

UTJECAJ NORADRENALINA I ADRENALINA NA DJELOVANJE LIDOKAINA TIJEKOM LOKALNE ANESTEZIJE

Ante Šimonić, Dimitrije Atanacković i Neda Brkić

Zavod za farmakologiju Medicinskog fakulteta — Sveučilište »Vladimir Bakarić« u Rijeci i
Dcm zd:avlja »Dr Josip Kajfeš« — Delnice

Sažetak

Proučavan je intenzitet lokalno-anestetskog učinka, utjecaj na sistematski krvni tlak, učestalost kucanja srca, te nastajanje neželjenih subjektivnih i objektivnih smetnji u bolesnika kojima je u lokalnoj anesteziji izvađen zub. Uspoređivali smo djelovanje lidokaina, te lidokaina datog sa adrenalinom ili sa noradrenalinom.

Adrenalin i noradrenalin povećavaju analgetsko djelovanje lidokaina, ne utječu značajno na puls, niti na visinu sistemskog krvnog tlaka, ali mogu uzrokovati nemir, glavobolju, osjećaj straha, vrtoglavicu, otežano disanje i palpitacije. Spomenuti neželjeni učinci adrenalina i noradrenalina spontano prolaze. Nismo primijetili značajne razlike u pozitivnim kao ni u neželjenim učincima između adrenalina i noradrenalina. Naše je mišljenje da se lidokain može koristiti sam u lokalnoj anesteziji, ali se preporuča njegovo korištenje zajedno sa adrenalinom ili noradrenalinom u svim slučajevima kada upotreba spomenutih vazokonstriktora nije kontraindicirana.

Ključne riječi: Lokalna anestezija, lidokain, adrenalin, noradrenalin

UVOD

Obzirom na niz pozitivnih lokalno-anestetskih osobitosti lidokaina (1, 2, 3, 4, 5) opravdana je njegova vrlo široka primjena u različitim kirurškim granama medicine. Lidokain je vazoneaktivan, te je od interesa da se prouči terapijska valjanost kombinacije lidokaina s vazokonstriktornim tvarima. Takvom se kombinacijom produžava prisutnost lidokaina na mjestu davanja i prolongira njegovo lokalno anestetično djelovanje, a ujedno se smanjuju resorptivni (neželjeni) učinci lidokaina i umanjuje se krvarenje u operativnom području (1, 2, 3, 4, 5, 6).

Adrenalin i noradrenalin su tvari snažnog vazokonstriktorskog djelovanja (7, 8, 9, 10, 11). Između njih postoje izvjesne razlike u mehanizmu ostvarivanja vazoaktivnog učinka, a (7, 9, 10, 11, 12, 13, 14). Osnovni razlog tome je da adrenalin stimulira alfa i beta adrenergijske receptore, dok noradrenalin stimulira prvenstveno alfa adrenergijske receptore (13, 14, 15, 16, 17, 18, 19).

Cilj ovog rada je bio da se prouče lokalno anestetičko djelovanje i eventualni neželjeni učinci lidokaina, zatim lidokaina u kombinaciji sa adrenalinom ili noradrenalinom, tijekom njihove primjene u stomatološkoj praksi.

MATERIJAL I POSTUPAK RADA

Ispitivanje je vršeno metodom slučajnog izbora na ispitanicima obaju spolova u dobi od 7 do 70 godina. Ispitivani su pacijenti koji su došli u ordinaciju da dobiju neposrednu medicinsku pomoć. Podijelili smo ih u skupine od po 200 osoba.

I skupina je bila kontrolna. Njima nismo davali nikakav lijek, niti je na njima učinjena kirurška intervencija. Svim ostalim ispitanicima dali smo provodnu anesteziju u donju čeljust.

II skupina je dobila 2 ml 2%-tne otopine lidokaina (hidroklorid).

