

Individuálně připravované léčivé přípravky s obsahem lokálních anestetik v otorhinolaryngologii

Markéta Petrželová

Nemocniční lékárna FN Motol – ve spolupráci s Katedrou lékařství IPVZ, Praha

Cílem článku je představit čtenářům zástupce skupiny lokálních anestetik používaných v otorhinolaryngologických indikacích především v orálních lékových formách v individuálně připravovaných léčivých přípravcích. Práce je souhrnem nejfrekventovanějších magistraliter příprav s lokálními anestetiky v nemocniční lékárně Fakultní nemocnice v Motole.

Klíčová slova: lokální anestetika, individuálně připravované léčivé přípravky, magistraliter příprava, stabilita.

Extemporaneous formulations with local anesthetics used in otorhinolaryngology

The aim of this work is to introduce representatives of a group of local anesthetics used in otorhinolaryngology in extemporaneous formulations of individually prepared medicinal products. The work is a summary of the most popular extemporaneous preparations with local anesthetics in the hospital pharmacy of the Faculty Hospital in Motol.

Key words: local anesthetics, individually prepared medicinal products, extemporaneous preparation, stability.

Úvod

Povrchová (topická) anestezie se nejčastěji používá v otorhinolaryngologii, oftalmologii a pro vyvolání krátkodobé úlevy v dermatologii. Magistraliter přípravky s lokálními anestetiky spadají do skupin oromukosalií, stomatologik, auriculárií, ophthalmik, dermatologik, jsou zastoupeny též v antihemoroidálních směsích v rektálních lékových formách – čípcích (1).

Článek shrnuje praktické využití nejpoužívanějších zástupců skupiny lokálních anestetik, lékopisných surovin, k přípravě léčivých přípravků v otorhinolaryngologických indikacích ze skupiny oromukosalií a auriculárií a je přehledem receptur s lokálními anestetiky v nemocniční lékárenské praxi.

Český lékopis 2017 definuje Oromucosalia (Orální přípravky) jako pevné, polotuhé nebo tekuté přípravky obsahující jednu nebo více léčivých látek, jsou určené k podání do ústní dutiny a/

nebo ústní části hltanu k dosažení místního nebo systémového účinku. Přípravky se zamýšleným místním účinkem mohou být určeny k podání na specifické místo v ústní dutině, jako jsou dásně (přípravky na dásně) nebo ústní části hltanu (orofaryngeální přípravky). Přípravky se zamýšleným systémovým účinkem jsou určeny k primární absorpci v jednom nebo více místech ústní dutiny (např. sublingvální přípravky). Mukoadhezivní přípravky se pomocí adheze zadržují v ústní dutině na slizničním epitelu a mohou v místě podání modifikovat absorpci systémově účinkujících léčiv. U mnoha orálních přípravků je pravděpodobné, že část léčivé látky se spolkne a může se absorbovat v zažívacím traktu.

Český lékopis 2017 definuje Auricularia (ušní přípravky) jako tekuté, polotuhé nebo pevné přípravky určené ke vkapávání, rozprašování, insuflaci a podání do zevního zvukovodu nebo k ušnímu výplachu.

Řešení požadavků přípravy léčivých přípravků s lokálními anestetiky vychází zejména z aktuální nedostupnosti požadovaného registrovaného přípravku, popř. nedostatku jiné vhodné alternativy na našem trhu. Na českém trhu je v současné době minimální zastoupení registrovaných léčivých přípravků s lokálními anestetiky pro orální použití. Individuální příprava léčivých přípravků s lokálními anestetiky je prováděna dle požadavku lékaře na konkrétní koncentraci nebo lékovou formu přípravku s cílem maximálně individualizovat terapii. Magistraliter příprava tak skýtá možnosti formulování nových léčivých přípravků s lokálními anestetiky se zvolenou lékovou formou tak, aby byl zajištěn vysoký komfort a maximální účinnost pro pacienta při užívání těchto přípravků. Terapie individuálně připravovanými léčivými přípravky s obsahem lokálních anestetik v orálních lékových formách, kterými jsou roztoky, suspenze, slizy, gely, p. o.

globule, případně lízátko, je většinou symptomatická nebo adjuvanční.

Magistraliter přípravky s lokálními anestetiky se připravují v nemocniční lékárně FN Motol zejména pro Kliniku dospělé onkologie, Radioterapeutické oddělení, ORL kliniku, Léčebnu dlouhodobě nemocných a Oční kliniku dětí a dospělých.

Definice lokálních anestetik

Lokální anestetika jsou látky blokující vznik a vedení vzruchu ve všech vzrušivých tkáních. Způsobují pokles propustnosti Na⁺ kanálů jejich bloádou na membránách nervů, čímž dojde k narušení depolarizace a zabránění vzniku akčního potenciálu.

K dosažení uspokojivé povrchové anestezie je zapotřebí použití takové látky, která rychle proniká kůží nebo sliznicí a vykazuje minimální tendenci difundovat z místa aplikace (1).

