

# Nová možnost lokální anestezie v zubním lékařství

**Jakub Kania<sup>1,2</sup>, Rostislav Večeřa<sup>1</sup>, Dominik Berka<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Ústav farmakologie, Lékařská fakulta Univerzity Palackého v Olomouci

<sup>2</sup>Zubní chirurgie a Slezská nemocnice v Opavě

Tento přehledový článek má za cíl informovat o relativně nové zajímavé alternativě lokální anestezie v zubním lékařství. Jedná se o metodu názální aplikace spreje, který obsahuje lokální anestetikum tetrakain v kombinaci s vasokonstriktorem oxymetazolinem. Stručně jsou zde popsány obě účinné látky a zejména hlavní výhody a nevýhody této nové aplikační formy s důrazem na její praktické využití.

**Klíčová slova:** lokální anestezie, zubní lékařství, tetrakain, oxymetazolin.

## New method of local anesthesia in dentistry

The aim of this review is to inform about a relatively new interesting alternative of local anesthesia in dentistry. This method is based on nasal application of spray containing local anesthetic tetracain combined with vasoconstrictor oxymetazolin. This review briefly describes both active ingredients and especially mentions major advantages and disadvantages of this new application form accenting its practical use.

**Key words:** local anesthesia, dentistry, tetracain, oxymetazolin.

## Úvod

Lokální anestetika jsou v zubním lékařství využívána již několik desetiletí. Pacientovi použití lokálního anestetika zajistí bezbolestné ošetření, zubnímu lékaři komfort a klid na práci. Povrchová aplikace lokálních anestetik na sliznici dutiny ústní nemá zpravidla dostatečnou hloubku účinku a lze ji využít pouze k drobným výkonům na měkkých tkáních. Proto je v současné době většina lokálních anestetik používaných v zubním lékařství určena k injekční aplikaci. Pro řadu pacientů je však i samotný vpich při injekci bolestivou záležitostí, a to zejména při aplikaci v oblasti tvrdého patra. Jako slibná alternativa k injekční anestezii se jeví přípravek Kovanaze, který je určen pro nazální slizniční aplikaci a kombinuje v sobě s výhodou látky tetrakain a oxymetazolin.

## Tetrakain

Tetrakain, je lokální anestetikum patří do skupiny aminoesterů. Jedná se o velice potentní látku, která se vyznačuje pomalým nástupem a středním až dlouhým trváním anestetického účinku. Chemicky se jedná o 2-dimethylaminoethyl-4butylaminobenzoát, tedy derivát kyseliny paraaminobenzoové (PABA).

## Mechanismus účinku

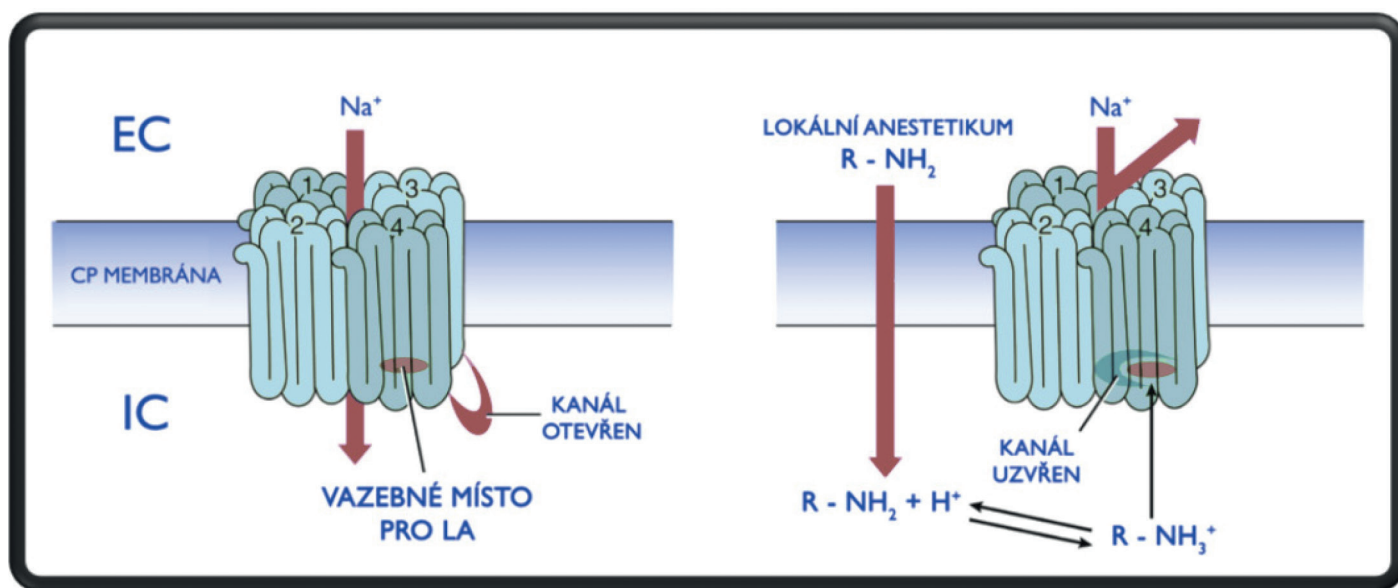
Mechanismem účinku je, stejně jako u ostatních esterových lokálních anestetik, reverzibilní blokáda sodíkového kanálu přes vazebné místo na vnitřní straně cytoplazmatické membrány neuronu. Zablokováním těchto kanálů ztrácí neuron schopnost depolarizace a snižuje se schopnost neuronu vést vzruchy. Vzhledem k prokainu, který se

