

KONVULZIJE — REAKCIJA NA INTOKSIKACIJU CYSTOCAINOM DS

Irina Filipović i Dragica Zaklan-Kavić

Zavod za oralnu kirurgiju Stomatološkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu

Sažetak

Najčešća nuspojava pri davanju lokalnog anestetika je toksička reakcija. Simptomi toksičke reakcije mogu se manifestirati kao simptomi od strane CNS-a, ili simptomi kardiovaskularnog sustava. Simptomi toksične reakcije na CNS-u prolaze prvo kroz fazu stimulacije, a kasnije kroz fazu depresije.

Prikazan je slučaj toksične reakcije 11-godišnje djevojčice na uobičajenu dozu Cystocain DS-a pri mandibularnoj anesteziji. Simptomi su počeli lošim općim stanjem; mučninom, jakom vrtoglavicom, blijedilom i znojenjem. Poslije toga počinju mišićni trzaji tipa klonusa uz očuvanje svijesti. Normalizira se krvni tlak, oporavlja cirkulacija, te disanje postaje normalne frekvencije i dubine.

Do sada je SZO prijavljen još samo jedan sličan slučaj reakcije na Cystocain DS. Mogućnost kao i ozbiljnost i opasnost javljanja takve situacije zahtijeva od terapeuta da pažljivo opservira svakog pacijenta koji prima bilo koju vrstu lokalnog anestetika.

Ključne riječi: lokalna anestezija, toksička reakcija, Cystocain DS, konvulzije

UVOD

Terapeutska sredstva uz svoj korisni, terapeutski učinak, mogu razviti i nepoželjna djelovanja koja se nazivaju nuspojavama. Nuspojava je svaka štetna reakcija na lijek primijenjen u uobičajenoj dozi (1). Nepoželjna djelovanja lijekova dijele se na: a) toksična, b) alergijske reakcije, c) idiosinkraziju i d) interferenciju s obrambenim snagama organizma (2). U stomatološkoj praksi toksične nuspojave najčešće se javljaju pri korištenju lokalnih anestetika i antiseptika.

Monheim (3) komplikacije pri lokalnoj anesteziji dijeli na:

- one koje su uzrokovane otopinom anestetika
- one koje su uzrokovane ubodom igle.

Između idiosinkrazije, alergije, anafilaktičke reakcije, infekcije uzrokovane onečišćenim anestetikom, ili lokalne iritacije tkiva, toksična reak-

cija je najčešća. Ona čini 90% svih reakcija (4, 5), ako se naravno isključe svi neurogeni incidenti koji i nisu posljedica djelovanja lokalnog anestetika.

Simptomi toksične reakcije nastaju zbog visokih doza lokalnog anestetika u krvnom optoku. Visoka koncentracija (6) posljedica je ili

- 1.1. danih prevelikih doza lokalnog anestetika
- 1.2. ako dođe do neuobičajeno brze apsorpcije s mjesta davanja ili ako je anestetik dan intravazalno
- 1.3. ako je neuobičajeno spora biotransformacija
- 1.4. ako je spora eliminacija ili redistribucija lokalnog anestetika

Toksična doza mnogih lokalnih anestetika kreće se između 300—500 mg (5 mg/kg tjelesne težine). U standardnoj dozi anestetika (1,8 ml otobine) koncentracije 2% ima oko 36 mg anestetičkog sredstva, pa bi granica predoziranja bila oko 10 standardnih doza. To naravno u mnogome ovisi i o dobi, tjelesnoj težini, općem fizičkom stanju, ubodnom mjestu kao i prisustvu vazokonstriktora. Simptomi toksične reakcije manifestiraju se kao simptomi od strane CNS-a, ili simptomi od strane kardiovaskularnog sustava.

PAFIZIOLOGIJA ZBIVANJA U KARDIOVASKULARNOM SUSTAVU

Lokalni anestetici djeluju vazodilatatorno, a time i hipotenzivno na kardiovaskularni sustav. Na Purkinjeov provodni sustav u srcu, u toksičnim dozama, djeluju kao i na ostale živce (3). Reducira se brzina provođenja impulsa (na tome efektu temelji se i terapija aritmija lidokainom), često dolazi do preuzimanja ventrikularnog ritma, ventrikularne fibrilacije, a kasnije i do totalnog bloka. Iza toga nastaje zatajenje cirkulacije, venska stagnacija, a disanje ostaje održano još izvjesno vrijeme. Anoksija CNS-a uzrokuje učinke slične onima kao kod ekscitacije CNS-a.