Chemicky jsou všechna lokální anestetika sloučeninami s lipofilní aromatickou skupinou na jednom konci molekuly a s hydrofilním dusíkem na opačném konci. Obě místa jsou propojena řetězcem obsahujícím amidovou nebo esterovou vazbu, podle níž se lokální anestetika dělí na amidy a estery.

Lokální anestetika jsou slabé báze. K terapeutickým účelům se obvykle používají ve formě solí, protože tak jsou rozpustnější a stabilnější (2).

Účinnost lokálního anestetika ovlivňují následující faktory:

- pH prostředí: Kyselé prostředí vznikající při zánětu zhoršuje účinek anestetika.
- Koncentrace: S rostoucí koncentrací je rychlejší nástup účinku, avšak roste riziko toxických účinků na organismus. Obvyklá koncentrace lokálních anestetik v magistraliter přípravcích je 2–4 %.
- Rozpustnost v tukách: Účinnost lokálního anestetika je přímo úměrná rozpustnosti v tukách; se zvýšením rozpustnosti roste i jeho účinek (90 % nervové membrány je tvořeno lipidy).
- Schopnost vázat se na proteiny: 10 % nervové membrány je tvořeno proteiny, vytvoření vazby s touto bílkovinnou složkou zabraňuje úniku lokálního anestetika do oběhu a prodlužuje dobu účinku lokálního anestetika.

- Účinek lokálního anestetika je nižší při aplikaci na vaskularizované tkáně; při větším prokrvení tkáně je rychlejší absorpce (2, 3).

Nežádoucí účinky lokálních anestetik:

Systémová toxicita lokálních anestetik se projevuje centrálními a kardiovaskulárními symptomy. Nežádoucí účinky na CNS se mohou projevovat jako ospalost, euforie, neklid, nervozita, zamlžené vidění, hučení v uších; při vyšších koncentracích se může objevit nauzea, zvracení, parestezie, v extrémnějších případech až centrální tonicko-klonické křeče a bezvědomí, následované útlumem CNS až selháním dechu. Nežádoucí účinky na kardiovaskulární systém se mohou projevit výraznou bradykardií, spojenou s periferní vazodilatací a poklesem krevního tlaku až ke kardiovaskulárnímu kolapsu. U kokainu se naopak může objevit vazokonstrikce, hypertenze až srdeční arytmie. Alergické reakce se mohou vyskytnout zejména po esterových lokálních anestetikách, projevují se exantémy, enantémy, edémy, astmatickým záchvatem. Vzácně po podání může dojít až k prudké anafylaktické reakci.

Ke zmírnění rizika systémových toxických projevů lokálních anestetik, dále ke snížení rychlosti resorpce lokálního anestetika do systémové cirkulace s cílem nižší koncentrace lokálního anestetika v krvi a zároveň prodloužení a zvýšení lokálně anestetického účinku v místě aplikace, je k lokálním anestetikům přidávána vazokonstrikční přísada adrenalin. V otorinolaryngologii je adrenalin používán jako vazokonstrikční látka k omezení peroperačního krvácení, k vazokonstrikci při lokální anestezii a k dekongesci sliznic (3).

Rozdělení lokálních anestetik

Esterová anestetika – přirozená

Cocaini hydrochloridum

Kokain byl prvním známým lokálním anestetikem, poprvé klinicky použitý v roce 1884. Je jediným zástupcem esterových přírodních anestetik, který byl izolován z listů stromu Erythroxylon coca (3). V magistraliter přípravě je používána lékopisná surovina kokain-hydrochlorid (Cocaini hydrochloridum).

Cca 1,12 g kokain-hydrochloridu (Cocaini hydrochloridum) odpovídá 1 g kokainu (Cocainum). Kokain-hydrochlorid je hygro-

skopický, bílý, krystalický prášek nebo tvoří bezbarvé krystalky, slané a nahořklé chuti. Je velmi dobře rozpustný ve vodě a v glycerolu (4, 5).

Maximální stabilita vodných roztoků je při pH 1,95. Do pH 5,5 jsou roztoky stabilní. Roztoky je možné sterilizovat autoklávacím (4, 6).

Kokain je dnes využíván výhradně topicky na sliznici v některých otorinolaryngologických indikacích (pro povrchovou anestezii v oblasti nosu a krku) zejména pro vynikající penetraci tkání, dobrý anestetický a současný vazokonstrikční účinek. Je dokonce dvakrát účinnější než prokain, trvání účinku je středně dlouhé (2). Nevýhodou je, že se jedná o silně návykovou látku. S magistraliter přípravky s obsahem kokainu zacházíme dle zákona o omamných a psychotropních látkách (zákon č. 167/1998 Sb.).

Solutio Bonain.

