




Review

Lipid Emulsion to Treat Acute Poisonings: Mechanisms of Action, Indications, and Controversies

Karim Jaffal ^{1,2}, Lucie Chevillard ^{1,2}  and Bruno Mégarbane ^{1,2,*}

¹ Department of Medical and Toxicological Critical Care, Federation of Toxicology, Lariboisière Hospital, 75010 Paris, France

² INSERM UMRS-1144, Paris-Cité University, 75006 Paris, France

* Correspondence: bruno.megarbane@aphp.fr; Tel.: +33-149958961; Fax: +33-149956578

Pharmaceutics 2023, 15, 1396. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15051396>

Липидная эмульсия при лечения острых отравлений: механизмы действия, показания и противоречия

*Перевод А.А. Науменко
Южно-Сахалинск
2025 год*



Резюме

Биодетоксикация с использованием внутривенной липидной эмульсии (ВЛЭ) при острых отравлениях вызывает все больший интерес. Как и при передозировке местных анестетиков, ВЛЭ в настоящее время используется для устранения токсичности, вызванной широким спектром липофильных препаратов. Для объяснения ее возможных преимуществ были постулированы как фармакокинетические, так и фармакодинамические механизмы, в основном сочетающие эффект очистки, называемый «отводом липидов», и кардиотоническую активность. Дополнительные механизмы, основанные на вазоактивных и цитопротекторных свойствах ВЛЭ, все еще находятся в стадии изучения. Здесь мы представляем описательный обзор липидной реанимации, уделяя особое внимание недавней литературе с достижениями в понимании механизмов действия, связанных с ВЛЭ, и оценивая доказательства, подтверждающие применение ВЛЭ, что позволило разработать международные рекомендации. Многие практические аспекты до сих пор остаются спорными, включая оптимальную дозу, оптимальное время введения и оптимальную продолжительность инфузии для клинической эффективности, а также пороговую дозу для побочных эффектов. Имеющиеся данные подтверждают использование ВЛЭ в качестве терапии первой линии для устранения системной токсичности, связанной с местными анестетиками, а также в качестве дополнительной терапии при передозировках липофильных препаратов, резистентных к хорошо зарекомендовавшим себя антидотам и поддерживающему лечению. Однако уровень доказательности остается от низкого до очень низкого, как и для большинства других широко используемых антидотов. В нашем обзоре представлены международные признанные рекомендации в соответствии со сценарием клинического отравления и меры предосторожности при использовании для оптимизации ожидаемой эффективности ВЛЭ и ограничения неудобств, связанных с ее бесполезным применением. Дополнительно представлено следующее поколение очищающих агентов, основанное на их поглощающих свойствах. Хотя новые исследования показывают большой потенциал, необходимо решить несколько проблем, прежде чем парентеральные детоксиканты можно будет рассматривать в качестве признанного метода лечения тяжелых отравлений.

1. ВВЕДЕНИЕ

Биодетоксикация вызывает растущий интерес, поскольку передозировка препаратов представляет собой серьезную проблему для здоровья, приводя к тысячам смертей ежегодно во всем мире, чаще всего среди молодежи. Отравления являются причиной более 3 миллионов обращений в токсикологические центры США ежегодно [1]. Две трети этих звонков связаны с передозировкой отпускаемых по рецепту лекарств, что сопряжено с большим риском летального исхода, если речь идет о сердечно-сосудистых препаратах.



Использование внутривенной липидной эмульсии (ВЛЭ) в качестве антидота для устранения системной токсичности, связанной с местными анестетиками, получило широкую поддержку после убедительных данных успешных клинических случаев и исследований на животных [2]. ВЛЭ была предложена в качестве многообещающего средства при отравлениях липофильными препаратами, особенно при неэффективности рекомендованной терапии [3]. Простота применения при неотложных состояниях у постели больного, а также оригинальные свойства, подтверждающие ее способность изменять как фармакокинетику, так и фармакодинамику липофильных препаратов синергетически с поддерживающим лечением, антидотами, а также методами детоксикации и улучшения выведения, открыли новые перспективы для врачей скорой помощи и реаниматологов в улучшении лечения тяжелых отравлений. На сегодняшний день ВЛЭ применяется при отравлениях для устранения сердечной токсичности, вызванной широким спектром препаратов (**Таблица 1**) [4,5].

Таблица 1. Терапия, предоставленная при 2 080 917 случаях воздействия на человека, на основе годового отчета Национальной системы данных о ядах за 2021 год Американских токсикологических центров

Активированный уголь (однократная или многократная дозы)	35 819
Интубация и ИВЛ	19 032
Вазопрессоры	9833
Сердечно-легочная реанимация	2662
Гемодиализ	2538
Непрерывная заместительная почечная терапия	874
Высокие дозы инсулина/глюкозы	661
Внутривенная липидная эмульсия	403
Кардиоверсия	374
Кардиостимуляция	266
ЭКМО	127

Доказательства использования ВЛЭ при отравлениях постоянно пополняются. Высказано предположение о нескольких механизмах действия [6], в том числе: (1) внутрисосудистая секвестрация токсина и его усиленное перераспределение в биологически инертные ткани; (2) увеличение использования жирных кислот для синтеза АТФ; и (3) прямые кардиотонические эффекты и эффекты ионных каналов. Однако многое еще предстоит выяснить. По-прежнему существуют неопределенности относительно оптимального состава, дозировки, механизмов действия и эффективности ВЛЭ. Без разъяснения механизма действия ВЛЭ следует сохранять осторожность в отношении ее роли и показаний. Мы представляем небольшой обзор недавней литературы, в котором основное внимание уделяется достижениям в понимании механизма ВЛЭ и оценке доказательств, подтверждающих применение ВЛЭ в клинической токсикологии. Целью этого обзора является уточнение показаний к



ВЛЭ в качестве спасительной терапии у пациентов с тяжелым отравлением, чтобы помочь клиницисту у постели больного предвидеть ее ожидаемую эффективность и побочные эффекты, а также улучшить ведение пациентов.

2. ОБОСНОВАНИЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ВЛЭ В КЛИНИЧЕСКОЙ ТОКСИКОЛОГИИ

Применительно к функциональным токсинам наиболее распространенным подходом к лечению отравлений является обеспечение поддержки, необходимой для поддержания функции органа, полагаясь на эндогенную способность метаболизировать и выводить тот или иной токсин. Детоксикация ЖКТ, включая промывание желудка и введение активированного угля, может свести к минимуму абсорбцию, но эти методы являются спорными и малоэффективными при экспозиции токсического вещества более чем 1–2 часа после приема внутрь [7,8]. Экстракорпоральные методы, такие как гемодиализ и гемофильтрация, для ускорения выведения лекарств, имеют сомнительную клиническую значимость для препаратов с большими объемами распределения и/или высоким сродством к связыванию с белками. Наконец, в сочетании с поддерживающей терапией необходимы антидоты, когда применение препарата связано с высоким уровнем смертности или плохим долгосрочным исходом [9].

Многочисленные экспериментальные и клинические исследования установили, что ВЛЭ может увеличивать распределение липофильных препаратов в тканях, улучшать работу сердца и приводить к соответствующим положительным эффектам, таким как посткондиционирование, прямая инотропия и активация цитопротекторных путей [3,5,6]. Напротив, согласно РКИ, считающиеся лучшим доказательством, преимущества ВЛЭ незначительны из-за очевидных этических трудностей и редкости клинических случаев. Таким образом, на сегодняшний день в основном экспериментальные данные и данные клинических случаев подтверждают возможную эффективность ВЛЭ в клинической токсикологии при отдельных показаниях. [5]. В ожидании данных на людях одним из подходов к получению одобрения терапии при остром отравлении является правило «эффективности для животных и безопасности человека».