PAFIZIOLOGIJA ZBIVANJA U CNS-u

Toksično djelovanje lokalnog anestetika na CNS moglo bi se podijeliti (2, 3, 4, 5) na:

- fazu stimulacije
- fazu depresije

U srednje toksičnim dozama blokira se provođenje u inhibitornim neuronima. To se manifestira nemodificiranom akcijom podražajnih neurona. Takovo djelovanje izaziva dakle ekscitaciju CNS-a i konvulzijama sličnu motoričku aktivnost. Takovi grčevi znatno povećavaju potrošnju kisika i često se javlja hipoksija. Ona rjeđe izaziva trajna oštećenja na mozgu, ali zato češće dovodi do prestanka rada srca. Ako je doza lokalnog anestetika u velikim otpučetka velika ili se neprestano povećava, podražajni neuroni također bivaju blokirani.

To se manifestira kao depresija CNS-a. Kardiovaskularni simptomi očituju se od blagog pada krvnog tlaka, bradikardije i kompenzatorne tahikardije do kardijalnog aresta. Disanje je površno, usporeno i oslabljeno. Povišene koncentracije lokalnog anestetika u plazmi naročito djeluju na supkortikalne, medularne strukture i amigdalnu (dio limbičkog sustava) (3).

Simptomi kortikalne ekscitacije (stimulacije) su:

- pričljivost
- uzbuđenost
- nervoza
- zaplašenost, strah
- mišićne konvulzije

Simptomi medularne ekscitacije su:

- povećanje krvnog tlaka
- povećanje brzine pulsa
- ubrzano disanje
- mučnina i povraćanje

Simptomi kortikalne depresije:

- letargija
- pospanost
- nekoordiniranost

Simptomi medularne depresije:

- u blažim slučajevima krvni tlak je u graničnim vrijednostima, dok u teškim slučajevima može pasti na nulu
- puls može biti normalnog ritma i snage, dok s težinom slučaja postaje sve sporiji i nitast
- disanje je slabo i usporeno ili može prestati.

PRIKAZ SLUČAJA

H. S. 11 god., djevojčica dolazi na Zavod za oralnu kirurgiju radi ekstrakcije donjeg zuba. Pola sata nakon aplicirane mandibularne anestezije (1 ampula Cystocain DS) uz uobičajenu tehniku davanja, kod djevojčice se počinju javljati simptomi toksičke reakcije. Simptomi počinju lošim općim osjećanjem, mučninom, jakom vrtoglavicom, blijedilom i znojenjem. Poslije toga počinju mišićni trzaji; prvo obrva i ruku, a zatim i nogu (tipa klonusa), uz očuvanu svijest. Pacijentica je prisebna i kontaktibilna, ali jako uznemirena. Ima nagon za uriniranje. Žali se na stezanje u glavi. R. R.: 110/70 mmHg, puls 75/min, ritmičan. Na dodir konvulzije postaju još jače. U ambulanti je ordinirano i.v. 2 ml Calcihepta nakon čega se konvulzije ne smiruju. U pratnji liječnika hitne pomoći pacijentica je odvežena u Kliniku za pedijatriju, ZZMD, Klaićeva 16 gdje je zaprimljena u prekolapsnom

stanju. Po prijemu je odmah napravljena dijagnostička obrada (GUK, GKS, Ca, fundus o.u., R.R., a kasnije i mSE, KKS, bris grla, EEG, EKG, urološki status). Odmah je i.v. ordiniran Nyripan, Adrenalin, infuzija.

Konvulzije se prekidaju i.v. primjenom Diazepama. Dolazi i do normalizacije krvnog tlaka, oporavka cirkulacije, i urednog disanja.

Iz anamneze

Radi se o psihički i fizički zdravoj djevojčici, pod stalnom oftalmološkom kontrolom zbog horizontalnog nistagmusa, ambliopije, obostranog koloboma irisa, nosi naočale.

Obiteljska anamneza: b.o.

Dijagnostički podaci iz bolnice:

EEG: dosta beta aktivnosti medikamentozne etiologije

EKG: sinus ritam 100/min

R.R.: 90/60 mmHg

bris ždrijela: normalna fiziološka flora

RASPRAVA

Prikazali smo slučaj toksičke reakcije na lokalni anestetik — Cystocain DS. Prema saopćenju Svjetske Zdravstvene Organizacije (SZO) (odgovor na prijavu našeg slučaja) dosada je zabilježen još jedan slučaj nepoželjne toksičke reakcije na isti anestetik. Po programu SZO, svaku nuspojavu na bilo koje terapijsko sredstvo, nužno je prijaviti Centru za nuspojave na lijekove SR Hrvatske, stoga je i ovaj slučaj bio prijavljen.

Cystocain DS je lokalni anestetik posebno namijenjen za stomatološku upotrebu, pripada skupini estera, a 1 ml rastvora sadržava 40 mg karitain klorida i 0,005 mg adrenalin baze. Ovaj anestetik je u našoj zemlji relativno kratko vrijeme pod imenom Ultracain DS. Prema ispitivanjima (7) jedan je od najneškodljivijih lokalnih anestetika. Odrasli ga prema testiranju podnose u količini od 12,5 ml (500 mg) bez ikakvih reakcija.

