

## Suvremeni lokalni anestetici II. dio - anestetici za infiltracijske i provodne tehnike anestezije

Zrinka Bojčić, dr. med. dent. <sup>1</sup>,  
doc. dr. sc. Dragana Gabrić <sup>2</sup>

[1] diplomirala u akademskoj godini 2015./2016.

[2] Zavod za oralnu kirurgiju, Stomatološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu

Većina zahvata u suvremenoj dentalnoj medicini rijetko se provode bez primjene lokalnih anestetika. Kao posljedica djelovanja anestetika dolazi do analgezije određenog područja. Prvi dio članka o suvremenim lokalnim anesticima odnosio se na topikalne lokalne anestetike, stoga drugi dio donosi pregled najčešće korištenih lokalnih anestetika za infiltracijske i provodne tehnike anestezije, kao i onih čija bi primjena u svakodnevnoj kliničkoj praksi tek trebala započeti.

**Lidokain** je lokalni anestetik amidnog tipa, no intravenoznom primjenom djeluje kao antiaritmik. Kontraindikacije za njegovu primjenu su preosjetljivosti na lidokain ili druge amidne lokalne anestetike. Veće doze uzrokuju niz nuspojava koje uključuju ošamućenost, tinitus, gubitak okusa, vrtoglavice, a daljnjim porastom doze dolazi do kome, respiratorne depresije te zastoja srca. Lidokain se može primijeniti s ili bez vazokonstriktora. Za rutinski postupak primjenjuje se 2%-tna otopina lidokain hidroklorida s adrenalinom u omjeru 1:100 000 (1).

**Artikain** je, kao i lidokain, amidni tip lokalnih anestetika, a umjesto benzenskog prstena sadrži tiofenski prsten koji povećava njegovu topivost u mastima. Za razliku od drugih lokalnih anestetika amidne skupine, artikain je izniman po tome što sadrži dodatnu estersku skupinu koja se brzo metabolizira pomoću enzima plazma esteraze i stoga njegov poluživot iznosi oko 20 minuta, što je vrlo kratko u usporedbi s ostalim lokalnim anesticima. Dakle, vrlo brzo se izlučuje iz sustavne cirkulacije kroz bubrege i uzrokuje

manje nuspojava. Artikain je lokalni anestetik prvog izbora u tkivima s gnojnim upalama, za odrasle, djecu (iznad 4 godine), starije osobe, dojilje i kod osoba sa smanjenom bubrežnom i jetrenom funkcijom. Prema FDA (The Food and Drug Administration) klasifikaciji lijekova, artikain pripada C skupini lijekova, to jest skupini lijekova čija je uporaba rizična za vrijeme trudnoće. Stoga je lidokain lokalni anestetik prvog izbora u liječenju trudnica. Apsolutna kontraindikacija za primjenu otopine artikaina, kao i lidokaina s vazokonstriktorom je osjetljivost na sulfite zbog toga što u svom sastavu sadrže natrij metabisulfid (2). Unutar bogatog izbora lokalnih anestetika dostupnih u stomatologiji za prevenciju i kontrolu boli, 4% artikain postigao je najvišu razinu anestezije i najnižu sustavnu toksičnost u svim kliničkim situacijama (Slika 1 i 2). Artikain se može koristiti i u koncentraciji od 2% te s ili bez vazokonstriktora u razrjeđenju od 1:100 000 i 1:200 000. U otopinama, gdje su artikain i epinefrin u omjeru 1:200 000, epinefrin je u niskoj koncentraciji, stoga su neželjene nuspojave maksimalno smanjene. Toksične reakcije obično su posljedica intravaskularnog apliciranja anestetika ili korištenja prekomjerne doze (4). Rezultati kliničkog istraživanja, u kojem je ispitivana učinkovitost 2% i 4% artikaina sa 1:200 000 epinefrinom, prilikom ekstrakcije donjih trećih molara pokazali su da nema razlike u nastanku ili trajanju anestezije i trajanju postoperativne analgezije. Krvarenje tijekom operacije bilo je minimalno, a nisu zabilježene sustavne ili lokalne nuspojave u preoperativ-

nom i postoperativnom razdoblju te nije bilo značajne razlike u cijeljenju rane. U zaključku, nisu bile pronađene značajne razlike u djelotvornosti i sigurnosti između 2% i 4% artikaina (5).