2.1. История успеха

В 1962 году, после коммерческого выпуска Intralipid® (Fresenius Kabi), клиницисты предложили использовать внутривенные жировые эмульсии в качестве связующих лекарств или компонентов экстракорпорального липидного диализа. *Russell et al.* сообщили, что хлопковое масло, введенное внутривенно, может сократить продолжительность тиопенталовой анестезии [10]. Было показано, что добавление оливкового или хлопкового масла в диализат усиливает выведение глутетимида (*снотворное седативное средство, которое было введено Ciba в 1954 году в качестве безопасной*



альтернативы барбитуратам для лечения бессонницы. Торговые названия: Доридем, Нокисрон) [11], а один пациент с камфорной интоксикацией был успешно пролечен с помощью липидного экстракорпорального гемодиализа [12]. В последующие годы были разработаны устройства для липидного диализа и постулированы предложения по более специально разработанным диализатам для детоксикации [13,14]. Лабораторные исследования показали, что добавление кукурузного масла в диализаты эффективно выводит некоторые лекарства (например, имипрамин, амитриптилин и глутетимид) из плазмы в диализат [15]. *Krieglstein et al.* были первыми, кто продемонстрировал, что продаваемая жировая эмульсия (10% Липофундин®, B. Braun) может связывать хлорпромазин *in vitro* и спасти крыс от летальной токсичности хлорпромазина [16]. После этого исследования были сосредоточены на основных механизмах действия ВЛЭ.

Weinberg et al. опубликовали свои оригинальные результаты, демонстрирующие, что реанимация или предварительное введение липидной эмульсии в/венно приводили к уменьшению сердечной токсичности, связанной с бупивакаином, у крыс и собак [17,18]. После этих вспомогательных работ на животных липидную эмульсию вводили людям в случаях остановки сердца и неврологической токсичности, связанной с системной токсичностью местных анестетиков, с успешной реанимацией после неудачи традиционной реанимации [2]. Почти два десятилетия спустя большинство академических обществ рекомендуют липидную реанимацию в качестве лечения первой линии при системной токсичности местных анестетиков [19].

2.2. Составляющие ВЛЭ

ВЛЭ представляют собой стерильные капли триглицеридных масел нанометрового размера в воде, стабилизированные фосфолипидными поверхностно-активными веществами [20]. Средний размер частиц составляет от 200 до 600 нм, в зависимости от метода и эмульсии. Фосфолипиды, такие как яичный лецитин, добавляются в качестве эмульгаторов для улучшения растворимости жиров. Эмульгаторы, растворимые как в жире, так и в воде, окружают липидную каплю (**Рисунок 1**). Гидроксид натрия добавляют для регулирования pH. Продаваемые в настоящее время продукты имеют pH от 6,0 до 9,0 и осмоляльность ~ 270 мОсм/л и готовы к инфузии с использованием доступа к периферическим венам.

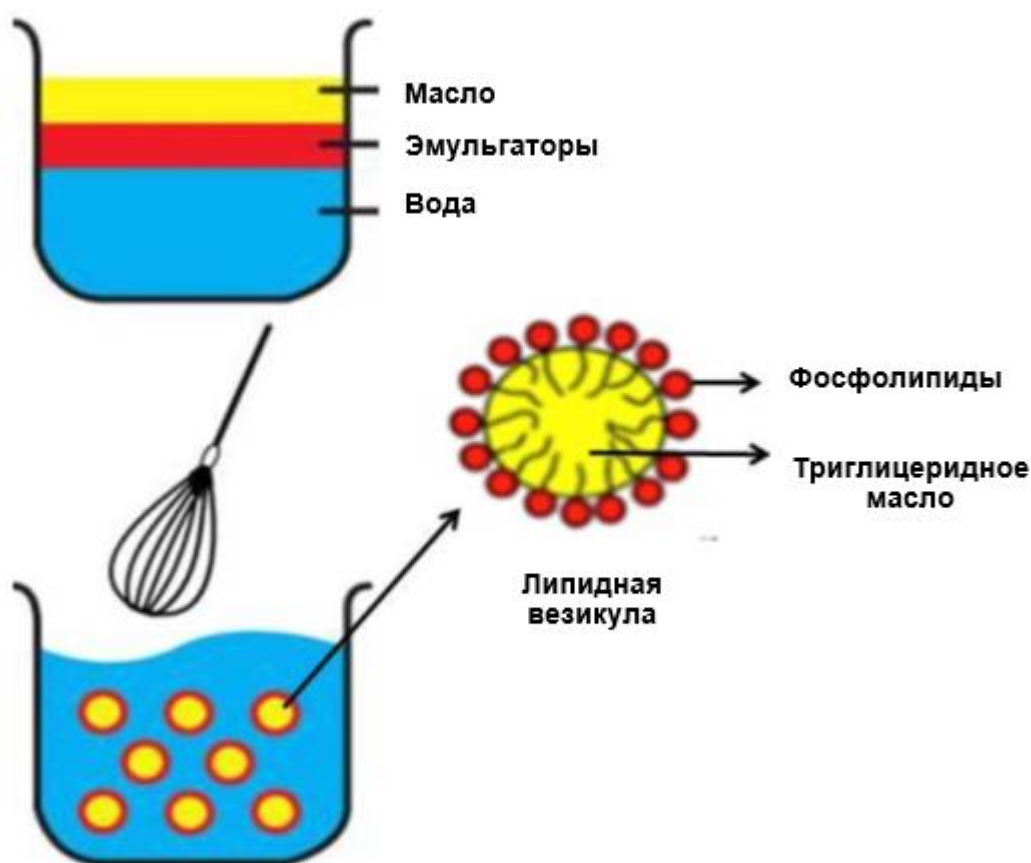


Рисунок 1. Изготовление липидной эмульсии. Капли имеют моно слой фосфолипидов в качестве эмульгатора, который отделяет внутреннюю липидную фазу от внешней водной фазы.

ВЛЭ могут содержать различные типы (соевое, кокосовое, оливковое и рыбное) и концентрации триглицеридных масел (10, 20 и 30%). Капли имеют форму и размеры, аналогичные физиологическим хиломикронам, и метаболизируются аналогичным образом. Жирные кислоты представляют собой липидную фазу с нейтральными длинноцепочечными триглицеридами (LCT) или смесью средне-цепочечных триглицеридов (MCT) и LCT.

Intralipid® — наиболее часто изучаемый препарат среди ВЛЭ. Это эмульсия, содержащая 20% соевого масла, 2,25% глицерина и 1,2% яичных фосфолипидов [21]. Intralipid® в настоящее время производится с концентрацией липидов 10, 20 и 30% и обычно используется для парентерального питания, носителей лекарственных средств, липидной терапии и терапии ослабления ишемически-реперфузионного повреждения [21]. Хотя Intralipid® является наиболее часто назначаемой липидно-сберегающей терапией, сообщалось об использовании других продуктов [22,23]. Композиция имеет важное значение, поскольку она влияет на очищающие свойства и побочные эффекты ВЛЭ.



2.3. Абсорбирующие свойства

ВЛЭ являются полезными носителями липофильных лекарств [23]. Они используются для доставки таких лекарств, как пропופол, этомидат, диазепам и амфотерицин В [24], а в последнее время — как высокоэффективные и таргетные системы доставки при терапии рака [25]. Благодаря своим абсорбционным свойствам липофильные препараты могут диффундировать через фосфолипидное покрытие в кровь, когда целью является доставка лекарства, или из крови, когда ВЛЭ используется для лечения передозировки препарата [26,27]. Принципы закона Фика регулируют диффузию лекарственного средства в соответствии с градиентом концентрации через мембрану липидной капли, площадью поверхности липидной капли, содержащей лекарственное средство, и коэффициентом распределения лекарственного средства между масляной и водной фазами. Количество токсина, которое может быть изолировано с помощью данной терапии, измеряется его коэффициентом распределения, который представляет собой отношение концентрации токсина, растворенного в масле, к водной фазе в равновесии. Токсин также может адсорбироваться на поверхности эмульсии. Что касается адсорбции токсина, то межфазная динамика связывания капель с ядом неизвестна, и мицеллы фосфолипидов, вероятно, существуют в водном растворе наряду с эмульгированными каплями масла и могут непосредственно взаимодействовать с токсином. Следует отметить, что ни один из этих феноменов не изучен должным образом и оба заслуживают дальнейшего изучения. Каждый препарат и метаболит имеют разную степень связывания с белками плазмы и коэффициенты распределения в зависимости от физико-химических условий. Например, падение артериального рН до 7,0 имеет тенденцию снижать связывание бупивакаина с белками, и возникающее в результате увеличение свободного бупивакаина может позволить поглотителям липидов играть более значительную роль в поглощении препарата [28,29].