Rp.	
Cocaini hydrochloridum	
Phenolum	
Levomentholum aa	2,0
Sol. methylrosanilini chl 0,5%.	1 gtt

Postup přípravy: Smícháním pevných látek fenolu s levomentholem se vytvoří eutektická směs, tedy dojde ke snížení jejich teploty tání a látky přejdou do kapalného skupenství. Kokain-hydrochlorid se pak rozpustí ve vzniklé kapalné směsi. Nakonec se roztok obarví kapkou genciánové violeti.

Přípravek se adjustuje do tmavé skleněné lékovky a označí se červenou signaturou. Doporučená doba použitelnosti je 1 měsíc při uchovávání v teplotě 2–8 °C.

Bonainův roztok poprvé představil francouzský chirurg Dr. Jules Aristide Bonain (1860-1934) v roce 1898 jako anestetikum před paracetézou bubínku a ve stejném složení se používá dodnes. Fenol obsažený v roztoku naleptá rohovou vrstvu ztenčené epidermis a anestetikum tak snáze pronikne do hloubky vaziva. Správně anestetizovaný bubínek zbělá do 15 minut po aplikaci (7).

Dnes se s úspěchem používá celá řada modifikací Bonainova roztoku. Jedním z nich je tzv. směs Hechinger:

Rp.	
Phenolum liq	0,5
Levomentholum	
Cocaini hydrochl. aa	2,0
Sol. methylrosanilini chl 85% ad	10,0

Další modifikací je hojně preskribovaná receptura, která pochází z publikace Rukověť otolaryngologické receptury (20):

Rp.	
Cocaini hydrochl.	
Phenolum liq.	
Levomentholum	
Ethanolum 96% aa	5,0

V některých lékárnách je zavedena receptura na Bonainův roztok s přidavkem roztoku adrenalinu/epinefrinu/ 1 : 1000, který potencuje vazokonstriční účinky směsi.

Rp.	
Cocaini hydrochl.	
Phenolum liq.	
Levomentholum aa	2,0
Adrenalin inj. (1 : 1000 = 1 mg/1 ml)	1,5

Solutio Hirsch

Rp.	
Cocaini hydrochloridum	2,0
Kalii sulfas*	0,5
Phenolum liquefactum	0,5
Naphazolini nitrici sol. 0,1% (Sanorin 0,1%)	10,0
Sol. methylrosanil. chl. 0,5%	1 gtt.
Aqua purificata ad	100,0

Postup přípravy: Navážený kokain-hydrochlorid/nutná min. dvojitá kontrola navážky/ a síran draselný se rozpustí přibližně v polovičním množství čištěné vody, přidá se Sanorin 0,1% a tekutý fenol, doplní se čištěná voda do celkového množství, nakonec se obarví kapkou genciánové violeti.

Přípravek se adjustuje do tmavé skleněné lékovky a označí se červenou signaturou. Doporučená doba použitelnosti je 2 měsíce při uchovávání v temnu, při teplotě 2–8 °C.

*Kalii sulfas (Síran draselný) se t.č. nepoužívá, není k dispozici v lékopisné kvalitě.

Pozn. Existují regionální modifikované receptury Hirschova roztoku. Takovým příkladem je např. receptura ze severomoravského regionu: Cocaini hydrochlor., Ephedrini chl. aa 1,25, Naphazolini nitrici sol. 0,1% (Sanorin 0,1%) 7,5, Aqua purificata ad 25,0 g.

Hirschův roztok má své uplatnění v otorhinolaryngologii jako kontaktní dekonstence; znečistivuje a zároveň způsobuje oplasknutí nosní sliznice a nosohltanu, což je důležité v případě zavádění optiky a nástrojů při chirurgických výkonech právě v této oblasti.

Na ORL klinice ve Fakultní nemocnici v Motole je používán u dvou vyšetřovacích metod, u flexibilní fibroskopie a u nepřímé laryngoskopie.

Na základě provedené stabilitní studie, která hodnotila kompatibilitu, případnou inkompatibilitu kokainu s fenolem, bylo zjištěno, že ve vodných roztocích obsahujících 5% kokain-hydrochloridu a 0,5% fenolu při uchovávání roztoků v chladu nedochází k poklesu pH a následným chemickým změnám (8).

Trissel uvádí, že stabilita vodného roztoku s kokainem o pH 7,5 byla prodloužena 23násobně při uchovávání v chladu oproti uchovávání za pokojové teploty (6).

Hirschův roztok lze připravit i bez použití síranu draselného, jakožto stabilizační přísady v roztoku. Roztok se síranem draselným má pH 5,2; roztok bez síranu draselného má pH 6,2. Hirschův roztok bez přidavku síranu draselného je vhodné ze stabilitních důvodů uchovávat v chladu, při teplotě 2–8 °C (6).

Esterová anestetika – syntetická

Procaini hydrochloridum

Procain byl prvně syntetizován až v roce 1905 ve snaze nalézt po kokainu látku s výhodnějšími vlastnostmi a po půl století v oblasti lokální anestezie převládal. Používá se dodnes a zároveň slouží jako referenční látka při porovnávání účinnosti dalších lokálních anestetik (jeho účinnost = 1) (3).