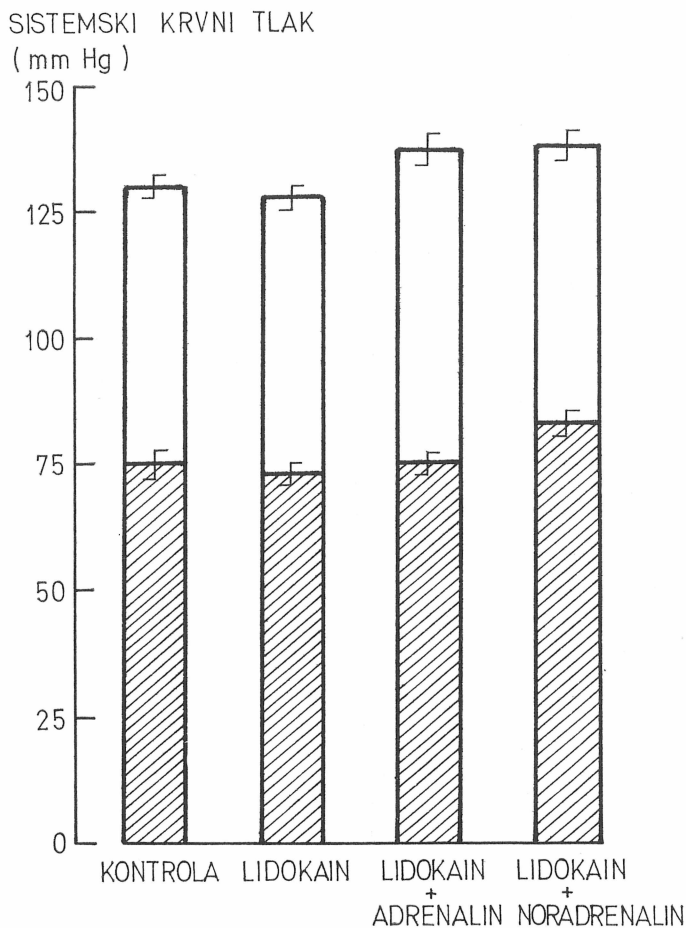
III skupina je dobila 2 ml 2%-tne otopine lidokaina sa adrenalinom (hidrogentartat) u razrjeđenju 1:80 000.

IV skupina je dobila 2 ml 2%-tne otopine lidokaina sa noradrenalinom (hidrogentartrat u razrjeđenju 1:80 000. Podjela ispitanika u skupine je izvršena randomizacijom, pri čemu smo pazili da navedene katekolamine ne dobiju pacijenti kod kojih su oni kontraindicirani (hipertoničari, hipertireotičari, ispitanici sa anginoznim bolovima, A-V blokom II i III stupnja, te oni koji su dobivali kardiotonike).

Nakon dolaska u ordinaciju svaki je ispitanik sjedio 5 minuta u zubarskoj stolici da se smiri, kako bi se sistemski krvni tlak (u arteriji kubitális, mjereno na klasični način uz pomoć manžete i živinog manometra) i puls (na arteriji radialis) stabilizirali. Tijekom tog perioda nije vršen nikakav zahvat. Zatim su izmjereni krvni tlak i puls, te je ispitanicima II, III i IV skupine data lokalna anestezija. Pet minuta nakon davanja anestezije ponovo su izmjereni krvni tlak i puls, te su registrirane eventualne subjektivne smetnje ispitanika. Nakon toga smo bockanjem injekcijske igle po gingivi i usnici ispitali analgetsko djelovanje datih tvari, da bi neposredno iza toga ekstrahirali zube, zbog čega je bolesnik i došao u ambulantu. Statistička obrada podataka je učinjena pomoću Studentova T testa za veliki broj nezavisnih uzoraka i uz statističku nepouzdanost od $P < 0,05$.

REZULTATI RADA

Sistemski krvni tlak je u kontrolne skupine iznosio 130 ± 2 mmHg/75 ± 3 mmHg. U ispitanika koji su dobili lidokain ili lidokain sa adrenalinom ili noradrenalinom, krvni tlak se nije značajno promijenio. Ne postoji ni statistički značajna razlika u veličini tlaka između spomenutih skupina ispitanika (Sl. 1.).