U stomatološkoj ambulanti često se nema vremena za detaljnije i duže praćenje pacijenta. Naime, i kod naše pacijentice simptomi su se javili oko pola sata nakon apliciranog anestetika, nakon ekstrakcije zuba, kada se je pacijentica već spremala kući. Tako se je moglo dogoditi da simptomi ostanu neprimijećeni i nezabilježeni u našoj ambulanti. Simptomi toksične reakcije u početku, se mogu zamijeniti i sa nekim drugim stanjima koja za simptome imaju konvulzije, mučnine ili kolaps. Konvulzije se kao simptomi javljaju kod intrakranijalnih oštećenja bilo koje naravi (ekspanzivni procesi, vaskularni procesi, toksički egzogeni i endogeni procesi, metabolički poremećaji, upale, hipertonija, malformacije, ožiljci na mozgu i ovojnica

i dr.). Smatra se da neku ulogu u pojavi konvulzija igraju i nasljedni faktori. U literaturi se spominje (9) spazmofilni tip konstitucije koji naginje konvulzijama bilo spontano ili kod manjih egzogenih ili endogenih podražaja. U stomatološkoj ambulanti najčešće se susreću konvulzije kod epileptičnog napada. Zato smo i mi u prvom času mislili da se radi o petit malu. Konvulzije se javljaju i kod tetanije, hiperventilacije (poremećaj acido-bazne ravnoteže), dječje ili senilne konvulzije. Dječje konvulzije (spazmofilija) obično se odvajaju kao poseban entitet. One su oko 16 puta češće (10) nego u odrasloj dobi. Dječji je mozak u fazi intenzivnog rasta i razvoja znatno osjetljiviji, a prag za konvulzije snižen.

Epilepsija je neurološko stanje karakterizirano pojavom paroksizmalnih razdoblja poremećene funkcije središnjeg živčanog sustava (11). Napadi su ograničeni u trajanju i u pravilu reverzibilni. Poremećaj zahvaća bilo koji tip duševne ili, živčane aktivnosti, ali se ipak najčešće manifestira motorički (kloničko-tonički grčevi).

Razlikuju se od toksičke reakcije koja obično počinje parcijalnim ili lokaliziranim konvulzijama. Grčevi započinju obično prvo na licu i šaci i tek se onda šire na cijelu polovicu tijela. Širenje slijedi shemu rasporeda motornih centara u motornoj regiji moždane kore. Često onda takav lokalizirani napad, pogotovo kada koncentracija toksičkog sredstva raste, s jedne polovice tijela preskoči i na drugu stranu i završi u generaliziranoj konvulziji.

Tetanija je glavni znak hipokalcemije koja nastaje zbog manjka fiziološki aktivnog, slobodnog ionskog kalcija u izvanstaničnoj tekućini. Prvi znakovi tetanije nastaju kad se koncentracija ukupnog izvanstaničnog kalcija smanji ispod 1,5 mmol/L (11). Ako je koncentracija još niža (oko 1,0 mmol/L) dolazi do grča grkljanskih mišića, a zatim i do općih grčeva (grand mal).

Glavni znak takvog stanja je pojačana podražljivost nervnog sustava (i perifernog i centralnog). Spontana podražljivost živčanog sustava manifestira se kao karpopedalni spazam (najkarakterističniji znak), perioralne i periferne parestezije, bronhospazam i laringospazam, te posljedičnu apneju i dispneju. U najtežim slučajevima javlja se opći kloničko-tonički grč. Kada postoji stanje latentne (pritajene) tetanije lagani podražaj stanične membrane izaziva daljnja spontana podraživanja (Chwostekov znak, Erbov i Trousseauov znak).

Tetanus je akutna, opasna infektivna bolest, izazvana ubikvitarnom bakterijom *Clostridium tetani*. U anaerobnim uvjetima bakterija luči egzotoksine (tetanospazmin i tetanolizin) koji izazivaju intoksikaciju u organizmu karakteriziranu upadljivim kliničkim znacima. Najizraženiji znakovi su: trizmus, tonički grčevi, kratkotrajni, učestali paroksizmalni grčevi skoro cijele poprečnoprugaste muskulature. Prije nastanka samog hipertonusa svi refleksi su pojačani. Bolesnici su pri punoj svijesti, ali pred sam napad grčeva žale se na malaksalost, nesanicu, uznemireni su i osjećaju omaglicu.

