

## MOGUĆE INTERAKCIJE LIJEKOVA PRI PRIMJENI LOKALNE ANESTEZIJE

Ileana Linčir, Kata Rošin-Grget

Katedra za farmakologiju, Stomatološki fakultet Zagreb

Primljeno: 13. 7. 1989.

### Sažetak

U toku svog rada stomatolog mora imati na umu činjenicu, da lokalni anestetik sam ili u kombinaciji s vazokonstriktorom može ući u interakciju s lijekovima pod kojim je pacijent pri dolasku u stomatološku ordinaciju. Sigurna upotreba lokalnog anestetika i vazokonstriktora ovisi o poznavanju farmakoterapijskog mehanizma djelovanja lijeka i mehanizma mogućih interakcija. Uz to je potrebno uzeti pažljivo anamnezu, čime se najčešće mogu spriječiti jatogene reakcije koje su posljedica interakcije.

**Cljučne riječi:** interakcija lijekova, lokalni anestetici, simpatomimetici

### UVOD

Rad stomatologa u mnogome ovisi o mogućnosti izazivanja zadovoljavajuće bezbolnosti područja koje obrađuje, odnosno djelotvorne lokalne anestezije. Zbog toga stomatolog svakodnevno u svom radu koristi lokalne anestetike. Pacijent često dolazi stomatologu pod terapijom lijekovima zbog nekog akutnog oboljenja ili što je češće, kroničnog oboljenja (kardiopati, hipertoničari, dijabetičari i dr.). Tada može doći do interakcije lokalnog anestetika i njegovih dodataka s lijekom ili lijekovima koje pacijent uzima (1).

Pri istodobnoj primjeni dvaju ili više lijekova nastaju interakcije lijekova što može rezultirati kvantitativnim ili kvalitativnim mijenjanjem učinka jednog lijeka drugim (2).

Istodobna primjena nekoliko terapijskih sredstava se kadkada ne može izbjeći, iako je često višestruka primjena lijeka istom bolesniku prihvatljiva polipragmazija (3). S porastom broja lijekova koji se daju u terapiji rizik od interakcija geometrijski raste (4).

Stoga je prvi zadatak stomatologa da anamnezom utvrdi koje lijekove pacijent uzima ili je uzimao zadnjih mjesec dana (5).

Interakcije lijekova mogu biti željene i neželjene, korisne i štetne (6). Željenu i korisnu interakciju razvija napr. lokalni anestetik s vazokonstriktorom koji mu se dodaje. Rezultat željene interakcije može biti manja toksičnost, jednak ili jači terapijski učinak postignut manjom dozom (7).

Neželjene interakcije su češće. Mogu rezultirati terapijskim antagonizmom (jedan lijek smanji ili poništi farmakoterapijski učinak drugog) ili toksičnim sinergizmom. Razine na kojima se zbivaju interakcije mogu biti izvan bolesnika (in vitro) u farmaceutskom pripravku, infuzionoj boci ili štrcaljki, kada se kemijski mijenja aktivnost lijeka i toksičnost ili u bolesniku. Interakcije u bolesniku dijelimo na farmakokinetičke i farmakodinamske (8). Farmakokinetičke interakcije utječu na resorpciju, distribuciju, metabolizam i izlučivanje lijeka. Mijenjaju količinu lijekova na mjestu djelovanja. (Farmakokinetička interakcija se razvija između lokalnog anestetika i vazokonstriktora. Vazokonstriktor uzrokuje smanjenu resorpciju lokalnog anestetika s mjesta primjene).

Farmakodinamske interakcije se događaju na mjestu farmakoterapijskog djelovanja lijeka. One mijenjaju učinak (terapijski ili toksični) bilo koje količine lijeka. Od kada su 1983. Foster i Aston (9) opisali, nakon primjene lokalnog anestetika lidokaina uz dodatak adrenalina, pojavu teške hipertenzije s bradikardijom i čak srčanim arestom kod pacijenta koji su bili pod terapijom beta blokatorom propranololom (Inderal), počelo se i u stomatologiji polagati mnogo više pažnje mogućim interakcijama lijekova. Interakcije mogu nastati između lijeka/lijekova koje bolesnik prima u terapiji i lokalnog anestetika koji primjenjuje stomatolog ili između terapije pod kojom pacijent dolazi stomatologu i vazokonstriktora koji se dodaje lokalnom anestetiku.