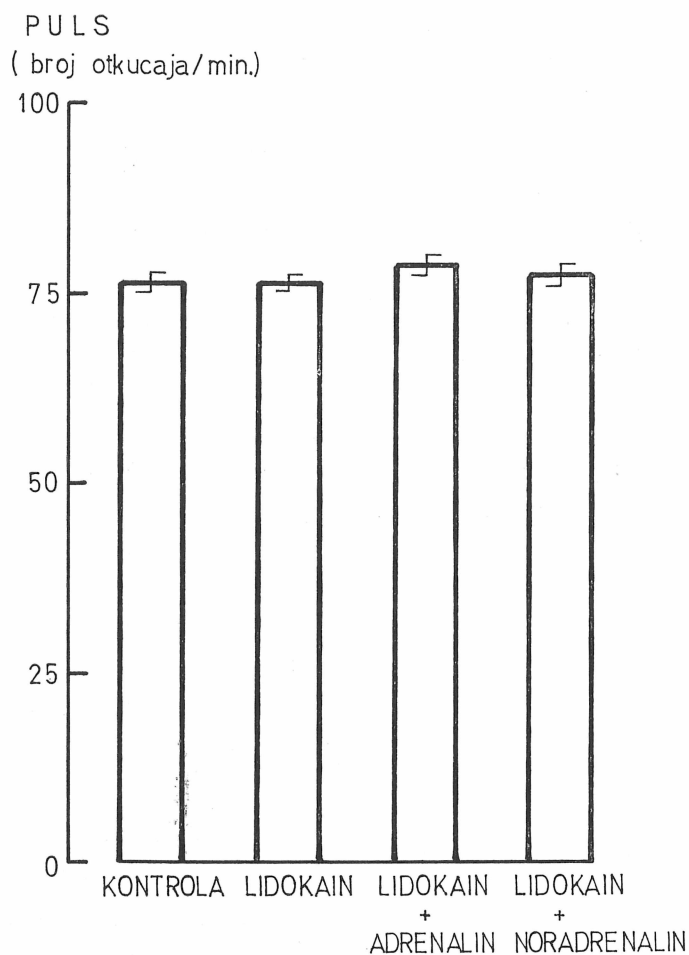


Slika 1. Sistemski krvni tlak u ispitanika iz kontrolne skupine, te u ispitanika koji su dobili lidokain sa adrenalinom ili lidokain sa noradrenalinom. Osjenčani stupci prikazuju dijastolički tlak a neosjenčani stupci sistolički tlak.

Na ovoj i svim slijedećim slikama prikazane su srednje vrijednosti od 200 ispitanika \pm s.g. Okomite crte označavaju standardne greške.

Puls je u kontrolnoj skupini bio $76 \pm 1,3$ otkucaja u minuti. Lokalna anestezija — primjena lidokaina ili lidokaina i adrenalina, te lidokaina i noradrenalina, nije značajno utjecala na učestalost kucanja srca (Sl. 2.).

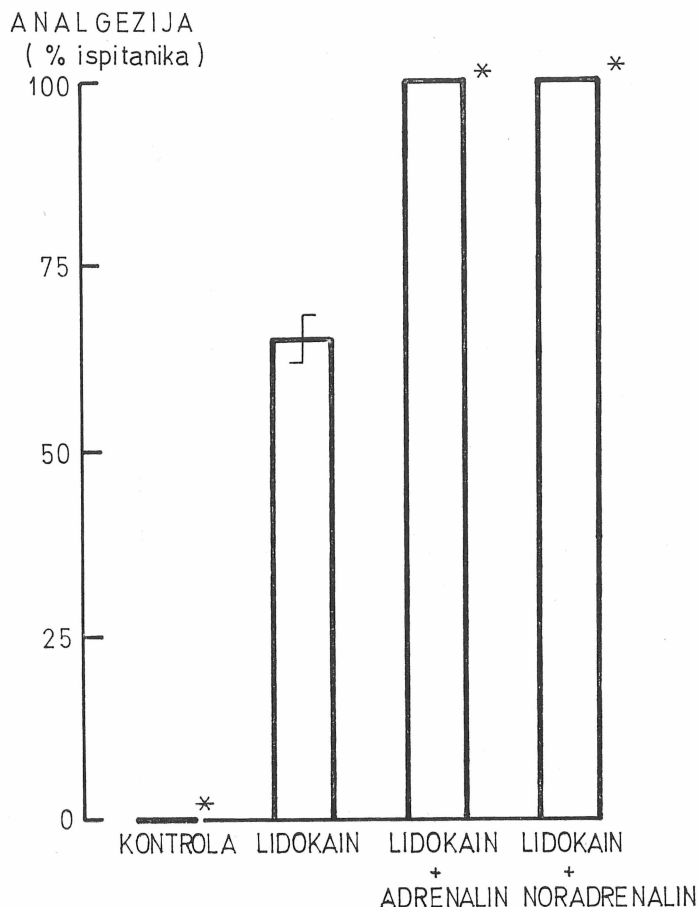
Lidokain nije uzrokovao ni u jednog bolesnika neželjene subjektivne ili objektivne smetnje, dok je lidokain u kombinaciji sa adrenalinom izazvao neželjene učinke u petero ispitanika. Svih petero se tužilo na nemir, glavobolju, vrtoglavicu, osjećaj straha, slabost, otežano disanje i palpitacije



Slika 2. Puls srca u ispitanika iz kontrolne skupine, te u ispitanika koji su dobili lidokain, lidokain sa adrenalinom ili lidokain sa noradrenalinom.

