

Lokální anestetika v zubním lékařství

Vladimír Ščigel

1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy, Stomatologická klinika, Praha

Institut klinické a experimentální medicíny, Praha

Privátní zubní praxe, Praha

Lokální anestetika představují nejpoužívanější skupinu léčiv ve stomatologii. Předkládaná práce poskytuje stručný přehled aktuálně dostupných přípravků.

Klíčová slova: lokální anestetika, artikain, lidokain, trimekain, mepivakain, bupivakain, toxicita.

Local anesthetics in dentistry

Local anesthetics represent the most frequent group of drugs used in dentistry. This article provides a brief overview of contemporary available agents.

Key words: local anesthetics, articaine, lidocaine, trimecaine, mepivacaine, bupivacaine, toxicity.

Úvod

Místní znecitlivění dnes představuje zcela neodmyslitelný základ pro bezbolestné ošetření ve stomatologii. Lokální anestetika tak tvoří páteří skupinu farmak nejčastěji používaných v zubní praxi. Jsou považována za jedny z nejbezpečnějších léčiv (pokud jsou používána správně) a jsou nezbytnou součástí řešení peroperační i pooperační bolesti.

Z historie

Od prvního injekčního použití lokálního anestetika (LA) Dr. Halstedem ke znecitlivění dolní čelisti uplynulo již více než sto třicet let, kdy byl v roce 1885 poprvé aplikován kokain k ovlivnění nervus alveolaris inferior. Tím se otevřela nová éra řešení bolesti, a to nejenom v zubním lékařství. Avšak zásadním milníkem se pro lokální anestezii jako metodu volby stal rok 1905 s uvedením **prokainu** do klinické praxe (2% roztok s adrenalinem v ředění 1 : 50 000). Jeho původní název Novocain se stal záhy široce známým synonymem pro místní znecitlivění při zubním ošetření. Na dalších více než čtyřicet let se stal tento

amino-ester, dodnes mnohými označovaný jako „zlatý standard“, spolu s dalšími jemu chemicky příbuznými léčivy (především propoxykainem a tetrakainem) zcela nejpoužívanějším LA. V roce 1948 pak švédská firma Astra Pharmaceuticals přichází na trh s chemicky zcela odlišným novým typem LA ze skupiny **amino-amidů – lidokainem**. Ve srovnání s prokainem, který se velmi rychle vstřebával, účinkoval krátce a vedl i k řadě alergických reakcí, měl lidokain mnohem lepší klinické i farmakologické vlastnosti. Od prokainu se sice lišil asi dvakrát vyšší toxicitou, ale i tak se na dalších několik desetiletí stal jakýmsi standardem v lokální anestezii. Ze stejné chemické skupiny amino-amidů byly postupně syntetizovány i další přípravky – **mepivakain** (1960), **prilokain** (1965), **bupivakain** (1972) a **etidokain** (1976), které se uplatňovaly především ve všeobecné medicíně a stomatologie si postupně mnohé z nich také oblíbila. Amino-amidy tak téměř vytlačily z používání „prokainovou řadu“ amino-esterů, přesto i v současnosti se k této původní skupině někteří výrobci vrací a jsme tak svědky jisté renesance „starých anestetik“.

Zcela novou etapu v rozvoji lokální anestezie pak zahájil v roce 1976 do praxe zavedený **artikain** (původně označovaný jako carticain). Jeho odlišná chemická struktura náležející do skupiny **amido-amidů** a zcela výjimečné farmakologické vlastnosti z něj do dnešní doby vytvořila léčivo, které je nikoli v nadsázce často označováno jako „platinový standard“. Již koncem uplynulého milénia se stal artikain nejrozšířenějším LA na starém kontinentu a svoji pozici si dosud uchovává. Ve Spojených státech byl schválen do praxe až v roce 2000, v Austrálii v roce 2005, kde se stal téměř okamžitě nejoblíbenějším LA (1, 2).

Lokální anestetika v současné praxi

Injekčně podávaná LA mají za úkol inhibovat vedení nervového vzruchu reverzibilní bloádou sodno-draselné pumpy při propagaci akčního potenciálu. Pro dentální účely se k roztokům LA přidávají vazokonstrikční přísady. Nejpoužívanějším LA v současné stomatologické praxi je artikain, který jako jediný dostupný přípravek na našem trhu obsahuje i vazokonstrikční přísadu adrenali-

nu. K dispozici jsou pak ještě lidokain, mepivakain a bupivakain. Již mimo klinický význam je prokain.