## INTERAKCIJE S LOKALNIM ANESTETICIMA

Farmakokinetičke interakcije razvijaju:

— cimetidin (Altramet, Belomet) blokator histaminskih  $H_2$  receptora i propranolol (Inderal, Pronol) blokator beta adrenergičnih receptora, reduciraju biotransformaciju amidnih lokalnih anestetika u jetri, vjerojatno smanjenjem hepatalnog protoka krvi. Stoga pacijentima koji su pod terapijom ovim lijekovima treba primijeniti polovinu uobičajene doze.

— Ireverzibilni inhibitor holinesteraze ehotiofat, koji kod nas nije registriran, a u svijetu se koristi u terapiji glaukoma, reducira biotransformaciju prokaina i ostalih esterskih lokalnih anestetika, čime se povećava njihova toksičnost.

Farmakodinamske interakcije mogu dovesti do sinergističkog djelovanja između lokalnih anestetika i depresora središnjeg živčanog sistema od općih anestetika, preko hipnotika, neuroleptika, anksiolitika, al-

kohola, opioidnih analgetika do antihistaminika, što može rezultirati jakim depresijom kardiorespiratornih centara i ugroziti život pacijenta.

Budući da lokalni anestetici imaju i neuromuskularno blokirajuću aktivnost u kombinaciji sa sukcinilkolinom koji je također neuromuskularni blokator mogu izazvati paralizu respiratornih mišića.

— Za amidni lokalni anestetik bupivakain je opisano (9) da s blokatorom kalcijevih kanala, antiaritmikom verapamilom (Isoptin) može razviti bradikardiju i hipotenziju.

— Esterski lokalni anestetik prokain, koji se biotransformacijom razgrađuje u p-aminobenzoičnu kiselinu, može reducirati terapijski učinak sulfonamida kojima je mehanizam antibakterijskog djelovanja kompetitivan antagonizam s p-aminobenzoičnom kiselinom (tabela 1).

Tabela 1. Interakcije s lokalnim anestetikom

## Farmakokinetiske

Lokalni anestetici	Paralelni lijek	Mogući učinak
amidni: lidocain (Xylocain) kartikain (Cistocain) bupivakain (Bupivacain)	cimetidin (Altramet, Belomet) propranolol (Inderal, Pronol)	pojačano djelovanje lokalnih anestetika
esterski: prokain (Procain HCl) tetrakain (Gingicain)	ehotiofat	povećana toksičnost lokalnih anestetika

## Farmakodinamske

amidni i esterski	opći anestetici barbiturati benzodiazepini neuroleptici alkohol opioidni analgetici antihistaminici	pojačanje centralne i kardiovaskularne depresije
esterski	sukcinilkolin	paraliza respiratorne muskulature
bupivakain	verapamil (Isoptin)	bradikardija i hipotenzija
prokain (Procain HCl)	sulfonamidi	smanjena djelotvornost sulfonamida

modificirano prema Gangarosa LP i sur. 1983 (11)

**INTERAKCIJE S VAZOKONSTRIKTOROM**

Većina interakcija s vazokonstriktorom su farmakodinamske interakcije. Poželjnu farmakokinetiku interakciju razvija sam vazokonstriktor s lokalnim anestetikom kojem se dodaje. Resorpcija lokalnog anestetika je uz vazokonstriktor sporija, što osigurava dulju lokalnu anesteziju uz smanjeno krvarenje područja na kojem se vrši zahvat.