v literatuře u lokálních anestetik využívá jako modelová látka, je účinek tetrakainu asi 10x silnější, to stejné však platí pro jeho toxicitu. V souvislosti právě s jeho toxicitou byl v jedné studii u zvířecích modelů po opakované spinální aplikaci pozorován vznik syndromu cauda equina. Jak můžeme vidět v tabulce 1, je právě toxicita jedním z největších problémů v rutinním používání tetrakainu a měl by na ni být brán ohled (1, 2). Metabolismus tetrakainu probíhá přímo v krevní plasmě, a to prostřednictvím esteráz. Tetrakain se jejich působením mění na svůj hlavní metabolit para-butylaminobenzoovou kyselinu (PBBA), která je primárně vylučována ledvinami.

## Klinické využití

Vzhledem ke své vysoké liposolubilitě má tetrakain význam zejména v dermatologii, kde

Obr. 1. Schematické znázornění uzávěru sodíkového kanálu



se využívá jeho topického analgetického účinku v kombinaci s lidokainem (3). V zubním lékařství stál doposud, vzhledem k relativně vyšší toxicitě, ve stínu mnohem užívanějších lokálních anestetik, jako jsou injekční artikain, mepivakain nebo právě slizniční anestetikum lidokain. V současné době je v ČR tetrakain k dispozici pouze jako surovina k přípravě IPLP a jako součást volně prodejného léčivého přípravku Drill určeného k potlačení bolesti v krku (4).

## Oxymetazolin

Oxymetazolin je přímo působící alfasympatomimetikum, které při lokální aplikaci působí na cévy nosní sliznice. Zde vyvolává lokální vazokonstrikční účinek s dekongescí zduřelé sliznice a uvolňuje tak průchodnost paranazálních dutin a Eustachovy trubice. Rutinně je užíván zejména v ORL medicíně k terapii rhinitidy infekčního i alergického původu. Účinek nastupuje během několika minut a může trvat až 12 hodin (biologický poločas až 35 hodin). Při intranazální aplikaci nebyly zaznamenány žádné klinicky významné systémové účinky. Při systémovém perorálním podání (dvojitě zaslepená studie) se ukázaly první nespecifické ECG změny až po užití 1,8 mg oxymetazolin-hydrochloridu (což odpovídá 3,6 ml roztoku s koncentrací 0,05 %). Mezi relativně časté nežádoucí účinky můžeme zařadit pálení a suchost nosní sliznice, kýchání a epistaxi po odeznění vazokonstrik-

Tab. 1. Srovnání farmakologických charakteristik nejčastějších lokálních anestetik

	Relativní toxicita	Nástup (min)	Používaná koncentrace (%)	Anestetický poločas	Povrchové působení	DMS (mg)
Prokain	1	6–10	2–4	15–30 min	Ne	400
Lidokain	2	2–3	2	90 min	Ano	300
Mepivakain	1,5–2	1,5–2	2–3	90 min	Ne	300
Bupivakain	8	6–10	0,5	75 min	Ano	90
Tetrakain	10	10	0,15–2	45 min	Ano	20
Artikain	0,6–0,8	1–2	4	75 min	Ne	500

ního účinku (5). Oxymetazolin je vylučován ledvinami, a to převážně tubulární sekrecí (6).