Artikain

Artikain představuje jediné LA, které obsahuje thiofenový kruh se zabudovanou molekulou síry a ten je také zodpovědný za vysokou liposolibilitu umožňující rychlý nástup účinku. Jeho chemickou strukturu navíc charakterizuje přítomnost amidové i esterové vazby. Tato skutečnost má veliký význam pro jeho metabolismus, který nastává již v krevním oběhu štěpením esterové vazby plazmatickou pseudocholinesterázou, teprve potom pokračuje v játrech konverzí na inaktivní metabolit kyselinu artikainovou. I díky tomu je jeho index toxicity nižší než u prokainu – svého času označovaného jako zlatý standard s indexem 1 pro srovnávání toxicity s ostatními LA – a udává se v rozmezí 0,6–0,8 (3). Pro vysokou vazbu na plazmatické bílkoviny – asi 95 % – je také dostatečně dlouhý jeho klinický lokálně-anestetický účinek. Artikain a jeho metabolity jsou vylučovány ledvinami, pouze 5–10 % artikainu je vyloučeno v nezměněné formě (4).

V klinické praxi je artikain používán ve 4% koncentraci, která se v minulosti stala i terčem kritiky a spekulací ohledně jeho potenciální neurotoxicity způsobující nechirurgicky vzniklé parestie v oblasti nervus lingualis a nervus alveolaris inferior. Bylo však opakovaně dokázáno, že k podobným úvahám není důvod (5, 6).

Na rozdíl od zámoří je v Evropě platné rozdílné dávkování artikainu u dětí (5 mg/kg) a u dospělých (7 mg/kg).

Lidokain

Představuje historicky první LA amidového (acetanilidového) typu a od konce 40. let minulého století se stal nejrozšířenějším přípravkem používaným nejenom k místnímu znecitlivění, ale i jako antiarytmikum v kardiologii. V současné době je pro zubní praxi v ČR dostupný pouze ve 2% koncentraci bez přísady adrenalinu a používá se ojediněle. Patří mezi nejbezpečnější léčiva indiko-

vaná u gravidních pacientek a u dětí mladších 4 let. Vykazuje rovněž jenom výjimečně alergické reakce.

Nejvýznamnější pozici ve stomatologii zastává lidokain jako povrchově účinné LA, a to jak ve formě spreje (zpravidla baze o koncentraci kolem 10 %), tak i ve formě gelů – v zahraničí dostupných ve formě komerčních přípravků, u nás připravitelů magistraliter jako IPLP.

Lidokainu chemicky i klinickými charakteristikami velmi blízkým léčivem je pak československá originalita trimekain. V zubní praxi se v injekční podobě podobně jako prokain již nevyužívá, podobně jako lidokain se dá použít na přípravu gelu ke znecitlivění sliznice (tab. 1) (7).

Mepivakain

Mepivakain je LA acetanilidové řady, které se ve stomatologii nejvíce využívá pro svůj rychlý nástup účinku a dobrý průnik měkkými i tvrdými tkáněmi. Vyznačuje se vlastním velmi slabým vazokonstrikčním efektem, který není způsoben ovlivněním α_1 receptorů a umožňuje tak jeho použití i bez přísady adrenalinu. Roztok 3% mepivakainu bez dalších přísad je jednou z volby u pacientů s alergickou anamnézou na LA. Zanedbatelné ovlivnění kardiovaskulárního a respiračního systému při terapeutických dávkách předurčuje jeho použití při ošetřování pacientů se zdravotními riziky (8). V ČR je dosud registrován, ale dočasně nedostupný.

Bupivakain

O bupivakainu se všeobecně ví, že bývá označován za anestetikum volby u polyvalentních alergií. Jeho běžné užívání v dentální praxi je však velice omezené. Nekomfortní balení ve velkých ampulích, pomalý nástup účinku i vyšší cena limituje jeho zařazení do každodenní praxe. Je charakterizován relativně vysokou toxicitou (vůči prokainu je to 8) a svým prolongovaným účinkem může být především u dětí a jiných obtížně spolupracujících klientů příčinou mutilace z přikusování měkkých tkání. Jednou z jeho indikací je prodloužení pooperační anestezie/analgezie po náročnějších chirurgických výkonech v ústní dutině (7).