Следует отметить, что коэффициент распределения октанол/вода (LogP), используемый для отражения липофильности (**Рисунок 2**), отличается от фактического распределения лекарственного средства между сывороткой и липидной эмульсией. LogP применим только к нейтральному фрагменту, который в равновесии может присутствовать в очень низкой концентрации по сравнению с заряженной версией. При физиологическом рН несколько препаратов-кандидатов для детоксикации на основе ВЛЭ являются преимущественно заряженными. Растворимость заряженных соединений в липидах незначительна; но эти лекарства потенциально могут распределяться на поверхности за счет электростатических взаимодействий с заряженными фосфолипидными поверхностно-активными веществами в эмульсии. Сообщалось, что Intralipid® 20% имеет Z-потенциал между -45 и -40 мВ, что указывает на то, что эмульсия имеет значительный поверхностный заряд [30]. Недавно было высказано предположение, что коэффициент распределения (LogD) является лучшим предиктором фактического равновесного поведения лекарств [31]. LogD учитывает,



как неионизированную, так и ионизированную формы лекарственного средства как в октанольной, так и в водной фазе. Это соотношение труднее измерить, и оно зависит от рН оцениваемой системы. Это также может быть лучшим предиктором липофильности и секвестрации лекарств.

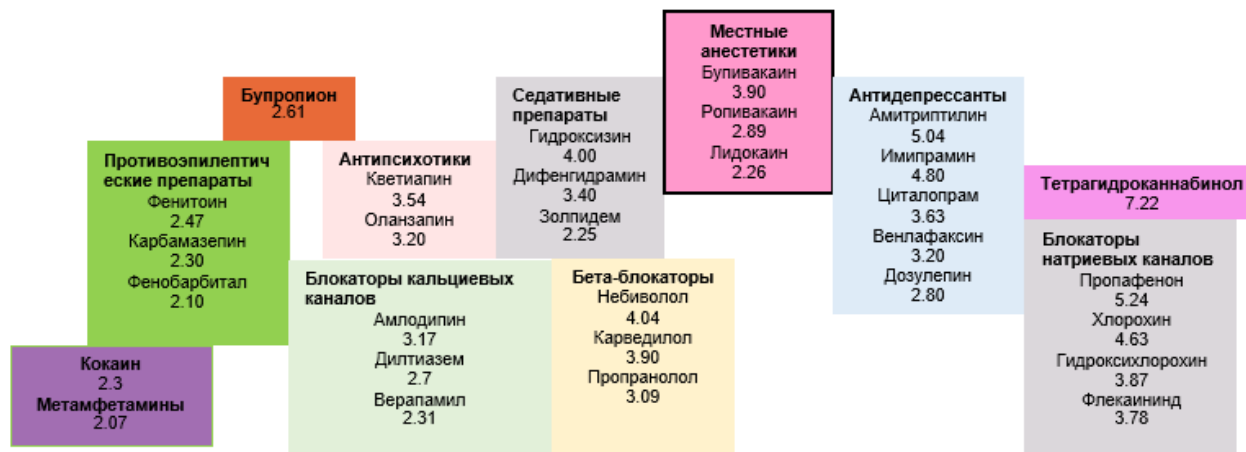


Рисунок 2. Коэффициенты распределения некоторых избранных липофильных препаратов, для которых использование липидной эмульсии можно рассматривать при отравлении

Недавно были описаны два других новых параметра, а именно способность аккомодации и кинетика захвата лекарственного средства, характеризующие способность липидных эмульсий захватывать лекарственное средство и их влияние на фармакокинетику при передозировке [32]. Было показано, что прогнозирование захвата лекарственного средства на основе этих двух параметров является более точным, чем LogP, при учете связанного с липидной эмульсией уменьшения периода полураспада и площади под кривой зависимости концентрации лекарственного средства от времени.

Подводя итог, можно сказать, что заряженная часть ионизированных лекарств может взаимодействовать с поверхностью липидных капель посредством электростатики, тогда как незаряженная часть может взаимодействовать с маслянистой внутренней частью и биослоями фосфолипидов, поддерживая секвестрацию лекарства. Клиническая полезность этих абсорбционных свойств (гидрофобность внутренней части, фосфолипидной мембраны и поверхностных зарядов) заключается в увеличении секвестрации лекарственного средства для обеспечения восстановления после токсичности. Были предложены различные предикторы захвата лекарственных препаратов, включая LogP, LogD и способность аккомодации. Однако вопрос о лучшем предсказателе, если учитывать их немедленную доступность у постели больного и точность предсказания, остается дискуссионным.



3. МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ

Механизмы, ответственные за детоксикацию на основе ВЛЭ, остаются предметом продолжающихся обширных исследований и дискуссий [33–35]. Механизмы фармакокинетики и фармакодинамики были постулированы для объяснения возможного антидотного действия ВЛЭ; однако относительный вклад каждого механизма остается неопределенным. Между предложенными механизмами может существовать мультимодальная синергия. В зависимости от препарата, состояния пациента и задержки начала лечения эти механизмы могут по-разному способствовать клинически наблюдаемому улучшению. Было высказано предположение о шести постулируемых механизмах (**Рисунок 3**) [12].

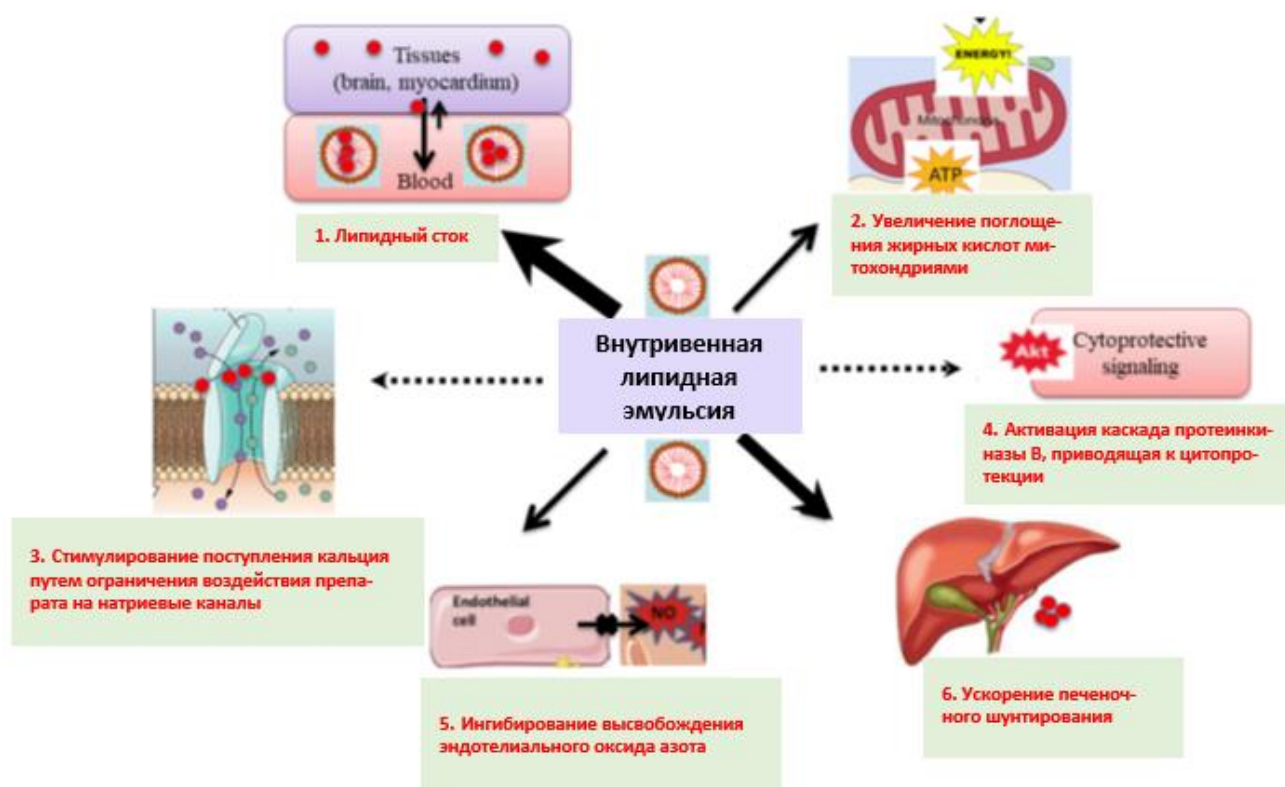


Рисунок 3. Предлагаемые механизмы липидной реанимации (адаптировано из Weinberg GL [6]).

