive Care* 2014; 18: 308–312.
22. Kohane DS, Lu NT, Gokgol-Kline AC, Shubina M, Kuang Y, Hall S, Strichartz GR, Berde CB. The local anesthetic properties and toxicity of saxitoxin homologues for rat sciatic nerve block in vivo. *Reg Anesth Pain Med* 2000; 25: 52–59.
23. Alberto J, Rodriguez-Navarro AJ, Lagos N, Lagos M, Braghetto I, Csendes A. Neo saxitoxin as a local anesthetic. *Anesthesiology* 2007; 106: 339–345.
24. Rodriguez-Navarro AJ, Berde CB, Wiedmaier G, Mercado A, Garcia C, Iglesias V, Zurakowski D. Comparison of neosaxitoxin versus bupivacaine via port infiltration for postoperative analgesia following laparoscopic cholecystectomy. A randomized double-blind controlled trial. *Reg Anesth Pain Med* 2011; 36: 103–109.
25. Wallace MS, Rauck R, Fisher R, et al. Intrathecal ziconotide for severe chronic pain: safety and tolerability results of an open-label, long-term trial. *Anesth Analg* 2008; 106: 628–637.
26. Beiranvand S, Eatemadi A, Karimi A. New updates pertaining to drug delivery of local anesthetics in particular bupivacaine using lipid nanoparticles. *Nanoscale Res Lett* 2016; 11: 307.
27. Ginosar Y, Haroutounian Kagan L, Naveh M, Aharon A, Davidson EM. Proliposomal ropivacaine oil: pharmacokinetic and pharmacodynamic data after subcutaneous administration in volunteers. *Anesth Analg* 2016; 122: 1673–1680.