

Klinika za oralnu hirurgiju
Stomatološkog fakulteta, Beograd

Institut za farmakologiju
Stomatološkog fakulteta, Beograd

Gasnohromatografska ispitivanja sadržaja lidokaina u krvi posle njegove intraoralne primene u osoba sa hepatičnom disfunkcijom

J. PEROVIĆ, M. TERZIĆ, V. PETROVIĆ i Lj. TODOROVIĆ

Proučavanje farmakokinetičkih svojstava lokalnih anestetika, posle njihove intraoralne primene, bilo je predmet malog broja istraživanja (C a n e l l i s a r¹, A k e r m a n i s u r.²). Jedan od razloga za to je svakako činjenica, da su ova istraživanja povezana sa mnogim metodološkim teškoćama. Naime, većina metoda za određivanje lokalnih anestetika u krvi nedovoljno je precizna ili specifična (B e c k e t i s a r.³).

Međutim, znatan napredak u ovom pravcu učinjen je uvođenjem gasne hromatografije za ova istraživanja, koja omogućava efikasno određivanje lidokaina i drugih lokalnih anestetika u biološkim uzorcima, čak i kad su oni veoma mali (B e c k e t i s a r.³).

Cilj ovog rada je da se, koristeći pomenutu metodu, prouče promene sadržaja lidokaina u krvi, posle intraoralne primene ovog anestetika, osobama sa izraženim poremećajima funkcije jetre. Ovo stoga, što je poznato, da jetra ima značajnu ulogu u metabolizmu lidokaina (H o l l u n g e r⁴).

METOD

Ispitivanja su izvedena na bolesnicima, oba pola, sa izraženim znacima hepatične disfunkcije (ciroza jetre). Za postizanje anestezije, ovim osobama je ubrizgano submukozno, u predelu gornjih molara, 4 ml 2% rastvora lidokaina.

Kontrolnu grupu sačinjavale su zdrave osobe oba pola. U ovih osoba, takođe, anestezija je izvedena na navedeni način.

Uzorci krvi (4 ml) uzimani su iz medijalne lakatne vene, 15 minuta posle aplikacije anestetika. U te svrhe, korišćene su sterilne, plastične brizgalice, u kojima je koagulacija krvi sprečena dodatkom heparina.

Uzorcima krvi su pripremani na sledeći način. U centrifugalnu cev je dodano, uz istovremeno mešanje, 4 ml pune krvi, 6 ml vode i 2 ml 25% trihlorsirćetne kiseline. Posle centrifugiranja, supernatant je izdvojen u drugu epruvetu. Precipitat iz prve cevi je resuspendovan sa 4 ml vode, ponovo centrifugiran i supernatant izdvojen i pomešan sa prethodnim. Ova smeša je zatim ekstrahovana sa 3 x 5 ml dietil-etra. Ovi etarski ekstrakti su kombinovani i alkalizovani dodatkom 1 ml 5N NaOH, a zatim upareni u vodenom kupatilu na 42°C, do zapremine od 100 μ l. Ovaj ekstrakt, u količini od 3—5 μ l, ubrizgavan je u hromatografsku kolonu Hamiltonovom brizgalicom.

Kvantitativno određivanje lidokaina u krvi obavljeno je na gasnom hromatografu tipa »V a r i a n 1400«, koji je opremljen plamenonjonizacionim detektorom. Hromatografska kolona je pakovana sa 80—100 mesha Chromosorb G, naneta sa 5% w/w KOH i 2% w/w polietilenglikolom (Carbovax 20 M). Pakovana kolona je bila 24 časa izložena radnim uslovima. Temperatura kolone je bila 195°C, temperatura injekcionog bloka oko 230°C, a temperatura detektora 225°C. Pritisak vodonika je bio 15 lb/sq in, pritisak vazduha 25 lb/sq in, a azotni protok 40 ml/min.

REZULTATI

Vrednosti sadržaja lidokaina u krvi, posle primene 4 ml 2% rastvora ovog anestetika, za postizanje pleksus anestezije u gornjoj vilici, u kontrolnoj grupi ispitanika, prikazane su u tabeli 1. Iz tabele se vidi, da su ove vrednosti srazmerno male i iznose u proseku $0,36 \pm 0,04$ μ g/ml krvi.

Ogled	Pol	Telesna težina	Vrednost lidokaina u krvi (μ g/ml)
1.	m	86	0,34
2.	m	80	0,34
3.	m	91	0,37
4.	m	86	0,37
5.	m	91	0,34
6.	ž	48	0,42
7.	m	78	0,32
8.	m	79	0,34
9.	m	75	0,36
10.	ž	52	0,44
$\bar{x} \pm SE$		76,9	$0,36 \pm 0,04$

Tab. 1. Vrednosti sadržaja lidokaina u krvi posle primene 4 ml 2% rastvora, za izvođenje pleksus anestezije u zdravih osoba.

U tabeli 2, prikazane su vrednosti sadržaja lidokaina u krvi bolesnika sa hepatičnom disfunkcijom. Kao što se vidi, posle intraoralne aplikacije iste količine ane-

stetika, koncentracija lidokaina u krvi ovih ispitanika dvostruko je veća od koncentracije nađene u krvi zdravih osoba. Ova vrednost iznosi $0,69 \pm 0,019 \mu\text{g/ml}$ krvi.