Bili su blijedi. U svih bolesnika su spomenute smetnje prošle spontano nakon 20—30 minuta. Lidokain dan u kombinaciji sa noradrenalinom uzrokovao je samo u jednog ispitanika slične smetnje: glavobolju, osjećaj unutrašnje napetosti, te u diskretnoj mjeri otežano disanje. Navedene su smetnje bile manje izražene nego u bolesnika koji su dobivali lidokain sa adrenalinom. To su smetnje također spontano prošle, a trajale su kraće, svega 5—6 minuta.

Lokalno anestetsko djelovanje bilo je u potpunosti iskazano u ispitanika koji su dobili lidokain sa adrenalinom ili noradrenalinom. Svi bolesnici (100% ispitanika) koji su dobili spomenute kombinacije lijekova ima-



Slika 3. Neosjetljivost gingive na ubod iglom u kontrolne skupine, te u bolesnika koji su dobili lidokain, lidokain sa adrenalinom ili lidokain sa noradrenalinom. * statistički značajna razlika prema skupini koja je dobila lidokaina ($P \leq 0,05$).

li su anesteziranu gingivu. U osoba koje su dobile četira lidokain samo $65 \pm 3\%$ nije osjećalo bol, dok su u kontrolnoj skupini svi ispitanici osjećali bol (Sl. 3.). Statistički je značajna razlika u ostvarenom lokalno anestetikom učinku između čistog lidokaina i lidokaina u kombinaciji sa ispitivanim vazokonstriktorima.

RASPRAVA

Iz našh je rezultata vidljivo da ubrizgavanje 2 ml 2%-tne otopine lidokaina uzrokuje analgetski učinak u $65 \pm 3\%$ ispitanika. Lidokain ne mije-

nja visinu sistemskog krvnog tlaka, ne utječe na frekvenciju rada srca i nismo primjetili da uzrokuje bilo kakvo neželjeno djelovanje. Spomenuti nalaz se slaže sa već poznatim podacima o učincima lidokaina (1, 2, 3, 4, 5, 8, 20, 21, 22).

Vazokonstriktori adrenalin i noradrenalin su povećali analgetski učinak lidokaina (jednako su djelotvorni). Adrenalin i noradrenalin nisu značajno promijenili visinu sistolnog krvnog tlaka niti frekvenciju rada srca. To tumačimo primjenom izuzetno malih doza adrenalina i noradrenalina, odnosno utjecajem refleksne aktivnosti vagusa (7, 10, 11, 23, 24). Noradrenalin je uzrokovao toksične učinke u jednoga, a adrenalin u petoro ispitanika. Primjećeni nepoželjni učinci adrenalina i noradrenalina nisu bili jako izraženi, spontano su nestali, što potvrđuje podatke iz literature o toksičnosti ispitivanih katekolamina (9, 11, 12, 23).

ZAKLJUČAK

Na osnovu naših rezultata može se zaključiti:

1. — lidokin primjenjen u provodnoj anesteziji uzorkovao je lokalnu neosjetljivost na bol kod $65 \pm 3\%$ ispitanika. Učinak mu nije bio popraćen neželjenim djelovanjima.

2. — adrenalin i noradrenalin povećavaju analgetsko djelovanje lidokaina, ali ponekad uzrokuju blago izražena neželjena djelovanja (glavobolju, tjeskobu, smetnje disanja, palpitacije i blijedilo) koja spontano prolaze. Injicirani u gingivu u proučavanim dozama, ne utječu na visinu sistemskog krvnog tlaka niti na učestalost kucanja srca.

3. — lidokain se kao lokalni anestetik može koristiti sam, ali se preporučava njegova upotreba zajedno sa adrenalinom ili noradrenalinom u svim slučajevima kada upotreba spomenutih katekolamina nije kontraindicirana.

4. — ne postoji značajna razlika između proučavanih učinaka adrenalina i noradrenalina.

Literatura

1. ALBERT J. and LÖFSTRÖM B. Bilateral ulnar nerve blockes for the evaluation of local anesthetic agents: test with procaine, xylocaine and carbocaine. *Acta Anesth Scand* 1961; 5:99.
2. RITCHIE J M. and GREENGARD P. On the active structure of local anesthetics. *J Pharmacol Exp Ther* 1961; 133: 241.
3. ADRIANI J. and ZEPERNICK R. Some recent studies on the clinical pharmacology of local anesthetics of practical significance. *Ann Surg* 1963; 158:666.
4. Covino B. G. Local anesthesia, *New engl J Med* 286:975, 1035, 1972;
5. FOLDES F F. DAVIDSON G M. DUNCALF D. and SHIGEO K. The intravenous toxicity of local anesthetic agents in man. *Clin Pharmacol Ther* 1965; 6: 328.
6. RITCHIE J M. and GREENGARD P. On the mode of action of local anesthetics. *Ann Rev Pharmacol* 1966; 6:405.
7. GOLDENBERG M. PINES S L. BALDWIN de E. F. GREENE, D. G., and ROH C E. The hemodynamic response of man to nor-epinephrine and epinephrine and its relation to the problem of hypertension. *Amer J Med* 1948; 5:792.