Procaini hydrochloridum je bílý nebo téměř bílý krystalický prášek, velmi snadno rozpustný ve vodě a rozpustný v lihu. 1 gram procaini hydrochloridum je rozpustný v 1 ml vody. Jeho vodné roztoky mají kyselé pH. 2% vodný roztok má pH 5,0–6,5. Vodné roztoky je nutné uchovávat v temnu a v chladu při 2–8 °C. Je jedním z nejméně toxických esterových anestetik. Rozkládá se v teplotním rozmezí 153–156 °C (4, 6, 8).

Procainové želé

Rp.	
Procaini hydrochloridum	2,0
Aqua purificata	3,0
Agari gelatum 3%	45,0
Sirupus aurantii s.a.	50,0

Postup přípravy: Procain-hydrochlorid se rozpustí v předepsaném množství čištěné vody,

přidá se pomerančový sirup a nakonec částečně zchladlý, předem připravený agarový gel. Dobře se promíchá a ještě v tekutém stavu se adjustuje do lékovky. Ochlazením obsah lékovky ztuhne.

Přípravek se adjustuje do tmavé širokohrdlé skleněné lékovky a označí se červenou signaturou. Doporučená doba použitelnosti je 14 dní při uchovávání v temnu, při teplotě 2–8 °C (1 měsíc při teplotě 15–25 °C v případě cum a.).

Pozn. 3% agarový gel se připraví zahříváním agaru v čištěné vodě za stálého míchání k varu, vaří se až do rozpuštění agaru a zhoustnutí gelu. V případě použití pomerančového sirupu s obsahem parabenů použijeme pro celou přípravu konzervační vodu, aby nedocházelo k naředění parabenů ve výsledném produktu.

Možnou alternativou je receptura procainového želé 2% se želatinou: Procaini hydrochloridum 2,0, Gelatina 4,0, Sirupus aurantii s.a. 30,0, Aqua purificata ad 100,0 g.

Orální procainové globule (0,04 g)

Rp. na 10 globulí:	
Procaini hydrochloridum	0,4
Aqua purificata	6,0
Gelatina	4,0
Glycerolum 85%	20,0
Sirupus simplex seu S. aurantii s.a.	15,0

Postup přípravy: Do skleněné kádinky se odváží všechny tekuté složky, přidá se želatina, opatrně se zamíchá a nechá se min. 15 minut bobtnat. Směs se za stálého míchání opatrně zahřívá (max. 60 °C) do rozpuštění želatiny. Nakonec se přidá procain-hydrochlorid rozpuštěný v malém množství vody a celá směs se znovu důkladně promíchá. Globule se následně vylévají z kádinky rovnou do formy.

Globule se zabalí do celofánu, adjustují do keřlíčku a označí červenou signaturou. Doporučená doba použitelnosti je 1 měsíc při uchovávání v temnu, při teplotě 2–8 °C.

Oba přípravky se většinou připravují pacientům na radioterapeutické oddělení, ORL, onkologii a pneumologii, případně ambulantním pacientům na lékařský předpis propuštěným do domácí péče. Procainové želé se dává po lžičkách před jídlem, poválením v ústní dutině za současného omezení polykání slin. Přípravek slouží k usnadnění přijímání potravy a polykání. Používá se pro tlášení bolesti při některých onemocněních sliznic

Obr. 1. Procainové želé

Obr. 2. Procainové globule


nosohltanu, je účinný u pacientů po odstranění mandlí (tonsilektomii) nebo po zmenšení krčních mandlí (tonsilotomii). Procainové globule jsou určeny k cucání v ústech, použití je shodné s procainovým želé.

Tetracaini hydrochloridum

Tetrakain je velmi účinné lokální anestetikum, s rychlým nástupem účinku, nicméně je i velmi toxické. Dnes se používá výhradně k topické anestezii (3).

Tetrakain-hydrochlorid je bílý, lehce hygrokopický krystalický prášek, bez zápachu, hořké chuti. Je dobře rozpustný ve vodě a ethanolu. Surovina by měla být uchovávána za nepřístupu vzduchu a světla. Vodné roztoky mají většinou neutrální pH. Roztoky jsou stabilní v rozmezí pH 3–6.

Lokálně je tetrakain snášen poměrně dobře, při aplikaci očních kapek s tetrakainem se může vyskytnout pocit píchání v oku, při topické aplikaci se může vyskytnout slabý erytém.

Instilace nebo roztoky na sliznici se připravují v koncentraci 0,5%, 1% a 4%, jejich účinek trvá 15 minut nebo déle a jsou vhodné pro aplikaci před menšími chirurgickými zákroky. Vykloštění 1% roztokem (pouze dospělé osoby) utlumí zvrací reflex citlivých osob před stomatologickým ošetřením. Při přípravě topických polotuhých přípravků s obsahem tetrakainu je doporučena 4% koncentrace přípravků (4, 8).