3.1. Теория липидного стока

Теория «липидного стока» или «секвестрации фармакокинетики» является наиболее изученной. Триглицеридные масла проявляют высокое сродство к липофильным лекарственным препаратам и создают богатый липидами компартмент фармакокинетики в кровотоке, уводя их от цели и свободной крови. После этого устанавливается новое равновесие, снижающее концентрацию в тканях и помогающее восстановить



функцию органов, обеспечивая метаболизм и выведение препарата. ВЛЭ инактивирует часть липофильных препаратов, действуя как альтернативные связывающие поверхности, что делает их недоступными для воздействия на органы-мишени [17].

Сообщалось, что ВЛЭ обращает вспять токсичность, вызванную препаратами, у которых нет какого-либо общего механизма, места действия, химической структуры или клинических эффектов, кроме липофильности [6]. Эффект распределения соответствует липидной диализной терапии [11] и был продемонстрирован в многочисленных исследованиях *in vitro* [36–40]. *French et al.* измерили количество нескольких препаратов, секвестрированных *in vitro* из сыворотки человека с помощью Intralipid® [41]. Единственными значимыми факторами были зарегистрированный коэффициент распределения октанол/вода (LogP) и объем распределения каждого препарата. Последовательные исследования *ex vivo* также показали, что уровни радиоактивно меченного бупивакаина снижались быстрее в сердцах крыс, которым вводили липиды, по сравнению с контрольными группами [42,43].

Введенная липидная эмульсия появляется в крови в виде эмульгированных капель масла, воздействуя на липофильную сердечно-сосудистую недостаточность, вызванную лекарственными препаратами, посредством:

- 1) перераспределения токсина из тканей-мишеней (теория липидного стока, основной признанный механизм на сегодняшний день);
- 2) митохондриального увеличения поглощения жирных кислот и усиления выработки энергии клетками (метаболическая теория);
- 3) ограничения воздействия токсинов на натриевые каналы, тем самым способствуя поступлению кальция через потенциал-зависимые кальциевые каналы (мембранная и ионотропная теория);
- 4) активации протеинкиназы В (так называемый Akt), приводящей к цитопротекторному сигнальному каскаду (теория цитопротекции);
- 5) ослабления эндотелий-зависимой вазодилатации, опосредованной оксидом азота, и постшемической вазодилатации за счет снижения биодоступности оксида азота (теория оксида азота); и
- 6) ускорения печеночного шунтирования (фармакокинетическая теория).

Толщина стрелки на **Рисунке 3** представляет собой предполагаемую степень вероятности каждого постулируемого механизма на основе литературы.

Исследования *in vivo* подтвердили существенный вклад разделения в успешную липидную реанимацию. *Niyya et al.* обнаружили, что предварительное введение свиньям липидов защищает их от гипотонии, вызванной амиодароном [44]. В не содержащей липидов водной фазе наблюдались более низкие концентрации амиодарона у свиней, получавших ВЛЭ, по сравнению с контрольной группой, получавшей физиологический раствор. Кроме того, центрифугирование плазмы для отделения, связанного с липидами лекарственного средства, показало, что амиодарон преимущественно распределялся во вновь образованную липидную фазу. *Weinberg et al.*



проанализировали образцы крови крыс, сравнивая вазопрессин с липидной реанимацией Intralipid® при системной токсичности местных анестетиков [43]. Бупивакаин присутствовал в более высоких концентрациях в водной фазе (без липидов) вазопрессина, чем у крыс, получавших ВЛЭ. Лечение липидами привело к снижению концентрации бупивакаина в водной среде и миокарде, что привело к улучшению сердечной деятельности. *Litonius et al.* продемонстрировали увеличение общей концентрации амитриптилина с уменьшением фракции свободного амитриптилина при ВЛЭ после инфузии амитриптилина свиньям, отравленным амитриптилином [45]. В модели внутривенной токсичности трициклического антидепрессанта кломипрамина на кроликах повышение общей концентрации кломипрамина в крови одновременно происходило с улучшением артериального давления после ВЛЭ, что согласуется с секвестрацией токсина во внутрисосудистую липидную фазу [46]. Косвенные доказательства включали тот факт, что липиды могут обратить вспять как неврологическую, так и кардиотоксичность, хотя мозг не метаболизирует жирные кислоты в качестве источника энергии [6]. Наконец, данные фармакокинетики предоставили некоторые доказательства в поддержку этой теории [18,46–48], а также отчеты о случаях заболевания людей [49,50]. Сдвиг коэффициентов распределения для сердца и мозга наблюдался у животных, получавших ВЛЭ и отравленных бупивакаином, которые выздоравливали независимо от какого-либо воздействия на метаболизм бупивакаина, что подтверждает теорию ВЛЭ-зависимого распределения [19].

Новые данные свидетельствуют о том, что к применению теории стока следует подходить по-другому. Благодаря более глубокому пониманию липидной реанимации капли ВЛЭ рассматриваются как липидный челнок, ответственный за механизм захвата/высвобождения для перемещения лекарства, а не только как сток, который захватывает и изолирует лекарство. Вновь сформированный в/венный липидный компартмент временно изолирует лекарство и ускоряет его перемещение от восприимчивых к лекарству органов, таких как мозг и сердце, к депонирующим органам (мышцы, жировая ткань), метаболизировать (печень) и выводить (почки, мочевой пузырь) препарат [19,51]. Сообщалось о транзиторном повышении с последующим снижением концентрации липофильных препаратов в крови после ВЛЭ у животных [51] и человека [52–55]. Интересно, что *Shi et al.* сообщили о снижении концентрации бупивакаина в органах-мишенях интоксикационных крыс в дополнение к увеличению концентрации бупивакаина в печени после инфузии ВЛЭ [51]. Измеренный период полувыведения уменьшился, а клиренс увеличился, что соответствует гипотезе усиленного перераспределения. *Fettiplace et al.* продемонстрировали возникновение секвестрации фармакокинетики в сочетании с кардиотоническими эффектами у крыс, которым перед ВЛЭ вводили токсичные концентрации бупивакаина [19]. Они сообщили о быстром детоксикационном эффекте, связанном с ВЛЭ, действующем в первую очередь на целевые органы (сердце и мозг), в зависимости от эффекта разделения ВЛЭ. Как только концентрация препарата в сердце падала



ниже токсического порога, ВЛЭ вызывала кардиотонический эффект, основанный на комбинированном воздействии увеличения объема и прямого инотропизма. Впоследствии было показано, что улучшение сердечного выброса в сочетании с увеличением переноса крови усиливает перераспределение лекарственного средства в места метаболизма и хранения. Были измерены параметры фармакодинамики и рассмотрено несколько моделей фармакодинамики/фармакокинетики для бупивакаина (с учетом различных механизмов действия ВЛЭ). Авторы сообщили, что наилучшее согласие модели было достигнуто, когда были включены как секвестрирующий, так и кардиотонический эффект. Они также расширили свою теорию, чтобы учесть ускоренный метаболический эффект при терапии ВЛЭ, но метаболизм не был необходим для выздоровления [19]. Эти исследования ясно продемонстрировали, что ВЛЭ обеспечивает множественные, но не обязательно независимые механизмы действия, позволяющие восстановиться после передозировки.