**Mepivakain** je amidni derivat ksilidina. Sličan je lidokainu po farmakološkim karakteristikama, anestetiskim sposobnostima i toksičnosti (1). Obično se koristi kod rizičnih pacijenata kod kojih povišenje krvnog tlaka i srčanog ritma nisu poželjni te kod djece. Ove dvije skupine pacijenata posebno su osjetljive na nuspojave i toksičnost, stoga je uporaba mepivakaina indicirana kod njih. Primjenjuje se kao 2%-tna ili 3%-tna otopina s epinefrinom u omjeru 1:100 000 i s levonordefrinom 1:20 000 ili bez vazokonstriktora (Slika 3). Levonordefrin značajno produžuje trajanje anestezije i ima manji učinak na koncentraciju anestetika u krvi, ali u takvoj kombinaciji nije dostupan u Republici Hrvatskoj. Mepivakain se uobičajeno koristi u formulaciji bez levonordefrina za djecu kod zahvata koji zahtijevaju kraću postoperativnu anesteziju. Ima brz početak djelovanja te će trajanje anestezije primjenom 3% mepivakaina bez vazokonstriktora biti 20 minuta u gornjoj čeljusti i 40 minuta u donjoj čeljusti. Rezultati istraživanja u kojem je uspoređivana djelotvornost 4% artikaina i 3% mepivakaina u djece, pokazali su da oba anestetika imaju istu učinkovitost (7). Usporedba kliničke djelotvornosti 4% artikaina u odnosu 2% mepivakain, oba s 1:100 000 epinefrinom, u prevenciji postoperativne boli nakon ekstrakcije donjih trećih molara pokazala je da artikain pruža dulje analgetsko djelovanje kao i dulje trajanje anestezije u odnosu na mepivakain (8).

**Bupivakain** je amidni lokalni anestetik koji je strukturno sličan mepivakainu. Iako su razlike između strukturnih formula male, kemijska svojstva znatno razlikuju. Bupivakain je topljiviji u lipidima te lako prolazi u živčane membrane i mjesto djelovanja. Ta-



Slika 1. 4% artikain hidroklorid s epinefrinom (adrenalin) razrjeđenju od 1:100 000. Preuzeto iz (3).



Slika 2. 4% artikain hidroklorid s epinefrinom (adrenalin) razrjeđenju od 1:200 000. Preuzeto iz (3).



Slika 3. 3% mepivakain hidroklorid. Preuzeto iz (6).

kođer, budući da snažnije privlači proteine plazme, ima tendenciju dužeg trajanja anestezije. Trajanje anestezije mekih tkiva nakon primjene bupivakaina varira od 5 do 9 sati, a to je oko 2 do 3 puta dulje od anestezije postignute lidokainom s vazokonstriktorom. Iako je većina ranijih istraživanja informirala o sigurnosti bupivakaina, naknadna istraživanja i kontrolirane studije pokazala su da je bupivakain više kardiotoksičan od lidokaina (9). U dentalnoj medicini se primjenjuje u koncentraciji od 0.5% s vazokonstriktorom (Slika 4). Njegova primjena se ne preporučuje kod djece te osoba sklone samoozljeđivanju (1). Bupivakain se može primijeniti i u liposomalnom obliku, što znači da se bupivakain polako otpušta tijekom 96 sati nakon primjene, značajno umanjujući postoperativnu bol i uporabu analgetika (9).

Istraživanja mehanizama djelovanja anestetika u proteklih nekoliko godina usmjerena su na dva glavna cilja; razvoj spojeva s manje nuspojava i dužeg trajanja djelovanja, i to je rezultiralo uvođenjem ropivakaina i levobupivakaina u kliničku praksu. Ta sredstva su i manje kardiotoksična (11). **Ropivakain** je dugotrajno djelujući, enantiomerno čisti (S-enantiomer) amidni lokalni anestetik. Manje je topljiv u lipidima nego bupivakain, što bi moglo negativno utjecati na sposobnost penetracije kroz membrane živca (12). Jednake doze bupivakaina i ropivakaina mogu uzrokovati konvulzije SŽS-a. Međutim, u



Slika 4. 0.5% bupivakain hidroklorid. Preuzeto iz (10).



Slika 5. Ropivakain hidroklorid. Preuzeto iz (13).

jednakim dozama bupivakain uzrokuje značajno veću učestalost ventrikularnih aritmija. Svi lokalni anestetici koji se trenutno nalaze na tržištu izazivaju perifernu vazodilataciju izravnim relaksirajućim učinkom na vaskularne glatke mišiće. Neke studije su pokazale da ropivakain uzrokuje vazokonstrikciju čak i onda kada se koristi bez vazokonstriktora. Ako daljnja istraživanja potvrde da ropivakain ima vazokonstriktorna svojstva ili barem minimalna vazodilatatorna svojstva, ropivakain može postati koristan dugodjelujući lokalni anestetik za kirurške zahvate u stomatologiji s produljenom anestezijom i analgezijom bez potrebe za dodatnim vazokonstriktorima. U dentalnoj medicini se primjenjuje 0.75% otopina ropivakaina kod dugotrajnih zahvata u pacijenata s kontraindikacijama za primjenu vazokonstriktora (1) (Slika 5). Rezultati istraživanja su pokazala da se ropivakain može koristiti kao lokalni anestetik kod dugotrajnih operativnih zahvata, bez potrebe za vazokonstriktorom (14).