V nemocniční lékárně FN Motol je zavedená receptura tetrakainového roztoku pro povrchovou slizniční anestezii ústní dutiny a hltanu v koncentraci 1% nebo 4% bez nebo s přidávkou vazokonstrikční přísady adrenalinu (epinefrinu), který zpomalí rychlost vstřebávání anestetika a prodlouží dobu anestetického účinku až o třetinu.

Tetrakainový roztok 1% a 4%

Rp.		
	1%	4%
Tetracaini hydrochloridum	1,0	4,0
Aqua purificata ad	100,0	100,0

Tetrakainový roztok 1% a 4% s epinephrinem

Rp.		
	1%	4%
Tetracaini hydrochloridum	1,0	4,0
Adrenalin inj. (1 : 1000 = 1 mg/1 ml)	1,0	100,0
Aqua purificata ad	100,0	100,0

Postup přípravy: Tetrakain-hydrochlorid se rozpustí v celkovém množství čisté vody. V případě roztoku s epinephrinem se Adrenalin inj. přidá nakonec.

Přípravek se adjustuje do tmavé skleněné láhevky a označí se červenou signaturou. Doporučená doba použitelnosti je 14 dní při uchování v temnu, při teplotě 2–8 °C.

Následující receptury Solutio Bonain s tetrakain-hydrochloridem I. a II., tzv. „nepravý“ solutio Bonain, našly své uplatnění v období, kdy na českém trhu u dodavatelů farmaceutických surovin nebyla dostupná surovina kokain-hydrochlorid v lékopisné kvalitě. Připravující lékárny byly nuceny tento výpadek řešit náhradou kokainu tetrakainem, který však nedosahuje srovnatelného účinku s kokainem.

Druhá alternativa je převzatá receptura nemocniční lékárny v Jihlavě.

Solutio Bonain s tetrakain-hydrochloridem I.

Rp.	
Tetracaini hydrochloridum	0,2
Phenolum liquefactum	5,0
Levomentholum	5,0
Ethanolum 96%	4,8

Solutio Bonain s tetrakain-hydrochloridem II.

Rp.	
Tetracaini hydrochloridum	0,2
Phenolum liquefactum	5,0
Levomentholum	5,0
Aqua purificata	4,8
Polysorbatum 80	2,0
Ethanolum 96%	5,0

Benzocainum (syn. Anestezin)

Benzokain se vyskytuje ve formě bezbarvých krystalů nebo jako bílý krystalický prášek.

Je téměř nerozpustný ve vodě, výborně rozpustný v ethanolu. Jeho stabilita se zvyšuje v nevodném prostředí, rozkládá se při pH 11. Z důvodu své toxicity se používá výhradně k povrchové slizniční anestezii ústní dutiny a hltanu, a to velmi omezeně (3, 5).

Tinktura s benzokainem

Rp.	
Benzocainum	1,0
Tct. gallarum	
Tct. myrrhae	
Tct. ratanhiaie	
Glycerolum 85% aa ad	50,0

Postup přípravy: Ve skleněné láhevce se smísí tinktura a v této směsi se rozpustí benzokain, přidá se glycerol a důkladně se promísí.

Přípravek se adjustuje do tmavé skleněné láhevky s kapátkem a označí se červenou signaturou. Doporučená doba použitelnosti je 1 měsíc při uchování v temnu, při teplotě 15–25 °C.

Směs tinktur je určena k potírání bolestivého a zánětlivého poškození dásní nebo sliznice dutiny ústní (afty, aftózní stomatitida, pooperační hojení v dutině ústní) u dospělých pacientů. Přípravek kombinuje adstringentní a anestetizující účinek (10).

Nystatinová suspenze s benzokainem

Rp.	
Nystatinum	5,0 mil IU
Benzocainum	1,0
Glycerolum 85% ad	100,0

Postup přípravy: Nejprve se připraví homogenní směs prášků, nystatin se důkladně rozetře s benzokainem. Poté se prachová směs suspenduje v malém množství glycerolu cca v poměru 1 : 1 rozetíráním ve skleněné třence. Nakonec se za stálého homogenizování přidává po částech glycerol do celkového množství.

Přípravek se adjustuje do tmavé skleněné lékovky a označí se červenou signaturou.

Doporučená doba použitelnosti je 1 měsíc při uchovávání v temnu, při teplotě 2–8 °C.

Suspenze k potírání úst, jazyka, dásní a sliznice dutiny ústní. Kombinuje účinek antimykotický a lokálně anestetický, je velmi oblíbená zejména u terapie aftózních stomatitid nebo při bolestivé kandidóze ústní dutiny u dospělých pacientů.

V ambulantní stomatologické praxi se velmi osvědčila receptura **mukoadhezivní pasty s benzokainem (10):**

Rp.	
Benzocainum	1,0
Dexpanthenolum	0,5
Hypromellosem (z. v. 17350)	2,4
Vaselinum album	2,0
Menthae pip. etherol.	II gtt.
Parafinum liq. ad	10,0

Postup přípravy: Pečlivě se rozetře směs benzokainu a hypromelosy s cca 3 g tekutého parafínu, přidá se dexpanthenol a bílá vazelína a důkladně se promísí. Přidá se mátová silice a doplní se tekutým parafinem do celkového množství.