Тем не менее, необходима осторожность, поскольку секвестрация фармакокинетики не всегда приводит к снижению токсичности. Многие вопросы остаются нерешенными. Богатый липидами отсек, обеспечиваемый ВЛЭ, может на самом деле увеличивать желудочно-кишечную абсорбцию липофильных препаратов, что может усиливать токсичность, как показано на модели, где ВЛЭ вводилась до появления сердечно-сосудистой токсичности, в отличие от типичного применения ВЛЭ у людей [56,57]. ВЛЭ может способствовать всасыванию в желудочно-кишечном тракте липофильных препаратов, вводимых перорально в случае передозировки, таких как амитриптилин или верапамил, и тем самым усугублять отравление. Однако точный молекулярный механизм, посредством которого ВЛЭ усиливает абсорбцию лекарств, остается неизвестным. Это может быть связано с увеличением градиента концентрации препарата между интерстициальной жидкостью желудочно-кишечного тракта и системной кровью, содержащей липидную эмульсию, которая проявляет высокое сродство к препарату. На основе этих экспериментальных наблюдений была также выдвинута другая гипотеза [56,57]: ВЛЭ может задерживать перераспределение лекарственного средства в органы с низким кровотоком, что приводит к более высокому воздействию на органы с высоким кровотоком, такие как мозг и сердце, в течение более длительного периода и, в последующем, повышению токсичности препарата. Лечение ВЛЭ при пероральной и парентеральной передозировке, вероятно, различается, особенно если учитывать время и скорость инфузии после первоначального болюсного введения. Поскольку пероральный прием остается основным путем передозировки у людей, срочно необходимы исследования, чтобы понять, как ВЛЭ может изменить фармакокинетику при пероральной передозировке. Примечательно, что в ряде ситуаций токсичность может быть связана не с самим токсикантом, а с его метаболитами. Пути детоксикации и выведения могут стать насыщенными, что сделает поступление липидов неэффективным. Наконец,



необходимо изучить период полувыведения липидных капель, возможное высвобождение из жировой ткани и взаимодействие с сопутствующими лекарствами [58].

Фармакокинетические модели утверждают, что эффект очистки сам по себе не может объяснить быстрое восстановление, происходящее после введения ВЛЭ [48]. Продолжительные усилия по сердечно-легочной реанимации, поддерживающие эффективное кровообращение, важны для обеспечения ускоренного перераспределения до тех пор, пока не возникнут эффекты ВЛЭ. Препараты, для которых применялась детоксикация ВЛЭ, имеют разные химические свойства и фармакокинетические профили. Доминирующий механизм для всех случаев маловероятен. Конечно, одних лишь данных фармакокинетики недостаточно для обоснования ВЛЭ в качестве предлагаемой детоксикационной терапии.

3.2. Кардиотонические эффекты

Только эффект очистки и прямой сердечный эффект, рассматриваемые вместе, могут объяснить быстрое восстановление после токсичности препарата [19,59]. ВЛЭ способна оказывать прямое физиологическое воздействие на сердце и сосудистую систему, улучшая сердечный выброс [59,60], что может способствовать ускоренному перераспределению токсина.

Основные механизмы, позволяющие улучшить сердечный выброс за счет ВЛЭ, до конца не выяснены. Объем влитой ВЛЭ является серьезной, но не единственной проблемой, и другие участники до сих пор неясны. Гипотеза притока кальция и жирных кислот является наиболее популярной. Предполагается, что жирные кислоты увеличивают приток кальция в клетки миокарда, оказывая положительный инотропный эффект [61]. Было показано, что применение как насыщенных, так и ненасыщенных свободных длинноцепочечных жирных кислот активирует потенциал-зависимые кальциевые каналы в изолятах миокарда [34].

Большая липидная нагрузка может компенсировать мощное ингибирование метаболизма жирных кислот, вызванное токсином, обеспечивая источник энергии для клеток миокарда [62]. Исследования показали, что бупивакаин нарушает митохондриальную классическую передачу сигналов инсулина, включая протеинкиназу В (Akt), и активирует другие контроллеры гомеостаза глюкозы, включая 50-аденозинмонофосфат-активируемую протеинкиназу (АМРК). Обе киназы интегрируют передачу сигналов, модулирующую чувствительность к эндогенному инсулину, что приводит к накоплению гликогена в сердечной ткани. Сенситализация сигналов служит защитным механизмом для нормализации обработки энергии в условиях нарушения метаболизма, что приводит к улучшению сократимости миокарда во время восстановления [63]. Эта гипотеза главным образом зависит от времени введения ВЛЭ с учетом события ишемии/реперфузии [64]. Этот «энергетическо-метаболический эффект» может объяснить, каким образом ВЛЭ может принести пользу при отравлениях ме-



нее липофильными препаратами [19]. Несмотря на привлекательность, доказательства, подтверждающие этот возможный механизм эффектов ВЛЭ, все еще скудны и требуют дополнительных исследований на клеточном и молекулярном уровнях.

3.3. Другие механизмы

Установлена роль сосудосуживающих свойств ВЛЭ на сосудистую сеть. Однако относительный вклад сердца и сосудов в окончательные эффекты неясен [65]. ВЛЭ может ослаблять эндотелий-зависимую вазодилатацию, опосредованную оксидом азота, и постишемическую вазодилатацию за счет снижения биодоступности оксида азота [66–68]. Положительная адренергическая сенсibilизация является одной из возможных гипотез, объясняющих вазоконстрикцию, вызванную ВЛЭ [69]. Кроме того, жирные кислоты оказывают прямое воздействие на натриевые и кальциевые каналы, что специфически подавляет антагонизм местных анестетиков в отношении натриевых каналов или ограничивает действие блокаторов кальциевых каналов [70–72]. Антагонисты натриевых каналов являются наиболее известными токсикантами, участвующими в случаях с положительным исходом, связанным с ВЛЭ, с сообщениями о быстром уменьшении длительности интервала QRS [4,73,74].

Инфузия ВЛЭ ослабляет сердечную ишемически-реперфузионное повреждение. Постишемическое введение липидов грызунам, как наблюдалось в экспериментах с метаболическими ингибиторами, снижало вероятность перехода митохондриальной проницаемости и апоптоза [75,76]. Ишемически-реперфузионное повреждение ограничивалось ингибированием переходных пор проницаемости митохондрий в результате фосфорилирования гликогенсинтазы-киназы-3 различными киназами (Akt, фосфоинозитид-3-киназой и внеклеточными сигналы-регулируемыми киназами). Активация этих цитопротекторных путей, вероятно, способствует клинически наблюдаемому преимуществу ВЛЭ при отравлении [77–79].

3.4. Вклад и ограничения экспериментальных моделей

Мета-анализ исследований на животных (n=16 исследований) подтвердил преимущества использования ВЛЭ в сочетании с мерами жизнеобеспечения для лечения токсичности, вызванной местными анестетиками, особенно в отношении бупивакаина [80]. Это исследование показало значительное снижение смертности, связанное с ВЛЭ (отношение шансов 0,24; 95% доверительный интервал 0,1–0,56, $p=0,0012$) и особенностей токсичности препарата. Аналогичным образом, в модели крыс, отравленных амлодипином, выживаемость и гемодинамика были улучшены при использовании ВЛЭ по сравнению с контрольной группой и метиленовым синим, хотя положительный эффект был небольшим [81]. В модели токсичности amitriptилина на морских свинках ВЛЭ улучшала гемодинамику, что подкреплялось быстрым подавлением натриевого тока в кардиомиоцитах желудочков изолированного перфузируемого сердца [82]. Интересно, что систематический обзор доступных исследований



на животных (n=58 исследований) подчеркнул гетерогенность и ограничения исследования, в основном в отношении экспериментальных условий реанимации, таких как соответствующее обеспечение проходимости дыхательных путей и непрямой массаж сердца в моделях, включая остановку сердца [83]. Свиньи не получили тех же преимуществ, что и другие животные, в моделях токсичности, связанной с местными анестетиками из-за введенной дозы ВЛЭ, дизайна эксперимента и возникновения анафилактикоидных реакций на липиды. Модели, не относящиеся к свиньям, продемонстрировали более однородную эффективность в отношении всех токсинов. Таким образом, исследователи по-прежнему требуют дополнительных экспериментальных данных для прояснения методологических проблем у свиней и подтверждения роли ВЛЭ в передозировке не анестезирующих препаратов.