**Levobupivakain**, čisti S (-) enantiomer bupivakaina, nastao je kao sigurnija alternativa za lokalnu anesteziju. Levobupivakain reverzibilno blokira prijenos akcijskog potencijala u senzornim, motornim i simpatičkim živčanim vlaknima. U farmakodinamičkim studijama, levobupivakain je pokazao manji afinitet i depresijski učinak na miokard i vitalne centre središnjeg živčanog sustava. Usporedbom intenziteta intraoperativne anestezije i trajanja postoperativne analgezije, 0.5% levobupivakain je pokazao bolje rezultate od 0.5% bupivakaina. (15).

Osim primjene ovih poznatih lokalnih anestetika, kao alternativna sredstva za ublažavanje dentalne boli također se navode i alternativne tvari koje posjeduju anestetička svojstva. Od prirodnih lijekova koji se koriste za ublažavanje dentalne boli navode se: korijen đumbira, kadulja, ulje lavande, ulje mente, kamilica, kurkuma, list trputca, ulje klinčića, ekstrakt vanilije i badema, cimet, djevičansko kokosovo ulje, češnjak, listovi guave te listovi kupine (16). (1)

## LITERATURA

- Gabrić D i sur. Lokalna anestezija u dentalnoj medicini. 1. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2015.
- Shipton EA. New formulations of local anesthetics-part I. Anesthesiol Res Pract. 2012;(2012):546409.

- Ubstesin Forte 4% articaine 50 karpula [Internet]. Webshop.apolonia.hr. 2016 [cited 30 September 2016]. Available from: [http://webshop.apolonia.hr/index.php?route=product/product&product\\_id=9267](http://webshop.apolonia.hr/index.php?route=product/product&product_id=9267)
- Nizharadze N, Mamaladze M, Chipashvili N, Vadachkoria D. Articaine- the best choice of local anesthetic in contemporary dentistry. Georgian Med News. 2011;(190):15-23.
- Senes A, Calvo AM, Colombini-Ishikiriama B, Gonçalves P, Dionisio T, Sant'ana E, et al. Efficacy and safety of 2% and 4% articaine for lower third molar surgery. J Dent Res. 2015;94(9):166-73.
- 3% mepivacaine 50 karpula [Internet]. Webshop.apolonia.hr. 2016 [cited 30 September 2016]. Available from: [http://webshop.apolonia.hr/index.php?route=product/product&path=79&product\\_id=9593](http://webshop.apolonia.hr/index.php?route=product/product&path=79&product_id=9593)
- Odabas ME, Cinar C, Deveci C, Alaçam A. Comparison of the anesthetic efficacy of articaine and mepivacaine in pediatric patients: a randomized, double-blind study. Pediatr Dent. 2012;34(1):42-5.
- Colombini B, Modena K, Calvo A, Sakai V, Giglio F, Dionisio T, et al. Articaine and mepivacaine efficacy in postoperative analgesia for lower third molar removal: a double-blind, randomized, crossover study. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2006;102(2):169-74.
- Candiotti K. Liposomal bupivacaine: an innovative nonopioid local analgesic for the management of postsurgical pain. Pharmacotherapy. 2012;32(9):19-26.
- Bupivacaine HCl 0.5%, 5 mg / mL Nerve Block Injection Multiple Dose Vial 50 mL | Merit Pharmaceuticals [Internet]. Meritpharm.com. 2016 [cited 30 September 2016]. Available from: <http://www.meritpharm.com/product/pharmaceuticals-rx/injectables/bupivacaine-hcl-0-5-5-mg-ml-nerve-block-injection-multiple-dose-vial-50-ml/>
- Hollmann M, Durieux M, Graf B. Novel local anaesthetics and novel indications for local anaesthetics.Curr Opin Anaesthesiol. 2001;14(6):741-9.
- Kumar M, Chawla R, Goyal M. Topical anesthesia. J Anaesthesiol Clin Pharmacol. 2015;31(4):450-6.
- Ropivacaine Hydrochloride Injection, USP [Internet]. Sagentpharma.com. 2016 [cited 30 September 2016]. Available from: <http://www.sagentpharma.com/wpcproduct/ropivacaine-hydrochloride-injection-usp/>
- Krzemiński TF, Gilowski L, Wiench R, Płocica I, Kondzielnik P, Sielańczuk A. Comparison of ropivacaine and articaine with epinephrine for infiltration anaesthesia in dentistry - a randomized study. Int Endod J. 2011;44(8):746-51.
- Brajković D, Brković B, Milic M, Biocanin V, Krsijak E, Stojic D. Levobupivacaine vs. bupivacaine for third molar surgery: quality of anaesthesia, postoperative analgesia and local vascular effects. Clin Oral Invest. 2013;18(5):1481-8.
- Natural toothache remedies- herbs & plants for dental pain relief. Healingteethnaturally.com. 2016 [cited 2016 Sept 28]. Dostupno na: <http://www.healingteethnaturally.com/herbal-and-plant-based-toothache-remedies.html>