Toxické účinky

Systémové toxické účinky lokálních anestetik, někdy v literatuře označované jako LAST (local anesthetic systemic toxicity), se při zachování všech pravidel pro jejich bezpečné použití vyskytují jen ojediněle. Vyšší obezřetnost

je nutná u malých dětí, kde je potřeba rozsáhlejší sanace chrupu v několika kvadrantech, kterou navíc provádí méně zkušený lékař a použije některé z potenciálně toxičtějších LA – např. mepivakain. Přetěžujícím faktorem může být pak i nespolupracující pacient, který brečí, zatíná břišní svaly a vytváří přetlak krve v obličejové – jinde i bez toho dobře prokrvené – oblasti. Rychlá a pod tlakem provedená aplikace LA v maxilární oblasti může tak vést k rychlé penetraci léčiva přes relativně tenkou hranici mezi splachnokraniem a neurokraniem do CNS. Primárně depresorický efekt LA na CNS se nejprve projevuje útlumem inhibičních okruhů, kdy převaha motorické aktivity může vést ke křečovým projevům. Pokud k nim dojde, jejich trvání několik desítek sekund (nejčastěji kolem 30 s až max. 90 s), kdy ke zklidnění dojde především díky redistribuci krve. Jde o nejčastěji se vyskytující projev toxické reakce z relativního předávkování, která ve svém důsledku nebývá život ohrožující. K absolutnímu předávkování, které může mít i fatální důsledky, dochází vzácně, a to výlučně při nedodržení doporučeného dávkování přípravku a jeho výraznému překročení. Proto především v pedostomatologické praxi se důrazně doporučuje vypočítat si maximální množství LA pro ošetření podle hmotnosti dětského klienta (9).

Přísady dentálních lokálních anestetik

Přípravky LA pro stomatologické účely jsou specifické tím, že se používají v silně prokrvených oblastech, a proto je jednou z nejčastějších přísad vazokonstrikční látka. Pro její stabilizaci je nutný přídavek dalšího činidla, které zabraňuje jejímu rozkladu – tzv. stabilizátor. V menší míře se pak uplatňují či uplatňovaly ještě další přísady.

Vasokonstriktory

Schopnost vazokonstrikce po podání LA zajišťuje nejenom jeho dostatečnou anestetickou účinnost v místě deponování, ale i omezení jeho vstřebávání do systémové cirkulace. Dentální LA jsou totiž jednou z mála skupin léčiv, u kterých není snaha dosahovat cílených plazmatických koncentrací. Tím se zabraňuje i možným toxickým účinkům. Vasokonstriktor pak i zpřehledňuje operační pole.

Nejčastěji používanou látkou je adrenalin. Přidává se k LA zpravidla ve dvou koncentracích – nepoužívanější je ředění 1 : 200 000,

Tab. 1. Magistraliter receptura k přípravě 2 % lokálně anestetického hydrogelu s obsahem trimekainu

Rp.	
Trimecaini hydrochlor.	2,0
Hypromellosi (z. v. 17350)	1,8
Glyceroli 85%	8,0
Aq. conserv.	ad 100,0
M. f. gel.	

kteří představuje obsah 0,005 mg adrenalinu v 1 ml roztoku LA. V klinice se toto ředění někdy označuje jako „kardiální“, protože je vhodné pro rizikové pacienty postižené onemocněním kardiovaskulárního aparátu. Kompenzovaný kardiak by neměl při ošetření dostat více než 0,04 mg adrenalinu. Zmíněná maximální dávka je tak obsažena v 8 ml anestetika s adrenalinem 1 : 200 000.

Silnější koncentraci adrenalinu pak představují roztoky LA s obsahem 0,01 mg adrenalinu v 1 ml a jsou označovány jako forte či přímo s vyznačenou koncentrací 1 : 100 000. Jsou určeny především pro celkově zdravé jedince a pro déletrvající či náročnější výkony.

Stabilizátory a konzervancia

V každém přípravku LA, který obsahuje adrenalin, je obsažen antioxidant disulfid sodný či draselný. Má funkci stabilizátoru adrenalinu, který je jinak velmi nestálou látkou v jiném, než kyselém prostředí. Disulfity jsou někdy předmětem diskuzí o jejich schopnostech vyvolat alergickou reakci či astmatický záchvat. Tyto reakce však bývají vzácné, podobné látky se totiž běžně vyskytují v mnoha potravinách, na kterých jsou označeny kódy E221–227.

Některé přípravky s LA obsahují i přísadu EDTA (sůl kyseliny etylen-diamino-tetra-octové). Má za úkol jako významný chelátátor v ampulce LA vychytávat ionty kovů, které se mohou v určité fázi výroby uvolňovat ze skla či pryžových uzávěrů.

Jde o látku se širokým využitím nejen v medicíně a kosmetice, ale opět i v potravinářství včetně pitné vody. V přípravcích s LA (např. Septanest) je EDTA řádově ve stovkách mikrogramů a podobně jako sulfity či disulfity nepředstavuje vážnější riziko (10).

Konzervační látky typu parabenů dnes již nadále nejsou součástí obsahu ampulky s LA.

Novinky v lokální anestezii

Vyvíjejí se nové formy LA pro povrchovou lokální aplikaci v rámci rozvoje nanotechnologií a nových hydrogelů. Snahou je vytvořit podobný systém jako je EMLA (eutektická směs lokálních anestetik) obsahující lidokain a prilokain určený přednostně pro dermatologii (11).