Najčešće farmakodinamske interakcije se razvijaju između simpatomimetika i lijekova koji svojim djelovanjem utječu na autonomni (vegetativni) živčani sistem. Budući da se takovi lijekovi veoma mnogo koriste u terapiji (hipertenzije, poremećenog srčanog ritma i sl.) stomatolog se često susreće s pacijentima kod kojih može doći do interakcije, koje mogu biti i veoma ozbiljne i ugroziti i život pacijenta (tabela 2).

Tabela 2. Interakcije s vazokonstriktorom

Vazokonstriktor	Paralelni lijek	Mogući učinak
adrenalin	beta-blokator	povećanje krvnog tlaka bradikardija srčani arest
adrenalin noradrenalin	gvanetidin metildopa (Aldomet) rezerpin triciklički antidepresivi inhibitori MAO	porast krvnog tlaka
adrenalin	alfa-blokatori (fenoksibenzamin, fentolamin, prazosin) antipsihotici (klorpromazin, tioridazin)	pad krvnog tlaka
adrenalin	halogenirani opći anestetici kardiotonični glikozidi supstitucija hormona štitnjače	srčane aritmije
adrenalin	inzulin oralni antidijabetici	hiperglikemija

modificirano prema Gangarosa LP i sur. 1983 (11)

— Beta blokatori poput propranolola (Inderal, Pronol) mogu uz adrenalin i noradrenalin dovesti do povećanja krvnog tlaka, bradikardije i mogućeg aresta srca. Simpatomimetici preko alfa (postsinaptičkih) adrenergičnih receptora uzrokuju vazokonstrikciju i porast krvnog tlaka, što refleksno dovodi do prevage utjecaja vagusa i usporenja rada srca. Ukoliko je pacijent pod terapijom beta blokatorima utjecaj simpatikusa na srce preko beta<sub>1</sub> receptora je već reduciran što može pojačati refleksnu prevagu vagusa i dovesti do srčanog aresta. Kod nas se na tržištu uz

propranolol (Inderal, Pronol) nalaze slijedeći beta blokatori: atenolol (Ormidol, Prinorm, Tenormin), pindolol (Visken), celiprolol (Selectol), metoprolol (Bloxan), oksprenolol (Trasicor), oksprenolol+klortalidon (Hiperdon), penbutolol (Paginol), pindolol+klopamid (Tenzimet), sotalol (Jusotal) i timolol (Normabel) (10).

— Kod pacijenata koji su pod terapijom antiadrenergičnim antihipertenzivima: gvanetidinom, metildopom (Aldomet) ili reserpinom može primjena simpatomimetika dovesti do porasta krvnog tlaka. Ovi antiadrenergični antihipertenzivi reduciraju količinu neurotransmitera noradrenalina u sinaptičkoj pukotini i na adrenergičnim receptorima. Prolongirana redukcija količine agonista-neurotransmitora dovodi do povećane osjetljivosti — supersenzitivnosti receptora na neurotransmitor. Tako i male količine egzogenog adrenalina ili noradrenalina mogu izazvati jaki porast krvnog tlaka.

— MAO inhibitori koji reduciraju razgradnju oslobođenog noradrenalina i povećavaju njegovu količinu na receptorima izazivaju sličan učinak. Ako se uz takvu terapiju primjeni egzogeni simpatomimetik i u malim količinama može dovesti do jakog porasta krvnog tlaka.

— Pad krvnog tlaka može izazvati adrenalin u kombinaciji s blokatorima alfa adrenergičnih receptora (poput fenoksibenzamina, fentolamina (Regitin) ili prazosina (Minebar, Vasoflex). Ako su alfa adrenergični receptori blokirani, adrenalin ne može izazvati preko njih vazokonstrikciju, već prevladava učinak na beta<sub>2</sub> receptore u krvnim žilama prugastih mišića, koji je vazodilatatoran. (Fentolamin se može koristiti i za prekidanje lokalne anestezije nakon završenog zahvata) (6).