4. РЕКОМЕНДАЦИИ И ПРАКТИЧЕСКИЕ СООБРАЖЕНИЯ

4.1. Рекомендации

Помимо общепринятого подхода при токсичности при использовании местных анестетиков, ВЛЭ все еще исследуется как детоксикационная терапия для липофильных препаратов, включая трициклические антидепрессанты, бета-блокаторы, блокаторы кальциевых каналов и кокаин. Однако, несмотря на то, что многочисленные клинические отчеты об использовании терапии ВЛЭ с успешной детоксикацией обнадеживают, универсального положительного консенсуса не существует из-за неопределенных механизмов действия детоксикации, опасений по поводу путей интоксикации, отсутствия испытаний на людях, занижения сведений о неудачных методах лечения, и все виды предвзятости в опубликованной литературе.

Эксперты рабочей группы по липидной эмульсии (представляющие Американскую академию клинической токсикологии, Европейскую ассоциацию токсикологических центров и клинических токсикологов, Азиатско-Тихоокеанскую ассоциацию медицинской токсикологии, Американский колледж медицинской токсикологии, Американскую ассоциацию токсикологических центров и Канадскую Ассоциацию токсикологических центров) недавно оценили доказательства использования ВЛЭ при остром отравлении [84]. Была использована строгая методология оценки, разработки и оценки рекомендаций (GRADE) [85,86]. Две подгруппы подготовили углубленные обзоры ВЛЭ при системной токсичности местных анестетиков [2] и токсичности, связанной с другими препаратами [5].

Несмотря на многочисленные сообщения, поощряющие использование ВЛЭ при острых отравлениях кардиотоксическими препаратами, комиссия по голосованию обнаружила отсутствие доказательств, позволяющих рекомендовать его использование при большинстве отравлений и клинических сценариев, в которых ранее сообщалось о его использовании. Таким образом, преобладание нейтральных голосов (в результате баланса между оценками за и против, а не недостатка данных,



что привело бы к отсутствию рекомендаций вообще), вероятно, отражает осторожность рабочей группы при выработке рекомендаций за или против терапии, в которой так мало умеренных - или существовали высококачественные человеческие данные [84]. Опубликованные исследования весьма разнородны. Из-за ограничений двух доступных РКИ [87,88] вариабельность результатов среди исследований была связана с количеством введенного ВЛЭ (болюсная и инфузионная доза, время введения), отсутствием точных измеренных изменений и интервалом между приемом внутрь и госпитализацией окончательных выводов с значимой интерпретацией сделано не было.

Рабочая группа тщательно рассмотрела несколько конкретных вопросов по 22 токсинам. Когда ВЛЭ должна быть терапией первой линии? Является ли ВЛЭ препаратом выбора при остановке сердца или опасной для жизни токсичности? Должны ли мы когда-либо использовать ВЛЭ при неопасной для жизни токсичности определенных лекарств? Для детального анализа исследований и описаний случаев эксперты направили читателей к нескольким недавним обзорам, упомянутым выше [2,5,84]. В **Таблице 2** суммированы эти рекомендации:

- При остановке сердца, вызванной бупивакаином, рекомендовалась ВЛЭ после начала стандартной СЛР (1D) (полное согласие), в то время как рекомендация была нейтральной (равновесие между риском и пользой) в отношении использования ВЛЭ при остановке сердца из-за других местных анестетиков;
- В случае остановки сердца, связанной с применением других местных анестетиков, рекомендации не были предоставлены из-за отсутствия доказательств. Значительная вариабельность профилей липофильности и токсичности других местных анестетиков делает недействительными рекомендации, сделанные на основе аналогий, а не данных. Однако с точки зрения соотношения риск/польза вред оказался очень низким, что привело к нейтральному голосованию в этой ситуации, а это означает, что ВЛЭ можно использовать в качестве терапии первой линии;
- При опасной для жизни токсичности, вызванной бупивакаином, эксперты предложили использовать ВЛЭ как часть методов лечения (2D) и рекомендовали ее использование при токсичности, вызванной всеми другими местными анестетиками, если другие методы лечения неэффективны или в качестве крайней меры (1D);
- При неопасной для жизни токсичности, вызванной бупивакаином или другими местными анестетиками, рекомендация по использованию ВЛЭ была нейтральной;
- При остановке сердца, связанной со всем другим препаратами (антиаритмические препараты 1-го класса, баклофен, оланзапин, другие нейролептики, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, ивермектин, малатион



и другие пестициды/инсектициды) рекомендация по использованию ВЛЭ была нейтральной;

- При угрожающей жизни токсичности, вызванной антиаритмическими препаратами 1 класса, баклофеном, ивермектином и селективными ингибиторами обратного захвата серотонина, рекомендация по использованию ВЛЭ была нейтральной;
- При угрожающей жизни токсичности, вызванной малатионом и другими пестицидами/инсектицидами, оланзапином и другими нейролептиками, эксперты предложили не использовать ВЛЭ в качестве терапии первой линии (2D);
- При неопасной для жизни токсичности, вызванной всеми этими препаратами, малатионом и другими пестицидами/инсектицидами, эксперты предложили не использовать ВЛЭ в качестве терапии первой линии (2D).

Таблица 2. Краткое изложение международных рекомендаций по внутривенной терапии липидными эмульсиями при отравлениях кардиотоксическими веществами (адаптировано из *Gosselin, S. et al.* [84]).

Токсины	Остановка сердца	Угрожающая жизни токсичность	Неопасная для жизни токсичность
Бупивокаин	Сильная (1D)	Сильная при рефрактерном состоянии (1D)	Нейтральная
Другие местные анестетики	Нейтральная	Слабая при рефрактерном состоянии (2 D)	Нейтральная
Антиаритмические препараты 1 класса	Нейтральная	Нейтральная	Нет показаний (2 D)
Бета-блокаторы (жирорастворимые)	Нейтральная	Нейтральная	Нет показаний (2 D)
Бета-блокаторы (не растворимые в жирах)	Нейтральная	Нет показаний (2 D)	Нет показаний (2 D)
Оланзапин	Нейтральная	Нейтральная	Нет показаний (2 D)
Другие антипсихотики	Нейтральная	Нет показаний (2 D)	Нет показаний (2 D)
Дилтиазем и верапамил	Нейтральная	Нет показаний (2 D)	Нет показаний (2 D)
Дифенингидрамин (димедрол)	Нейтральная	Нет показаний (2 D)	Нет показаний (2 D)
Баклофен	Нейтральная	Нет показаний (2 D)	Нет показаний (2 D)
Бупропион	Нейтральная	Слабая при рефрактерном состоянии (2 D)	Нет показаний (2 D)
Кокаин	Нейтральная	Нет показаний (2 D)	Нет показаний (2 D)
Ивермектин	Нейтральная	Нейтральная	Нет показаний (2 D)
Другие инсектициды	Нейтральная	Нет показаний (2 D)	Нет показаний (2 D)
Малатион	Нейтральная	Нет показаний (2 D)	Нет показаний (2 D)
Другие пестициды	Нейтральная	Нет показаний (2 D)	Нет показаний (2 D)
Ламотриджин	Нейтральная	Нет показаний (2 D)	Нет показаний (2 D)
Амитриптилин	Нейтральная	Слабая при рефрактерном состоянии (2 D)	Нет показаний (2 D)



Другие трициклические антидепрессанты	Нейтральная	Нет показаний (2 D)	Нет показаний (2 D)
Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина	Нейтральная	Нейтральная	Нет показаний (2 D)

4.2. Практические соображения

Многие практические аспекты терапии ВЛЭ не были подтверждены в клинических условиях: оптимальная доза для клинической эффективности, пороговая доза для побочных эффектов и минимальная или максимальная продолжительность инфузии [3,5,6]. Доказательств в поддержку какого-либо конкретного подхода недостаточно. В случае быстрого эндогенного клиренса ни в одном исследовании не оценивалась эффективность инфузии после болюсного введения по сравнению с болюсным введением отдельно. Наиболее рекомендуемым режимом дозирования было начальное внутривенное болюсное введение 1,5 мл/кг липидной эмульсии с последующей инфузией 15 мл/кг/ч в течение 30 минут с возможностью введения дополнительных болюсов с интервалом в 5 минут, если это необходимо, но этот протокол был произвольным. [5,84]. Однако режим дозирования, очевидно, может зависеть от токсиканта и пути интоксикации. Таким образом, понимание фармакокинетики, фармакодинамики и возможных изменений фармакокинетики, возникающих в результате различных парадигм инфузии данного препарата, важно для оптимизации и/или упрощения рекомендуемого режима, который должен быть определен в базовых моделях и впоследствии подтвержден в РКИ для получения максимальной эффективности. уровень доказательности. Что касается составов ВЛЭ, комиссия согласилась с тем, что данных для обсуждения других составов, кроме 20% Intralipid®, при отравлениях человека недостаточно, пока не будут опубликованы сравнительные исследования [84]. Следует отметить, что в редких исследованиях сообщалось об эффективности других ВЛЭ [89], тогда как в большинстве исследований рекомендовалось использование Интралипида® [36].