8. CIOFALO F R. Effect of some Antiarrhythmics on H³ Clonidine Binding to α - adrenergic Receptors. *Eur J Pharmacol* 1980; 65:309.
9. GAVIER W C. A positive inotropic effect of phenylephrine mediated through alpha adrenergic receptors. *Life Sci* 1967; 6: 1361.
10. SCROOP G C. WALSH J A. and WHELAN R F. A comparison of the effects of intra-arterial and intravenous infusions of angiotensin and noradrenaline on the circulation in man. *Clin Sci* 1965; 29:315.
11. ABOUD F M. Clinical importance of adrenergic receptors, *Arch. Intern Med* 1966; 118:418.
12. MARLEY E. The adrenergic system and sympathomimetic amines. *Advanc Pharmacol* 1964; 3:168.
13. HOFFMAN B B. and LEFKOWITZ R J. Radioligand Binding Studies of Adrenergic Receptors. *Ann Rev Pharmacol Toxicol* 1980; 20:531.
14. FLAIM S F. FLAIM K E. and ZELIS R. Diltiazem: Lack of Myocardial β — adrenergic Receptor-Binding Capacity. *Pharmacology* 1980; 21:306.
15. HADDY F J. and SCOTT J B. Cardiovascular pharmacology. *Ann Rev Pharmacol* 1966; 6:49.
16. VURTMAN R J. Catecholamines. *New Eng J Med* 1965; 273:637.
17. VON EULER U S. Noradrenaline: chemistry, physiology, pharmacology, and clinical aspects. Charles C Thomas, Publisher, Springfield 1956.
18. AHLQUIST R P. A study of the adrenergic receptors. *Amer J Physiol* 1948; 153:586.
19. COOPER J G. BLOOM F E. and ROTH R H. The Biochemical basis of neuropharmacology. Oxford Univ. Press, New York 1982.
20. ISHIDA, H. SASA, M. and TAKAORI, S. Local Anesthetic Activity of β adrenergic Blocking Drugs in the Crayfish Giant Axon, with Reference to Calcium Ion. *Jpn Pharmacol* 1980; 30:607.
21. LUZZI, F A. WENGER T L. and KLINGER J K. Simultaneous Determination of Lidocaine and its Metabolites in Plasma and Myocardium J. *Chromatogr. Biomed Appl* 1984; 311:291.
22. HONDEGHEM L. and KATZUNG B. G. Test of a Model of Antiarrhythmic Drug Action. Effects of Quinidine and Lidocaine on Myocardial Conduction. *Circulation* 1980; 61:1217.
23. MARSH J D. and SMITH T W. Receptors for β — adrenergic Agonists in Cultured Chick Ventricular cells. Relationship between Agonist binding and Physiological Effect. *Mol Pharmacol* 1985; 2:10.
24. LEDDA F. MANTELLI, L. and MUGELLI A. α — sympathomimetic Amines and Calcium-mediated Action Potentials in Guinea-pig Ventricular Muscles. *Br J Pharmacol* 1980; 69:565.

THE INFLUENCE OF NORADRENALINE AND ADRENALINE ON LIDOCAINE EFFECTS IN THE COURSE OF LOCAL ANESTHESIA

Summary

The intensity of local anesthesia, systemic blood pressure level, heart rate and subjective side effects in patients undergoing tooth extraction was examined. The effects of lidocaine, lidocaine with adrenaline and lidocaine with noradrenaline on mentioned parameters were compared.

Adrenaline and noradrenaline potentiated analgetic effect of lidocaine, but did not influence heart rate or systemic blood pressure significantly. Sometimes adrenaline and noradrenaline caused agitation, headache, vertigo, feeling of fear, shortening of breathing and palpitations. Mentioned unwanted effects of adrenaline and noradrenaline spontaneously disappeared. Significant differences according to examined positive or unwanted effects between adrenaline were not seen. The conclusion is that lidocaine can be used alone in local anesthesia procedure, but the combination with adrenaline or noradrenaline is recommended in all the situations when the use of mentioned vasoconstrictors is not contraindicated.

Key words: local anesthesia, lidocaine, adrenaline, noradrenaline