— Kod bolesnika pod terapijom antipsihoticima klorpromazinom (Largactil) ili tioridazinom (Mellerette, Melleril) koji uz dopaminergične receptore blokiraju i alfa adrenergične receptore, može također doći do hipotenzije.

— Halogenirani opći anestetici, kardiotonici i lijekovi za supstituciju hormona štitnjače koji senzibiliziraju miokard na aritmogeno djelovanje simpatomimetika mogu dovesti do srčanih aritmija ako se uz njih primjeni lokalni anestetik sa simpatomimetikom.

— Primjena inzulina ili oralnih antidijabetika može u kombinaciji s adrenalinom dovesti do hiperglikemije zbog glikogenolize izazvane adrenalinom.

## ZAKLJUČAK

Terapijski učinak lijeka može biti promijenjen istovremenom (ili ranijom) primjenom drugog lijeka.

Interakcije se mogu razviti između lijeka/lijekova koje uzima stomatološki pacijent i lokalnog anestetika ili vazokonstriktora koji primjenjuje stomatolog. Iako se komplikacije takovih interakcija veoma rijetko jav-

ljaju, već sama mogućnost njihova nastanka zahtijeva od stomatologa sljedeće mjere opreza:

- 1) poznavati lijekove s kojima lokalni anestetik može ući u interakciju;
- 2) uzeti pažljivo anamnezu (naročito u odnosu na terapiju i reakcija na lijekove);
- 3) izbjegavati istodobnu primjenu većeg broja lijekova, kad god je to moguće;
- 4) ukoliko je multipla medikacija neizbježna, treba izbjegavati lijekove za koje se zna da dovode do interakcije.

#### DRUGS INTERACTION WITH LOCAL ANESTHETICS

##### Summary

Every dentist must be aware of the fact that local anesthetic or vasoconstrictor may interact with other drugs the patient might already be taking. The safe use of local anesthetics and vasoconstrictors will depend on understanding of drug actions and mechanisms by which drugs can interact (summarised in the tables). Taking a complete medical history and familiarity with pharmacologic actions of individual drugs are usually sufficient for the dentist to predict iatrogenic responses associated with multiple drug usage.

**Key words:** drug interaction, local anesthetics, sympathomimetics

##### Literatura

1. JASKE AH. Local anesthesia in 1988: Review and update. *Operat Dent* 1988; 13:81—86.
2. VRHOVAC B, SIMIĆ D. Medikamentni i nemedikamentni uzroci promjena djelovanja lijeka. *Libelli Medici* 1980; 6: 5—150.
3. RUMBOLT T. Značaj i opasnosti polipragmacije. *Pharmaca* 1975; 13:1—17.
4. SMITH JW, SEIDL LG, CLUFF LE. Studies on the epidemiology of adverse drug reactions. V. Clinical factors influencing susceptibility. *Ann Intern Med* 1966; 65:629—640.
5. LINČIR I, ČULUM V. Interakcije lijekova koji se koriste u stomatološkoj praksi. *Acta stom croat* 1985; 19:231—295.
6. LAURENCE DR, BENNETT PN. *Klinička farmakologija*. Jumena, Zagreb 1988.
7. DORRIS RL, TAYLOR SE. Significant adverse interactions of drugs in dentistry. *Dent Clin North Am* 1984; 28: 555—562.
8. ROSS NM, PICOZZI A. General mechanisms of drug interactions. U: Neidle EA, Kroeger DC, Yagiela JA. *Pharmacology and therapeutics for dentistry*. Mosby Co. Toronto 1985; 79—86.
9. FOSTER CA, ASTON SJ. Propranolol-epinephrine interaction: a potential disaster. *Plastic Reconst Surg* 1983; 72:74—78.
10. KOVAČIĆ K. Registar osnovnih podataka farmakoinformatike. Udruženje organizacija udruženog rada zdravstva Hrvatske, 32. izd, Zagreb 1988.
11. GANGAROSA LP, CIARLONE AE, JASKE AH. *Pharmacotherapeutics in dentistry*. Appleton-Century-Crofts, Norwalk CT 1983.