Данных о зависимости дозы/реакции ВЛЭ на обратную токсичность у людей недостаточно для определения оптимальной продолжительности терапии. В литературе сообщается о разнообразном диапазоне болюсных доз, скоростей и продолжительности инфузии, что исключает какой-либо точный анализ оптимального режима дозирования. Из-за отсутствия исторических данных, указывающих на рецидив токсичности после наступления клинического улучшения, следует рассмотреть возможность прекращения инфузии при достижении устойчивого клинического улучшения или, если достижение конечной точки требует времени, до достижения максимальной дозы. Однако это умозрительно, и необходимы исследования [90]. Чтобы избежать липидной перегрузки, было предложено, чтобы дозы ВЛЭ не превышали 10% от общего объема крови, чтобы ограничить осложнения, возникающие из-за увеличения концентрации триглицеридов (превышение 15 ммоль/л) [91,92]. Кроме того,



следует избегать перегрузки жидкостью, поскольку она представляет собой растущую проблему у реанимированных пациентов, получающих ВЛЭ [93]. Подходящее время для ВЛЭ также неизвестно. Лекарственное взаимодействие между ВЛЭ, сопутствующей терапией и поступившим в организм токсикантом представляет собой потенциальную проблему [56,94]. Наконец, нет единого мнения о том, полезно ли назначать ВЛЭ уже при появлении продромальных признаков острой интоксикации, в том числе и в случае токсичности при использовании местных анестетиков [95].

Стабильность и стерилизация ВЛЭ не представляют собой актуальных проблем. Отравленному больному ВЛЭ вливают из изготовленной упаковки с помощью центрального или периферического венозного катетера без особых манипуляций со стороны лиц, осуществляющих уход, в отличие от условий его введения при парентеральном питании. Важно сохранить стабильную эмульсию с размером капель ~300 нм и относительно узким распределением глобул по размерам (200–600 нм). Ни в одном исследовании специально не изучались требования к стабильности эмульсии в условиях инфузии ВЛЭ отравленным пациентам.

4.3. Вопросы безопасности

Осложнения после ВЛЭ, проводимого в рамках длительного парентерального питания, хорошо известны (**Таблица 3**).

Таблица 3. Побочные эффекты, связанные с длительным применением липидных эмульсий

- | |
|--|
| <ol style="list-style-type: none">1. Дислипидемия (гипертриглицеридемия)2. Панкреатит3. Анафилаксия4. Искажение результатов лабораторных исследований5. Увеличение фракции шунта и давления в легочной артерии.6. Острый респираторный дистресс-синдром.7. Тромбофлебит при периферическом введении.8. Жировая эмболия (легочная, церебральная, селезеночная, плацентарная)9. Риск заражения10. Повышенное воспаление, гиперкоагуляция, тромбоцитопения.11. Модуляция клеточного иммунитета.12. Повышенный окислительный стресс |
|--|

Недавно были рассмотрены осложнения, которые связаны с проведением липидной реанимации [96]. Такие нежелательные явления важно учитывать, когда клиницистам необходимо провести анализ риска/пользы, который, по-видимому, пропорционален скорости инфузии и общей полученной дозе. Необходимо сообщать обо всех нежелательных явлениях, связанных с введением ВЛЭ, в современной литературе по клинической токсикологии, поскольку значительные нежелательные явления могут возникать редко и требуют тысяч применений. Клиницисты должны



знать об ожидаемом появлении лабораторных отклонений после инфузии ВЛЭ. На измерение ряда распространенных анализов может заметно влиять липидемия, возникающая в результате ВЛЭ. Недостаточное понимание этого эффекта может привести к непреднамеренным ошибкам лечения [92]. Поэтому очень важно взять образец крови перед перфузией липидов и связаться с лабораторией. Они могли бы иметь возможность вращать плазму после введения ВЛЭ, прежде чем анализировать и интерпретировать результаты в случаях очень липемических образцов. Недавнее лабораторное РКИ показало, что почти все тесты, проведенные на платформе Cobas 8000 (Roche Diagnostics, Мейлан, Франция) с образцами, полученными от здоровых участников, получавших ВЛЭ, оказались неудачными [97]. Однако эффекты ВЛЭ были ограничены 60-минутным интервалом времени, а последствия оказались незначительными, особенно в отношении щелочной фосфатазы, билирубина, фосфата и карбамида. Все результаты можно получить вручную.

Наконец, использование экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО) после или во время липидной реанимации может быть связано с отложением жира в контурах и повышенным образованием тромбов [98]. ВЛЭ может затруднить заместительную почечную терапию из-за коллапса фильтра или полной окклюзии вследствие тяжелой липидемии [99,100]. В отчете о случае поток ЭКМО быстро ухудшился из-за отложения липидов на оксигенаторе контура, несмотря на соответствующую системную антикоагуляцию, статус объема и положение канюли, а также усилия команды по аспирации крови из портов мониторинга оксигенатора [100].

4.4. Клинические неопределенности

Существуют многочисленные мета-анализы, описательные обзоры и национальные рекомендации, выводы которых немного отличаются, а иногда и противоречивы, по сравнению с выводами экспертов Рабочей группы по липидным эмульсиям [101–105]. Интересно, что количественный мета-анализ того же набора данных пришел к другому выводу относительно доказательств в поддержку эффективности ВЛЭ при системной токсичности местных анестетиков [80]. Мета-анализ, включающий шесть РКИ, проведенных при остром отравлении фосфорорганическими пестицидами, показал, что липидная реанимация, вероятно, улучшает прогноз и функцию печени пациентов [106]. Напротив, более позднее индийское РКИ не выявило никаких преимуществ в этой ситуации при изучении вызванных ВЛЭ изменений в общей дозе атропина в течение первых 24 часов для лечения холинергического криза в дополнение к стандартной помощи [107]. Другие РКИ, проведенные после публикации рекомендаций, также подтвердили альтернативные выводы. Иранское РКИ с спорной методологией показало пользу применения ВЛЭ у пациентов, отравленных трамadolом, в качестве дополнения к стандартной помощи для предотвращения судорог [108]. Наконец, было показано, что у пациентов с острым отравлением клозапином



ВЛЭ улучшает оценку комы Глазго, обращает вспять удлинённый интервал QTc и сокращает продолжительность пребывания в больнице [109]. Следует отметить, что все РКИ подтвердили безопасность ВЛЭ или сообщили об отсутствии побочных эффектов, связанных с его применением [87,88,106–109].

Клинические токсикологи по-прежнему настроены скептически, требуя разъяснений относительно того, насколько полезна ВЛЭ при отравлениях, отличных от системной токсичности местных анестетиков [110,111]. Интересный подход, основанный на Национальной системе данных о отравлениях (NPDS) Ассоциации токсикологических центров (AAPCC), выявил сотни случаев отравлений кардиотоксикантами, зарегистрированных в 2010–2015 годах, при которых проводилась липидная реанимация, иногда даже до начала сердечно-сосудистого коллапса, и наступления клинической смерти [112]. Несмотря на предполагаемое временное улучшение у части этих пациентов, наблюдались побочные эффекты. По оценкам, количество опубликованных случаев неудачи ВЛЭ превышает количество опубликованных случаев успеха. Однако, несмотря на то, что в таких ситуациях ожидался повышенный уровень смертности, поскольку ВЛЭ предназначена для лечения опасной для жизни токсичности, обычно невосприимчивой к традиционным фармакологическим методам лечения, потенциальные предвзятые публикации в публикациях не должны изменить выводы об эффективности ВЛЭ. Еще предстоит провести более обширные фундаментальные и клинические исследования высокого уровня.