## Kontraindikace

Jako prakticky u každé léčivé látky, je kontraindikováno použití oxymetazolinu při prokázané hypersenzitivitě na léčivou látku, nebo kteroukoli pomocnou látku. Obecně by se pak oxymetazolin neměl užívat u pacientů s rizikem hypertenze (např. těžká kardiovaskulární onemocnění, glaukom, feochromocytom, hyperthyreóza a diabetes mellitus).

## Lékové interakce

Z lékových interakcí je potřeba zmínit synergismus s inhibitory monoaminoxidázy (IMAO), proto se s IMAO nesmí používat, a to ani následující dva týdny po jejich vysazení (zvýšené riziko hypertenze); také se nesmí používat s tricyklickými antidepresivy (riziko hypertenze a srdečních arytmií). Dále je potřeba vyvarovat se použití v kombinaci s antiparkinsoniky (např. bromokriptin), která může vyvolat zvýšenou kardiovaskulární toxicitu. Na podkladě antagonismu oxymetazolin inhibuje účinek betablokátorů i dalších antihypertenziv

(např. methyldopy, betanidinu), proto by se ani s těmito léčivy neměl vzájemně kombinovat (5).

## Historie intranazálního užití lokálních anestetik

Nápad využití lokálních anestetik v intranazální formě není v medicíně ničím novým. Při ORL operacích a před intranazální intubací byl v minulosti jako anestetikum/vazokonstriktor hojně využíván kokain (7). Ten byl však koncem minulého století vytlačen kombinací lidokainu s xylometazolinem nebo oxymetazolinem, zejména z důvodu snížení rizika zneužívání lékařského kokainu a vzniku závislosti. Tato náhrada byla v těchto indikacích z hlediska anestetického i vazokonstrikčního s kokainem zcela srovnatelná (8, 9). Právě lidokain se pak začal využívat také v zubním lékařství a má v něm své místo dodnes. Využívá se zejména k topické anestezii ústní sliznice při drobných parodontologických zákrocích nebo před aplikací injekční lokální anestezie. Pokusy o využití lidokainu, jakožto intranazálního lokálního anestetika v dentální medicíně, narazily na jeho nedostatečně hluboký anestetický účinek na pulpní tkáň – tato aplikační forma se tedy u lidokainu neujala. Druhým hojně využíva-

ným topickým anestetikem se stal právě již výše zmíněný tetrakain. Stále se však využíval zejména v ORL. Zkoumání možnosti využití tetrakainu také v zubním lékařství je záležitostí až poslední dekády. Byly provedeny četné výzkumy a zdá se, že nejlepších výsledků je dosaženo právě při kombinaci tetrakainu s oxymetazolinem (11, 12, 13).

## Intranazální kombinace tetrakainu s oxymetazolinem

Průkopníkem v oblasti intranazálních anestetik v zubním lékařství je přípravek Kovanaze. Registrován byl u FDA teprve v roce 2016, jedná se tedy o poměrně novou formu anestetika. V současné době je k dispozici pouze v USA, v Evropě dosud podobná forma k dispozici bohužel není.

Hlavní účinnou látkou je tetrakain v kombinaci s oxymetazolinem, obojí ve formě hydrochloridu. Jde o vodní suspenzi ve formě spreje, který je určen k nazální aplikaci. Použití je možné u dospělých pacientů i u dětí nad 40 kg. Největší předností tohoto přípravku je jednoznačně aplikační forma v podobě nazálního spreje. Díky tomu je s výhodou použitelný u dětí i anxiózních pacientů. Vzhledem k nazální aplikaci je však jasné, že přípravek je možno použít pouze v horní čelisti a sice v rozsahu horních premolárů (tedy zubů 15–25) (6).