Přípravek se adjustuje do kelímku a označí se červenou signaturou. Doporučená doba použitelnosti je 1 měsíc při uchovávání v temnu, při teplotě 15–25 °C.

Pozn. Pastu je možné jednoduše připravit pomocí zařízení Unguator. Vzhledem k tomu, že mentol není vhodný pro děti do 3 let, mátovou silici lze nahradit např. pomerančovou silicí (aurantii dulcis pericarpium etheroleum).

Pasta je určena k nanášení na sliznici dutiny ústní s účinkem lokálně anestetickým a epitelizačním, velkou výhodou je výborný mukoadhezivní efekt. Pastu je možné nanášet na postiže-

nou sliznici až několikrát denně, lze ji s výhodou omezeně použít i u dětí již od 6. měsíce věku (10).

Amidová anestetika

Trimecaini hydrochloridum

Trimekain hydrochlorid je bílý, krystalický prášek, snadno rozpustný ve vodě a v ethanolu.

Jedná se o analog lidokainu, který se od lidokainu liší pouze třetí metylovou skupinou na aromatickém lipofilním kruhu (viz Obr. 3, 4). Byl syntetizován v 50. letech u nás z důvodu nezávislosti našeho státu na dovozu drahého lidokainu ze západu (2).

Proti lidokainu nemá prakticky žádné výhody, neliší se ani farmakologicky. V praxi lékařů je nicméně velmi oblíbený a je upřednostňován před lidokainem.

Trimekainová voda s dexamethasonem tzv. „KOUZELNÁ VODA“

Rp.	
Trimecaini hydrochloridum	4,0
Dexamethasoni acetat solutio 1%	4,0
Ethanolum 60%	20,0
Alumini acetotartratis solutio	10,0
Saccharinum natr.	0,2
Menthae piperitae etheroleum	1 gtt.
Sol. methylcel. 1,5% c. aq. purificata	100,0

Postup přípravy: V kádince se rozpustí sodná sůl sacharinu a trimekain-hydrochlorid v ethanolu a přidá se předem připravený 1,5% sliz methylcelulose v čištěné vodě. Po opatrném promíchání a odstranění bublin se přidá 1% trituration dexamethazonu v propylenglykolu a promísí se. Přidá se roztok octanu a vinanu hlinitého. Nakonec se přidá mátová silice.

Roztok se adjustuje do tmavé skleněné lékovky a označí se červenou signaturou. Doporučená doba použitelnosti je 1 měsíc při uchovávání v temnu, při teplotě 2–8 °C.

Trimekainová voda s dexamethasonem tvoří jednu z nejčtenějších individuálních příprav s lokálním anestetikem naší nemocniční lékárny. Označení „kouzelná voda“ historicky pochází z Kliniky dospělé onkologie ve snaze zjednodušit žádankovou preskripci, má vypovídat o vysoké účinnosti tohoto přípravku a zároveň má být srozumitelné pro pacienty, kteří tento léčivý přípravek obdrží. Pro svůj silný účinek, který je dán vysokou koncentrací trimecainu v přípravku (4%) i rychlý nástup účinku je vhodná u dospělých pacientů k terapii a hojení slizničních lézí a rozsáhlých neinfekčních mukozitid. Je používána při zánětlivých onemocněních dutiny ústní, u stomatitid, parodontitid a zejména při závažném poškození sliznice dutiny ústní a podslizniční tkáně po chemoterapii a po imunosupresivní léčbě.

Orální trimekainové globule

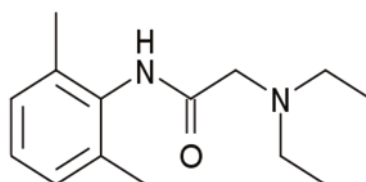
Rp. na 20 globulí:	
Trimecaini hydrochloridum	0,8
Aq. purificata	5,0
Sirupus aurantii	22,0
Gelatina	14,6
Glycerolum 85%	6,6
Aq. conservans	28,0

Postup přípravy: Trimekain hydrochlorid se rozpustí v čištěné vodě, přidá se pomerančový sirup a promísí se. Směs se přidá k předem připravenému glycerogelu želatiny, opatrně se promísí a vylévá do formy na globule.

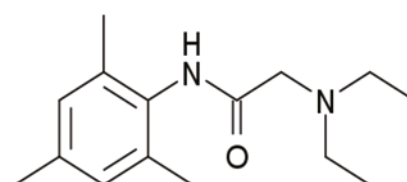
Hotové ztuhlé globule se zabalí do celofánu, adjustují do kelímku a označí červenou signaturou. Doporučená doba použitelnosti je 1 měsíc při uchovávání v temnu, při teplotě 2–8 °C.