5. СЛЕДУЮЩИЕ ЗАДАЧИ

5.1. Лучшие мусорщики

Исследования ВЛЭ для биодетоксикации ограничивались эмульсиями для парентерального питания, но диапазон конструкций эмульсий широк. Абсорбционные свойства могут быть оптимизированы для секвестрации лекарств, чтобы повысить эффективность детоксикации на основе эмульсии. Обратное проектирование принципов, лежащих в основе доставки лекарств, приведет к эффективному поглощению с более высокой способностью связывания и большей специфичностью [113–115].

Системы на основе нано технологий различных размеров, форм и составов рассматривались из-за их модульных свойств с точки зрения средства связывания, профиля биораспределения и времени циркуляции.

Поверхность эмульсии, тип и концентрация поверхностно-активного вещества, длина цепи жирных кислот и электростатическое поглощение заряженных лекарств представляют собой параметры, которые можно модифицировать для оптимизации функциональности связывания, чтобы перераспределить вызывающий нарушение токсикант от его мишени в кровь или вызвать его метаболизм в крови. безобидные или менее активные метаболиты.

5.2. Нетриглицеридные составы



Все эмульсии для парентерального питания содержат триглицеридные масла, но было продемонстрировано, что некоторые эмульсии, в которых используются масла, не полученные из триглицеридов, имеют больший потенциал секвестрации и поглощения. Однако препараты, не содержащие триглицеридов, могут также не оказывать кардиотонического эффекта, который считается важным механизмом действия при восстановлении после токсичности [116,117].

5.3. Липосомы

Липосомы представляют собой сферические везикулы диаметром от десятков нанометров до десятков микрометров с водным ядром, окруженным одним или несколькими концентрическими бислоями фосфолипидов [118]. Это хорошо зарекомендовавшие себя средства доставки лекарств. В качестве детоксикационной терапии липосомы были впервые исследованы в 1973 году в качестве носителей хелатирующих агентов при отравлении тяжелыми металлами [119]. Липосомы можно модифицировать несколькими способами для связывания лекарств или токсинов. Гидрофобную липосомальную мембрану, изготовленную из фосфолипидов, можно модифицировать поверхностными зарядами для электростатического притяжения лекарств. К этим фосфолипидам можно присоединить полимеры, такие как полиэтиленгликоль, для улучшения биосовместимости и увеличения времени циркуляции. Гидрофильная внутренняя часть может быть составлена с измененным pH по сравнению с окружающей средой и содержать метаболические ферменты.

Липосомы, обладающие трансмембранными градиентами pH, изучались на предмет их способности эффективно захватывать и транспортировать лекарства *in vitro* [120], *ex vivo* [121] и *in vivo* [122–124]. Было разработано несколько липосомальных методов детоксикации, которые содержат водную внутреннюю часть с измененным pH, при котором целевое лекарство ионизируется. Действительно, незаряженные формы многих лекарств гидрофобны, и ионизация таких лекарств существенно увеличивает их растворимость в воде. Разница во внутреннем pH создает градиент концентрации, позволяющий незаряженному лекарственному средству диффундировать через мембрану внутрь и изолироваться из кровотока. Эти липосомы с градиентом pH делают процесс обратной диффузии через липофильную мембрану намного медленнее, чем липидные капли. Более 80% лекарств, обычно вызывающих отравления, являются амфифильными, слабыми основаниями и, следовательно, являются подходящими кандидатами для этого подхода. Также было показано, что препарат взаимодействует как с поверхностью липосомы посредством электростатических взаимодействий, так и с бислоем посредством гидрофобных взаимодействий [125–127]. Недавно, в самом начале использования ВЛЭ, *Forster et al.* оценили эффекты добавления липосом с градиентом pH в жидкость для перитонеального диализа. Концентрации в диализате нескольких препаратов, включая пропранолол,



амитриптилин, галоперидол и фенobarбитал, были повышены у крыс, которым вводили перорально [125]. Наконец, липосомы были оценены как носители, содержащие несколько других секвестрирующих агентов, антидотов или метаболизирующих ферментов [128–130]. В ближайшем будущем ожидаются многообещающие результаты с трансляционным потенциалом в прикроватном режиме.

Несмотря на ограниченное количество исследований, липосомы, по-видимому, столь же эффективны, как и ВЛЭ, для детоксикации из-за более сильного взаимодействия, наблюдаемого с различными протестированными лекарствами, и сопоставимых профилей восстановления после токсичности, полученных на животных. Универсальность конструкции (градиенты pH, поверхностные заряды, инкапсулированные антидоты, липидный состав) делает липосомы более привлекательными для будущих методов детоксикации [131]. Дополнительные вопросы еще предстоит изучить, включая стабильность, влияние на фармакокинетику препарата [132] и физиологические эффекты *in vivo* [133]. Однако липосомы могут быть не в состоянии обеспечить необходимые дополнительные кардиотонические эффекты, демонстрируемые ВЛЭ.

5.4. Будущие соображения по поводу детоксикационной терапии

Чтобы снизить концентрацию лекарственного средства ниже токсического уровня в тканях-мишенях, необходимо лучше понять важные факторы, чтобы предсказать динамику детоксикации с использованием коллоидных систем. Время секвестрации может быть значительно короче, чем время, необходимое для диффузии лекарства через ткани или выведения [115,134].

После секвестрации лекарства коллоидной системой пониженная концентрация свободного лекарства позволит ему перераспределиться из некоторых быстро уравнивающих тканей, таких как сердце и легкие, для поддержания равновесия. Однако другие ткани могут продолжать медленно высвобождать лекарство обратно в кровообращение даже после того, как детоксикационная терапия была удалена из кровообращения. Измерение каждого из этих параметров и включение всех соответствующих механизмов и параметров в модели фармакокинетики/фармакодинамики могло бы стать полезным подходом к разработке методов лечения передозировки [19,47,135].

Будущие агенты детоксикации могут действовать как многоцелевые агенты, удаляя и захватывая вредный токсикант, ускоряя его метаболизм до неактивных соединений и доставляя противоядия. Сочетание различных антидотных стратегий может синергически антагонизировать эффект соединения-нарушителя.

Перевод к постели больного также потребует внедрения хорошо продуманных протоколов *in vivo*. В нескольких исследованиях нейтрализующую терапию применяли либо до, либо через несколько минут после введения токсиканта, часто внутривенно. Эти схемы введения не характерны для острых интоксикаций, которые



обычно возникают за пределами медицинских учреждений, не лечатся немедленно и в основном связаны с пероральным приемом. Воспроизведение реалистичных сценариев отравления в предстоящих исследованиях антитоксинов будет очень важным, прежде чем переходить к изучению людей.

Случаи отравления липофильными препаратами у людей в крайних случаях встречаются нечасто, но необходимо провести РКИ, чтобы обеспечить более информативную оценку роли ВЛЭ при отдельных отравлениях. Для улучшения знаний в этой зарождающейся области неоценимым может оказаться руководство с использованием данных реестра, включая как успешные случаи использования ПЕ, так и другие случаи. Один реестр данных доступен по следующей ссылке <http://www.lipidrescue.org/> (по состоянию на 25 апреля 2023 г.).

6. ВЫВОДЫ

Имеющиеся данные подтверждают использование ВЛЭ только при системной токсичности местных анестетиков и отравлениях липофильными кардиотоксическими препаратами, когда существует непосредственная угроза жизни, а другие методы лечения оказались неэффективными. ВЛЭ в качестве противоядия остается в зарождающейся области, требующей дальнейших доклинических исследований, клинических исследований и систематических отчетов об использовании у людей, прежде чем давать какие-либо рекомендации. Существует неполное понимание эффективности, механизмов действия и безопасности ВЛЭ. Нам нужны хорошо спланированные РКИ на тщательно отобранных группах пациентов, чтобы обеспечить наиболее эффективное использование ВЛЭ.

Библиография доступна в оригинальной англоязычной версии данной статьи по адресу:

Pharmaceutics 2023, 15, 1396. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15051396>