Hipoglikemija označuje smanjenje koncentracije glukoze u krvi, a klinički simptomi obično se javljaju pri koncentraciji od 2,5 mmol/L. Simptomi se svrstavaju u dvije skupine (11). Prva skupina simptoma nastaje kod naglog smanjenja koncentracije uzrokovanog lučenjem adrenalina kao kontraindicirane regulacijskog hormona. Takvo stanje prati blijedilo, lupanje srca, osjećaj straha i uznemirenost. Druga skupina simptoma uzrokovana je moždanom hiperglikemijom. Simptomi oštećene funkcije očituju se omaglicom, glavoboljom, usporenošću mentalne aktivnosti, zbunjenošću, a u kasnijim stadijima i hipoglikemičkom komom.

Poremećaji acido-bazne ravnoteže, nastali najčešće hiperventilacijom, mogu dovesti također do simptoma sličnih stimulativnoj fazi toksičke reakcije. Takve alkalozе (respiracijske i metaboličke) dovode do povišenja pH, hipokapnije, susljedne alkalemije i niz sekundarnih odgovora. Jedan od njih je i razvoj tetanije zbog smanjenih frakcija ioniziranog kalcija (alkalozа povećava afinitet albumina za kalcij). Mehanizam i simptomi tetanije opisani su prethodno.

Prikazani slučaj nas upozorava da uvijek treba imati na umu činjenicu da lokalni anestetik osim što analgezira određeno područje, može razviti i nepoželjna djelovanja, koja mogu ugroziti i pacijentov život.

Zato pacijenta kojemu je dan lokalni anestetik treba pažljivo pratiti, te ako se uoče bilo kakve neobične reakcije ili ponašanje (pričljivost, uzbuđenost, nervoza, zaplašenost, mučnina, pospanost, mišićni trzaji), treba pronaći uzrok takovom stanju, te primijeniti nužnu terapiju, a ne pacijenta lako otpustiti kući.

U ordinacijama gdje se barata lokalnim anestetima svakako bi se od nedikamenata morali nalaziti (2) Adrenalin hydrochloridum 1%, diazepam (Aparin) za i.v., aminofilin inj. za i.v., antihistaminici za i.v., ili i.m. primjenu, te neki od kortikosteroida za primjenu i.m. Osim medikamenata u ordinaciji se svakako treba nalaziti Esmarhov povez, igle i štrcaljke za i.m.

i.v. aplikaciju, endotrahealni tubus i pribor za endotrahealnu intubaciju, te balon za umjetnu ventilaciju pluća.

CONVULSIONS — REACTION TO INTOXICATION WITH CYSTOCAIN DS

Summary

Toxic reaction is the most common side-effect accompanying the local anesthetic administration. Toxic reaction symptoms may manifest as CNS symptoms or cardiovascular systems symptoms. Initially, the toxic reaction symptoms in CNS undergo the stage of stimulation, followed by the stage of depression.

A case of toxic reaction to the usual dose of Cystocain DS for mandibular anesthesia in an 11-year-old girl is presented. The symptoms began with poor general condition, nausea, severe vertigo, pallor and excessive perspiration, followed by clonus-type muscular convulsions, with consciousness preserved. Upon hospitalization, convulsions were interrupted by

i.v. administration of diazepam. Blood pressure returned to normal, circulation recovered and normal frequency and depth of breathing were resumed.

To date, only one similar case of reaction to Cystocain DS was reported to the WHO. Mere possibility as well as seriousness and risk of the occurrence of such a situation require close therapist's observations of each patient receiving any type of local anesthetics.

Key words: Local anesthesia, toxic reaction, Cytocain DS, convulsions

Literatura

1. VRHOVAC B. Nuspojave lijekova. Bilten časopis Pharmaca. 1979; 2:1—31.
2. LINČIR I. Nepoželjna djelovanja lijekova koji se koriste u stomatološkoj praksi (I), Acta stom. croat. 1987; 21: 65—70.
3. Bennett R C. Monheim's Local Anesthesia and Pain Control in Dental Practice. St. Louis: Mosby co., 1980; 211—238.
4. LINČIR I. Incidenti i nezgode u stomatološkoj praksi — prevencija i zaštita. Zagreb: Šk. knjiga, 1988; 149—151.
5. MIŠE I. Oralna kirurgija. Zagreb: Jumena, 1987; 62—66.
6. LASKIN M D. Oral and Maxillofacial Surgery. Volume one. St. Louis: Mosby co., 1980; 634—651.
7. HOLROYD S V, WYNN R L. Clinical pharmacology in dental practise. St. Louis: Mosby co., 1983.
8. LAURENCE D R, BENNETT P N. Klinička farmakologija. Zagreb: Jumena, 1984.
9. Medicinska enciklopedija. Konvulzije. Zagreb: JLZ, 4:36—38.
10. MARDEŠIĆ D. Konvulzije dječje dobi. Liječ. vjes. 1963; 85:1377—1391.
11. GAMULIN S, i sur. Patofiziologija. Zagreb: Jumena, 1988; 144—146, 267—278, 297—325.