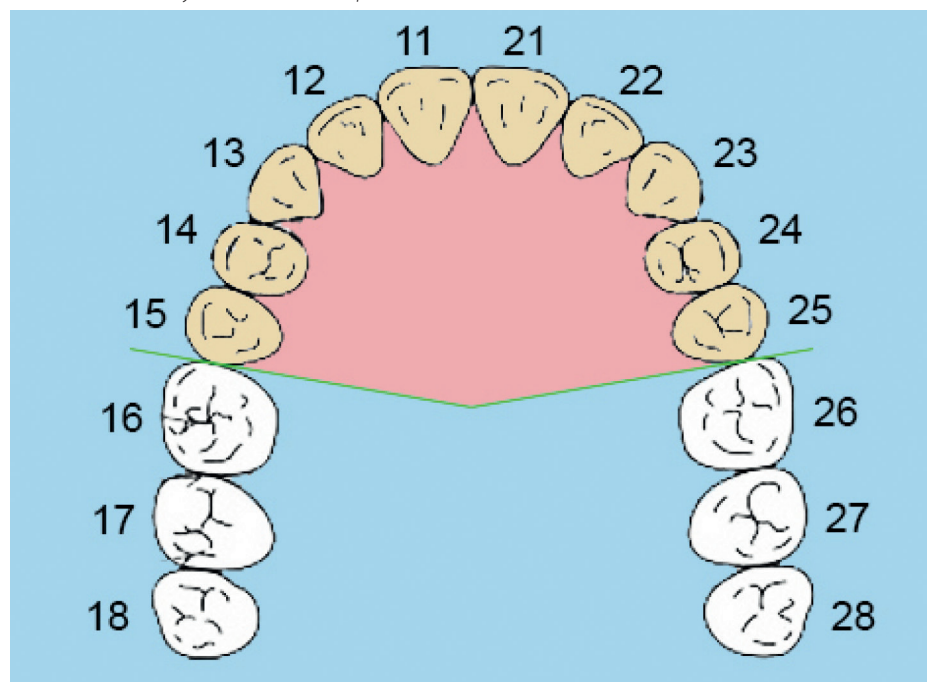
## Aplikační forma a metabolismus

Aplikační forma je jednoznačně největší předností Kovanaze. Sprej se aplikuje vždy do nosní dírky na straně ošetřovaného zubu. Každá dávka má objem 0,2 ml a obsahuje 6 mg tetrakain hydrochloridu a 0,1 mg oxymetazolin hydrochloridu.

Jak u dospělých, tak u dětí je doporučeno použít 2 dávky spreje v intervalu 4–5 minut, u dospělých je poté možno přidat ještě jednu dávku po 10 minutách, pokud není anestetický účinek dostatečný. Nástup znecitlivění trvá zhruba 10 minut a je tedy pomalejší v porovnání s injekční anestezí. To, že se však vyhneme nepříjemnému vpichu jehly, pomalejší nástup účinku jistě převáží. Poté co anestetický účinek nastoupí, je oblast znecitlivěná po dobu zhruba 45 minut. To je dostatečné pro provedení běžného stomatologického ošetření lokalizovaného na jeden zub.

Oxymetazolin nepodléhá metabolismu a v nezměněné podobě je vylučován ledvinami -

**Obr. 2.** Anestetický rozsah tetrakainu podaného intranazálně



clearance 66,4 L/h. Tetrakain je ihned po aplikaci metabolizován přímo v plasmě pomocí esteráz na PBBA a tento metabolit je poté rovněž vyloučen ledvinami do moči - clearance 16,7 L/h (14).

## Anestetický účinek

Intranazální aplikační forma umožňuje anestezii v rozsahu řezáků, špičáků a premolárů horní čelisti. Nevýhodou je však omezení anestetického účinku pouze na zubní dřev. Vzhledem k tomu, že se jedná o prakticky výhradně pulpální anestezii, nedochází k hlubokému znecitlivění okolních měkkých tkání, zejména dásně, ani periodontia. Kvůli tomu je použití omezené pouze na konzervační terapii, tedy zhotovení výplně a případně maximálně ošetření kořenových kanálků. I hloubka pulpálního znecitlivění je však vzhledem k současným studiím minimálně diskutabilní (15).

## Kontraindikace a nežádoucí účinky

Hlavním nežádoucím účinkem Kovanaze může být zvýšení krevního tlaku u pacientů s hypertenzí nebo dekompenzovaným onemocněním štítné žlázy. Pokud aplikujeme maximální denní dávku u zdravého pacienta, dochází k mírnému snížení srdeční frekvence, změny tlaku však nejsou patrné. Při aplikaci dvojnásobné maximální denní dávky u zdravých pacientů

dochází k výraznějšímu snížení srdeční frekvence a signifikantnímu nárůstu diastolického tlaku (16). Dalším nepříjemným nežádoucím účinkem je vznik epistaxe u predisponovaných pacientů.

