5. Interakcje leków znieczulających miejscowo i uspokajających

Anestetyki miejscowe oraz leki uspokajające odgrywają bardzo ważną rolę w praktyce stomatologicznej, mając zastosowanie zarówno dzieci, jak i osób dorosłych [63].

❖ **Interakcje estrowych anestetyków miejscowych z** sulfonamidami (*stopień znamienności interakcji – 5*)

Mechanizm działania sulfonamidów polega na antagonizmie konkurencyjnym z *kwasem para-aminobenzoesowym* (PABA), substratem niezbędnym do syntezy kwasu foliowego przez bakterie. *Prokaina* i *tetrakaina*, dwa anestetyki miejscowe zawierające wiązania estrowe, są rozkładane przez esterazy osocza do PABA. Ich metabolizm może więc zwiększać stężenie PABA dostępnego dla bakterii, wpływając w ten sposób na hamowanie wzrostu bakterii przez sulfonamidy [64]. Znaczenie tej interakcji jest niewielkie.

❖ **Amidowe anestetyki miejscowe i leki będące inhibitorami metabolizmu**

W celu uniknięcia wystąpienia działań niepożądanych amidowych anestetyków miejscowych (*lidokaina*, *mepiwakaina*) należy zmniejszyć zastosowaną dawkę anestetyku, podając równocześnie lek zwężający naczynia krwionośne.

Lidokaina, jeden z leków najczęściej stosowanych w stomatologii, jest substratem CYP2D6 i CYP3A4 [22]. Ponieważ obie te izoformy cytochromu P450 kontrolują szybkość metabolizmu *lidokainy*, równoczesne zastosowanie innych leków będących inhibitorami metabolizmu (np. *erytromycyny*), zasadniczo nie wpływa na zwiększenie stężenia *lidokainy* w osoczu. U ludzi nie wykazano jak dotąd, aby klasyczne leki przeciwhistaminowe oraz *adrenalina* zasadniczo podwyższały stężenie *lidokainy* w osoczu po podaniu jej pojedynczej dawki.

W gabinecie stomatologicznym najlepszym sposobem uniknięcia działań niepożądanych anestetyku miejscowego jest zastosowanie prawidłowej techniki aspiracji i ścisłe przestrzeganie zalecanych dawek leku [65, 66].

- **Cymetydyna** (*stopień znamienności interakcji – 5*)

  Lek ten hamuje aktywność enzymów wątrobowych biorących udział w utlenianiu różnych leków (m.in. *lidokainy)*.

  W czasie znieczulenia miejscowego w stomatologii, jeśli wydalanie *lidokainy* z organizmu ulegnie zmniejszeniu, może dojść do podwyższenia stężenia tego leku w osoczu nawet o 50% (w stanie stacjonarnym) [67], czego nie obserwuje się podczas równoczesnego stosowania *ranitydyny*, innego inhibitora receptora histaminowego H_2 [68, 69].

- **Propranolol** (*stopień znamienności interakcji – 5*)

  Po dożylnym podaniu *lidokainy*, *propranolol* (β-antagonista receptora adrenergicznego) może zmniejszyć przepływ wątrobowy krwi o 11% i obniżyć klirens *lidokainy* o około 40% [70]. Z drugiej strony, inne leki z tej grupy, takie jak *atenolol* i *pindolol*, nie hamują metabolizmu *lidokainy* w sposób znamienny [71]. U chorego leczonego *propranololem*, po podaniu pojedynczej dawki *lidokainy*, podczas zabiegu dentystycznego, jej stężenie może ulec tylko niewielkiemu zwiększeniu, ponieważ wchłanianie leku jest niezmienione.

❖ **Leki znieczulające miejscowo a stosowanie opioidów** (*stopień znamienności interakcji – 1*)

U dzieci leczonych stomatologicznie, leki znieczulające miejscowo wywierają wpływ na czynność OUN, serca i naczyń krwionośnych. W wieku rozwojowym istnieje zapotrzebowanie na stosowanie większych dawek (w przeliczeniu na kg masy ciała) anestetyków miejscowych w porównaniu z osobami dorosłymi, w celu uzyskania właściwego stopnia znieczulenia, co skutkuje częstszymi interakcjami, szczególnie z równocześnie stosowanymi lekami działającymi depresyjnie na OUN [72, 73].

Składnik opioidowy może powodować wystąpienie łagodnej kwasicy oddechowej, zmniejszającej wiązanie leków znieczulających miejscowo z białkami osocza, ułatwiając w ten sposób penetrację „wolnego” leku do OUN [74, 75]. Dodatkowo podwyższenie ciśnienia parcjalnego CO_2 w krwi tętniczej, obserwowane po premedykacji opioidami, zwiększa podatność OUN na wystąpienie

drgawek, mogących pojawić się po podaniu anestetyku miejscowego [76]. Zarówno po przedawkowaniu leku znieczulającego miejscowo, jak i opioidu u dzieci obserwowano nadmierne pobudzenie OUN, drgawki, zaburzenia oddychania i zatrzymanie akcji serca [72, 73, 77]. Informacja ta ma ważne znaczenie dla praktyki stomatologicznej odbywającej się poza szpitalem i dlatego w przypadkach równoczesnego stosowania opioidów dawki leku znieczulającego miejscowo powinny być zmniejszone.

❖ **Methemoglobinemia spowodowana stosowaniem leków znieczulających miejscowo** (*stopień znamienności interakcji – 4*)

Prylokaina i *benzokaina* (rzadziej *lidokaina* i *artykaina*) stosowane w zbyt dużych dawkach podczas zabiegów stomatologicznych mogą powodować methemoglobinemię. Do czynników ryzyka należą: wiek (niemowlęta i osoby w podeszłym wieku), anemia, choroby układu oddechowego, zakażenia układu moczowego u niemowląt, wrodzone niedobory dehydrogenazy glukozo-6-fosforanowej oraz reduktazy methemoglobiny, a także stosowanie kombinacji leków powodujących utlenienie atomu *żelaza* (np. *nitrogliceryna*, azotany, azotyny, sulfonamidy, *dapson, fenacetyna* i inne) [78]. Sinica występuje wówczas, gdy stężenie methemoglobiny wynosi 10 do 20%, natomiast zaburzenia oddychania i tachykardia pojawiają się przy stężeniu 35-40%. Większość tych doniesień wiąże się ze stosowaniem nadmiernych dawek *prylokainy* i *benzokainy* [78, 79]. U niemowląt methemoglobinemię stwierdzano także podczas miejscowego stosowania preparatu EMLA (mieszanka *prylokainy* i *lidokainy* w kremie) [80-82], a u jednego noworodka methemoglobinemię opisano po stosowaniu dużych ilości kremu EMLA podczas równoczesnego leczenia sulfonamidem [82].

W przypadkach methemoglobinemii, która wystąpiła podczas znieczulenia miejscowego *prylokainą* [78, 79] najważniejszym czynnikiem ryzyka jest wielkość dawki *prylokainy*, natomiast stosowanie innych leków ma znaczenie drugorzędne [83].