Receptura pro přípravu orálních globulí k vycucání byla převzata z VFN. Použití je obdobné jako u trimekainové vody, pro některé pacienty je forma měkkých želatinových globulí přijatelnější. Pacient globule může užívat až 4x denně.

Obr. 3. Lidokain – vzorec



Obr. 4. Trimekain – vzorec



Lidocaini hydrochloridum monohydricum

Anestetikum lidokain je dostupné jak ve formě baze, tak ve formě lidokain hydrochloridu monohydrátu. Podle chemické struktury je řazen mezi anestetika typu bazických anilidů. Byl prvně syntetizován v roce 1943 Nilsem Lofgrenem a v praxi si získal velkou celosvětovou oblibu (14).

Lidokain je bílý až nažloutlý krystalický prášek, charakteristického zápachu. Je dobře rozpustný v ethanolu a chloroformu.

Lidokain hydrochlorid je bílý, krystalický prášek, hořké chuti, velmi dobře rozpustný ve vodě, snadno v ethanolu. Jeho 0,5% vodný roztok vykazuje hodnotu pH 4,0–5,5.

1,2326 g lidokain hydrochloridu monohydrátu odpovídá 1 g lidokainu (8).

Léčivé přípravky s lidokainem se v magistraliter receptuře k orální aplikaci připravují v koncentraci 1–2%. Lidokain je dnes považován za jedno z nejbezpečnějších lokálních anestetik pro podání těhotným díky dlouhodobým klinickým zkušenostem (11).

Lidokainová ústní voda 20 mg/ml (FNA) (12)

Rp.	
Lidocaini hydrochloridum	2,0
Natrii hydrogenphosphas dodecahydr.	0,1
Saccharinum natricum	0,1
Hypromellosem 4000 mPa.s	1,5
Glycerolum 85%	20,0
Menthae piperitae etheroleu	1 gtt.
Aqua conservans ad	100 ml (105,0 g)

Postup přípravy: V kádince se rozpustí lidokain-hydrochlorid, hydrogenfosforečnan sodný dodekahydrát a sodná sůl sacharinu v polovičním množství konzervační vody. Přidá se glycerol, mátová silice a vzniklý roztok se doplní předem připraveným 0,6% slizem hypromellosy v konzervační vodě do požadovaného množství. Důkladně se promíchá.

Přípravek se adjustuje do tmavé skleněné lékovky a označí se červenou signaturou. Doporučená doba použitelnosti je 3 měsíce při uchovávání v temnu, při teplotě 15–25 °C.

Lidokainová ústní voda k výplachům dutiny ústní má shodné terapeutické použití jako trimecainová ústní voda.

Je známo, že biologická dostupnost lidokainu je nízká, přesto při podávání lidokainu v orálních, viskózních přípravcích zejména u dětí, je nutné počítat s určitým rizikem toxicity na CNS (úzkostné stavy, záchvaty) a s možným kardiovaskulárním kolapsem (15).

Zuberi uvádí, že i 4% lidokainový roztok určený ke kloktání v dutině ústní může mít v ojedinělých případech až fatální následky (16).

Zvláště při vyšší koncentraci lidokainu nebo trimecainu není vhodné kloktání roztoků s obsahem lokálních anestetik z důvodu rizika útlumu polykacího reflexu s nebezpečím aspirace do dýchacích cest. (16).

Lidokainový roztok 1% s dexpanthenolem (NRF) (13)

Rp.	
Lidocaini hydrochloridum	1,0
Dexpanthenolum	5,0
Glycerolum 85%	3,0
Natrii hydrogenph. dodecah	0,05
Aqua conservans ad	100,0

Postup přípravy: V kádince se rozpustí hydrogenfosforečnan sodný v konzervační vodě, přidá se lidokain hydrochlorid a po jeho úplném rozpuštění se přidá glycerol. Ve vzniklém roztoku se rozpustí dexpanthenol a roztok se doplní konzervační vodou do celkového množství.

Přípravek se adjustuje do tmavé skleněné lékovky a označí se červenou signaturou. Doporučená doba použitelnosti je 3 měsíce při uchovávání v temnu, při teplotě 15–25 °C.

Lidokainový roztok s obsahem dexpanthenolu je vhodný zejména pro léčbu a hojení slizničních lézí.

Anesteziující účinek lidokainu je kombinován s hojivým a epitelizačním účinkem dexpanthenolu v místě defektu na sliznici.

V NRF je uveden 10% roztok lidokainu v dimethylsulfoxidu a používá se ke znecitlivění bubínku před paracentézou podobně jako u nás Bonainův roztok (11, 13). Dimethylsulfoxid je známým akcelerantem permeace, v kombinaci s li-

dokainem se docílí snazšího průniku anestetika v místě aplikace. V poslední době se však od používání dimethylsulfoxidu upouští pro jeho vlastní farmakologické účinky (18).