Injekční roztoky LA se dočkaly také uvedení svého antagonisty na dentální trh. V USA je již v klinické praxi schválen fentolamin mesylát (přípravek Ora-Verse) jako látka, která umožňuje zkrátit postanestetickou fázi, především často nepříjemně vnímané znecitlivění měkkých tkání (12). Nejedná se tak o antagonistu v pravém slova smyslu, který by působil např. mechanismem kompetitivní inhibice.

Dochází i k určité renesanci staronových přípravků, jakým je např. tetrakain. V kombinaci s oxymetazolinem je dnes k dispozici ve formě spreje jako alternativa k injekčnímu podání (v USA registrovaný pod názvem Kovanaze). Lze jej použít pouze v anatomicky omezené oblasti horní čelisti přibližně mezi prvními premoláry, kde po intranazálním podání vy-

Obr. 1. Vibrační anestezie



volá pulpální anestezii, nikoli však znecitlivění měkkých tkání (13).

V dětském zubním lékařství nachází své místo i vibrační anestezie, která se dosud považuje za určitý důkaz platnosti Melzackovy-Wallových vrátkové teorie. Využívá se poznatku, že povrchovou vibrační stimulací nervových vláken Aβ vedoucích nenociceptivní podráždění (např. tlaky) dochází k blokaci vedení bolesti jak pomalými nemylinizovanými C-vláčky, tak i rychlými myelinizovanými Aδ vlákny (např. při pulpitidě). U precitlivělých pacientů může jít o vhodné doplnění či úplnou náhradu povrchového znecitlivění (14) (obr. 1).

Závěr

Lokální anestetika v současné stomatologické praxi představují bezpečnou a účinnou paletu léčiv, která umožňují bezbolestné a komfortní ošetření chrupu u širokého spektra pacientů i s ohledem na jejich celkový zdravotní stav.

LITERATURA

1. Snoeck M. Articaine: a review of its use for local and regional anesthesia. *Local and Regional Anesthesia* 2012; 5: 23–33.
2. Malamed SF, Gagon S, Leblanc D. Efficacy of articaine: a new amide local anesthetic. *J Am Dent Assoc* 2000; 131: 635–642.
3. Malamed SF, Gagon S, Leblanc D. Articaine hydrochloride: a study of the safety of a new amide local anesthetic. *J Am Dent Assoc* 2001; 132: 177–185.
4. Hillerup S, Jensen R, Ersbol BK. Trigeminal nerve injury associated with injection of local anesthetics: needle lesion or neurotoxicity? *J Am Dent Assoc* 2011; 142: 531–539.
5. Haas DA, Lennon D. A 21 year retrospective study of reports of paresthesia following local anaesthetic administration. *J Can Dent Assoc* 1995; 61: 319–330.
6. Pogrel MA. Permanent nerve damage from inferior alveolar nerve blocks – an update to include articaine. *CDA Journal* 2007; 35(4): 271–273.
7. Ščigel V. Lokální anestezie v praxi zubního lékaře. Praha: Quintessenz, 2. vyd., 2011, 248 s.
7. Sklenář Z, Ščigel V. Magistraliter receptura ve stomatologii. Praha: Česká stomatologická komora, 2. vyd., 2013, s. 172.
8. Ščigel V. Mepivacainum. *Remedia* 1997; 7(4): 210–212.
9. Freeman D. Seeking the final word on LAST. *Anesthesiology news* 2010; 36: 6.
10. Russo PAJ, Banovic T, Wiese MD, et al. Systemic allergy to EDTA in local anesthetic and radioccontrast media. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2014; March/April: 225–229.
11. Ribeiro LN, Franz-Montan M, Breitkreutz MC, et al. Nano-hybrid hydrogels designed for transbuccal anesthesia. *International Journal of Nanomedicine* 2018; 13: 6453–6463.
12. Hersh EV, Moore PA, Papas AS, et al. Reversal of soft-tissue local anesthesia with phentolamine mesylate in adolescents and adults. *J Am Dent Assoc* 2008; 139(8): 1080–1093.
13. Hersh EV, Pinto A, Saraghi M, et al. Double-masked, randomized, placebo controlled study to evaluate the efficacy and tolerability of intranasal K305 (3% tetracaine plus 0,05% oxymetazoline) in anesthetizing maxillary teeth. *J Am Dent Assoc* 2016; 147(4): 278–287.
14. Nanitsos E, Vartuli R, Forte A, et al. The effect of vibration on pain during local anesthesia injections. *Australian Dental Journal* 2009; 54: 94–100.