Ogled	Vrednost lidokaina u krvi ($\mu\text{g/ml}$)
1.	0,65
2.	0,72
3.	0,64
4.	0,68
5.	0,74
$\bar{x} \pm \text{SE}$	$0,69 \pm 0,019$

Tab. 2. Vrednosti sadržaja lidokaina u krvi, posle intraoralne primene 4 ml 2% rastvora za izvođenje pleksus anestezije, u osoba sa hepatičnom disfunkcijom.

DISKUSIJA

Opisani rezultati pokazuju, da se, posle intraoralne primene, lidokain resorbuje sa mesta aplikacije i prodire u krvotok u merljivim koncentracijama. Dobijene vrednosti su srazmerno ujednačene, sa malim rasipanjem. C a n e l l i B e c k e t⁴ razlike u koncentracijama lidokaina u krvi pripisuju prvenstveno različitom stepenu resorpcije sa mesta aplikacije. Na osnovu naših rezultata, međutim, čini se da i telesna težina, u pojedinim slučajevima, ima uticaja na koncentraciju lidokaina u krvi (tab. 1, ogled 6 i 10).

Vrednosti lidokaina u krvi, dobijene u našim ogledima (0,32 — 0,44 $\mu\text{g/ml}$), nešto su niže nego vrednosti koje su zabeležili drugi autori (C a n e l l i s a r.⁵). Ove razlike su, verovatno, posledica različitog načina pripreme uzoraka krvi.

U pacijenata, sa izraženim znacima hepatične disfunkcije, koncentracije lidokaina u krvi iznosile su 0,64—0,74 $\mu\text{g/ml}$ krvi, što predstavlja dvostruko veću vrednost od vrednosti, koja se dobija posle primene iste doze lidokaina zdravim osobama. Ovaj podatak nesumnjivo ukazuje na posebnu ulogu jetre u procesima biotransformacije i inaktivacije lidokaina. Sa toksikološkog stanovišta, međutim, ovaj porast sadržaja lidokaina u krvi, bolesnika sa hepatičnom disfunkcijom, ne predstavlja veću opasnost za nastajanje neželjenih sistemskih efekata ovog anestetika. Ovo stoga, što toksične manifestacije nastaju tek kad koncentracije lidokaina u krvi dostignu vrednost od 5 $\mu\text{g/ml}$ (F o l d e s i s a r.⁶).

Ovi rezultati pokazuju, da uobičajena intraoralna primena lidokaina predstavlja pouzdan postupak za postizanje lokalne anestezije i u bolesnika sa funkcionalnim poremećajima jetre. Međutim, dozvoljene maksimalne doze lidokaina moraju se znažno redukovati.

Sažetak

U radu je proučavan sadržaj lidokaina u krvi posle intraoralne primene ovog anestetika, osobama sa izraženim poremećajima funkcije jetre. Nađeno je da je sadržaj lidokaina u krvi ovih bolesnika dvostruko veći, nego u krvi zdravih osoba. Zaključeno je da se u ovih bolesnika, dozvoljene maksimalne doze lidokaina moraju znatno redukovati.

Summary

GAS-CHROMATOGRAPHIC ANALYSIS OF LIDOKAIN CONTENT IN BLOOD AFTER ITS INTRAORAL APPLICATION TO PATIENTS WITH HEPATIC DISORDER

The content of lidokain in blood after an intraoral dose applied to patients with expressed disorders in liver function was investigated. The content of lidokain in the blood of these patients was two times higher than in the blood of healthy persons. It is concluded that the maximum allowable doses of lidokain should be considerably reduced in such patients.

Zusammenfassung

GASCHROMATOGRAPHISCHE UNTERSUCHUNGEN ÜBER LIDOKAINGEHALT IM BLUT NACH INTRAORALER AUFNAHME BEI LEBERDYSFUNKTION

Bei Personen mit ausgesprochener Leberdysfunktion wurde der Blut-Lidokaingehalt nach intraoraler Anwendung dieses Anaestetikums geprüft. Der Befund ergab die doppelte Menge des geprüften Mittels als bei gesunden Personen. Daraus kann man schliessen, dass man die maximale Lidokaindosis bei diesen Patienten ferringern muss.

LITERATURA

1. CANELL, H., WALTERS, H., BECKET, A. H., SAUNDERS, A.: Circulating levels of lignocaine after peri-oral injections, *Brit. dent. J.*, 138:87, 1975
2. AKERMAN, B., ASTROM, A., ROSS, S., TELČ, A.: Studies on the absorption, distribution and metabolism of labeled prilocaine and lidocaine in some animal species, *Acta Pharmacol. et toxicol.*, 24:389, 1966
3. BECKET, A. H., BOYES, R. N., PARKER, J. B. R.: Determination of lignocaine in blood and urine in human subjects undergoing local analgesic procedures, *Anaesthesia*, 20: 294, 1965
4. HOLLUNGER, G.: On the metabolism of lidocaine, *Acta Pharmacol. toxicol.*, 17:365, 1960
5. FOLDES, F. F., MOLLOY, R., Mc NALL, P. G., KOUKAL, L. R.: Comparison of toxicity of intravenously given local anesthetic in man, *J. A. M. A.*, 172:1493, 1960
6. CANELL, H., BECKET, A. H.: Peri-oral injections of local anesthetic into defined sites, *Brit. dent. J.*, 139:242, 1975

Primljeno za objavljivanje 29. lipnja 1979.