V italském receptáři jsou uvedené přípravky s lidokainem ve 2% koncentraci. Jedná se o lidokainový 2% gel s karmelosou nebo orální lidokainový 2% gel s dexamethasonem 0,01%. Uplatnění těchto přípravků v praxi je obdobné, tzn. k léčbě bolestivých buklálních aftózních sliznic a zejména pro znecitlivění a potlačení bolestivých mukozitid po radioterapii nebo chemoterapii (19).

Závěr

Individuálně připravované léčivé přípravky s obsahem lokálních anestetik se staly v posledních letech oblíbenými prostředky doplňkové terapie pro lékaře, neboť magistraliter příprava těchto přípravků z dostupných surovin je pro ně často jedinou volbou. Pro lékárníky je jejich příprava poměrně snadná. Při individuální přípravě mohou vycházet z praxe již osvědčených tuzemských receptur, jejichž hlavní nevýhodou je vesměs krátká doba použitelnosti. Druhou možností je využít přejatých receptur zejména německých a nizozemských, které garantují deklarovanou stabilitu přípravků. Velkou výhodou je aktuální dostupnost vstupních surovin a u některých příprav rovněž možnost přípravy zásobních roztoků, slizů a gelů expedovaných v čase potřeby. Pro pacienty jsou přínosem zejména pro jejich účinnost, přijatelné chuťové vlastnosti, jednoduchost aplikace a rychlý efekt.

Přesto je nutné vždy mít na paměti, že látky ze skupiny lokálních anestetik jsou látky s poměrně velkým výskytem nežádoucích účinků. I když se v případě orální aplikace jedná o krátkodobou terapii s lokálním působením léčiva, je vždy nutné zamyslet se nad koncentrací přípravku a jeho případném vstřebání do systémové cirkulace a zohlednit věk a stav pacienta (nebezpečí CNS a kardiovaskulární toxicity, rizikovost u pediatrických pacientů). V případě pochybností je na místě kontaktovat lékaře a doporučit méně koncentrovaný přípravek nebo volbu jiné terapie.

LITERATURA

1. Suchopár J. Léčiva používaná v anesteziologii. Remedia Compendium 2009; 859–871.

2. Katzung BG. Lokální anestetika. Základní a klinická farmakologie 2006; 8. vydání; 420–428.

3. Lincová D, Farghali H. 6. Lokální anestetika. Základní a aplikovaná farmakologie 2002; 1. vydání; 121–131.

4. Český lékopis 2017. 1. vyd. ed. Praha: Grada Publishing, 2017.
5. Remington: The science and practice of pharmacy. 22th ed. Philadelphia: Pharmaceutical Press 2012.
6. Trissel LA. Stability of Compounded Formulations. 4th ed. Washington: American Pharmacists Association 2009
7. Sklenář Z. Ušní kapky připravované magistraliter a příklady vyráběných přípravků pro ušní hygienu. Praktické lékařství 2007; 3(5): 215–217.
8. Sweetman SC, ed Martindale: The complete drug reference. 37th ed. Philadelphia: Pharmaceutical Press 2011.
9. Dolder R, Skinner FS. Ophthalmika. 4. Auflage Stuttgart: Wiss. Verl.-Ges., 1990.
10. Sklenář Z, Ščigel V. Magistraliter receptura ve stomatologii. 2., korigované vydání Praha, Česká stomatologická komora 2013.
11. Sklenář Z. Nové léčivé látky v magistraliter receptuře X – lidokain a lidokain-hydrochlorid, Praktické lékařství 2011; 7 (5): 232–235.
12. Formularium der Nederlandse Apothekers (FNA) 2009. 4th ed. Haag: KNMP 2009.
13. Deutscher Arzneimittel-Codex (DAC). Neues Rezeptur-Formularium (NRF). Stuttgart: Govi-Verlag Eschborn-Deutscher Apotheker-Verlag 2009.
14. Borovanský A, Beneš L. Farmaceutická chemiell. Léčiva s účinkem na centrální a periferní nervový systém. 1. Vyd. Brno: Ediční středisko VFU v Brně 1999: 234.
15. Mofenson, HC, et al. Lidocaine toxicity from topical mucosal application. Clin. Pediatr. 1983; 22: 190–192.
16. Zuberi BF, et al. Lidocaine toxicity in a student undergoing upper gastrointestinal endoscopy. Gut 2000; 46:435.
17. Rowe RC, Sheskey PJ, Owen SC. Handbook of pharmaceutical excipients. 5th ed. London: Pharmaceutical Press and American Pharmacist Association 2006.
18. Komárek P, a kol. Technologie léků; 3. přepracované a doplněné vydání, Praha, Galén, 2006, ISBN 80 7262 423 7; s. 308–310.
19. Baldassari S, Balducci E. A cura del gruppo galenica SIFO Toscanaal: Preparazioni galeniche di particolare interesse clinico; Anno 2002 Viale Piceno; 18-20129 Milano.
20. Bořík O. Rukověť otolaryngologické receptury, 1978.