Přípravek by rovněž neměl být používán u pacientů s rizikem vzniku kongenitální i idiopatické methemoglobinémie. Ze stejného důvodu by měl být užíván s jistou opatrností u pacientů užívajících sulfonamidy, acetaminofen, benzokain a další látky zvyšující riziko vzniku methemoglobinémie. Závažnou a život ohrožující komplikací může být rovněž vznik anafylaktické reakce, a to při přecitlivělosti na kteroukoli složku přípravku. Při předávkování oxymetazolinem je popsáno celé spektrum nežádoucích účinků od pocitu neklidu a pálení na hrudi, přes arytmiie a změny krevního tlaku až po infarkt myokardu (6).

## Závěr

Vzhledem k omezení účinku pouze na pulpální tkáň je indikační šíře kombinace tetrakainu s oxymetazolinem značně omezena prakticky jen na výplně a případně nekomplikovanou endodoncii. V těchto případech je však tento přípravek jednoznačně zajímavou alternativou ke klasické injekční anestezii, a to zejména u dětí a anxiózních pacientů.

## LITERATURA

1. Hemmings HC Jr., Egan TD. Pharmacology and physiology for anesthesia. 2nd ed. Elsevier 2018.

2. Dowd FJ, Johnson BS, Mariotti AJ. Pharmacology and therapeutics for dentistry. 7th ed. Elsevier 2016.

3. National Center for Biotechnology Information. PubChem Database. Tetracaine, CID=5411, <https://pubchem>.

ncbi.nlm.nih.gov/compound/Tetracaine (accessed on July 23, 2019).

4. Státní ústav pro kontrolu léčiv. Databáze léků. [cit. 20190405]. Dostupné na [www: http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?kod=0057655](http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?kod=0057655)
5. Státní ústav pro kontrolu léčiv. Databáze léků. [cit. 20190625]. Dostupné na [www: http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?kod=0216273](http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?kod=0216273)
6. Kovanaze clinical pharmacology review, Dostupné na [www: https://www.fda.gov/media/98992/download](https://www.fda.gov/media/98992/download)
7. Feehan HF, Mancusi UA. The use of cocaine as a topical anesthetic in nasal surgery. A survey report. *Plast Reconstr Surg.* 1976 Jan; 57(1): 62–65.
8. Campbell JP, Campbell CD, Warren DW, et al. Comparison of the Vasoconstrictive and Anesthetic Effects of Intranasally Applied Cocaine vs. Xylometazoline/Lidocaine Solution. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1992 Nov; 107(5): 697–700.
9. Tarver CP, Noorily AD, Sakai CS. A comparison of cocaine vs. lidocaine with oxymetazoline for use in nasal procedures. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1993 Oct; 109(4): 653–659.
10. Noorily AD, Otto RA, Noorily SH. Intranasal Anesthetic Effects of Lidocaine and Tetracaine Compared. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1995 Oct; 113(4): 370–374.
11. Ciancio SG, Marberger AD, Ayoub F, et al. Comparison of 3 intranasal mists for anesthetizing maxillary teeth in adults. *J Am Dent Assoc.* 2016 May; 147(5): 339–347.
12. Saraghi M, Hersh EV. Intranasal tetracaine and oxymetazoline spray for maxillary local anesthesia without injections. *Gen Dent.* 2017 Mar-Apr; 65(2): 16–19.

13. Hersh EV, Saraghi M, Moore PA. Intranasal tetracaine and oxymetazoline: a newly approved drug formulation that provides maxillary dental anesthesia without needles. *Curr Med Res Opin.* 2016 Nov; 32(11): 1919–1925.

14. Cacek AT, Gobburu JV, Gopalakrishnan M. Population Pharmacokinetics of an Intranasally Administered Combination of Oxymetazoline and Tetracaine in Healthy Volunteers. *J Clin Pharmacol.* 2017 Feb; 57(2): 247–254. 23.

15. Capetillo J, Drum M, Reader A, et al. Anesthetic Efficacy of Intranasal 3% Tetracaine plus 0.05% Oxymetazoline (Kovanaze) in Maxillary Teeth. *J Endod* 2019 Mar; 45(3): 257–262.

16. Giannakopoulos H, Levin LM, Chou JC, et al. The cardiovascular effects and pharmacokinetics of intranasal tetracaine plus oxymetazoline: preliminary findings. *J Am Dent Assoc.* 2012 Aug; 143(8): 872–880.