

Lokalanalgetika i odontologisk praksis

Jens Kølsten Petersen

Ingen kunne i dag forestille sig at drive tandlægepraksis uden adgang til lokalanalgesi. Vi kan love vore patienter en stort set smertefri behandling og har mulighed for at vælge lokalanalgetiske præparater og teknikker som tilgodeser de fleste patienter og deres problemer i tyggeorganet. Det er vigtigt for tandlægen at forstå hvorledes lokalanalgetika virker, kende de forskellige midlers kliniske karakteristika og deres toksiske potentiale, erkende betydningen af og risikoen ved vasokonstriktorer samt have et kendskab til de komplikationer som undertiden opstår i forbindelse med anvendelse af lokalanalgetika. Dét at tandlægen kan vælge det rigtige præparat i en given situation, kaldes for selektiv anvendelse af lokalanalgetika. I det følgende gennemgås lokalanalgetikas farmakologi og virkemåde.

Lokalanalgetika (LA) er midler som kan fremkalde lokalanalgesi. Lokalanalgesi er en midlertidig, reversibel ophevelse af smertefølelsen i et begrænset område af kroppen. Synonymt med udtrykket lokalanalgesi anvender mange begrebet lokalanæstesi, som strengt taget betyder tab af alle sanser og funktioner i et begrænset område. Begge udtryk accepteres selvom lokalanalgesi sprogligt set er det mest korrekte.

Lokalanalgetikas farmakologi og virkemåde

LA kan på baggrund af deres kemiske sammensætning inddeles i to grupper: esterforbindelser og amidforbindelser (Tabel 1), (Fig. 1).

En esterforbindelse er i naturen en svag forbindelse som hurtigt nedbrydes af esteraser. Det gælder også LA-estere som i kroppen på injektionsstedet hurtigt nedbrydes og spaltes af plasmaseudokolinesterase; virkningstiden er derfor kort.

Et af nedbrydningsprodukterne, paraaminobenzosyre (PABA), er årsagen til at esterforbindelser hyppigere end amidforbindelser fremkalder allergiske reaktioner. Modsat er amidforbindelser meget stærkere. De skal omkring leveren for at blive nedbrudt (amidaser); virkningstiden er som følge heraf betydeligt længere og risikoen for allergiske reaktioner mindre (Fig. 2).

LA er kemisk set svage baser (B) som er tungtopløselige i vand. De opløses derfor i en stærk syre, HCl, således at man får letopløselige hydroklorider (BHCl). Disse er i det sure miljø (tubule eller hætteglas) dissocierede i kationer (BH⁺) og anioner (Cl⁻). pH i injektionsvæsken varierer i de forskellige

Tabel 1. Eksempler på ester- og amidforbindelser af lokalanalgetika.

Esterforbindelser	Amidforbindelser
$\begin{array}{c} \text{---C---O---} \\ \\ \text{O} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{---NH---C---} \\ \\ \text{O} \end{array}$
Benzokain	Lidokain
Prokain	Xylocain
Kokain	Mepivakain
Tetrakain	Carbocain
	Scandonest
	Prilokain
	Citanest
	Bupivakain
	Marcain
	Artikain
	(Markedsføres ikke i Danmark)

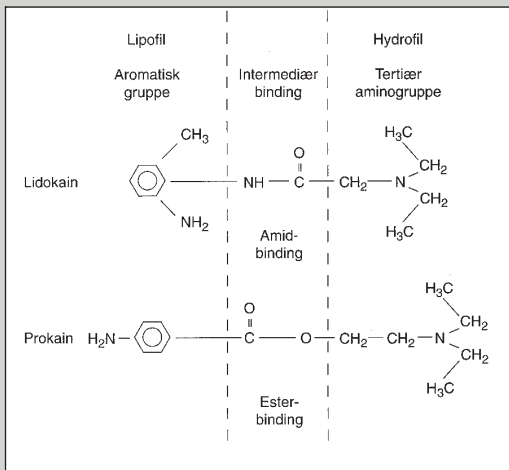


Fig. 1. Den karakteristiske kemiske opbygning af lokalanalgetika af henholdsvis amidtypen (lidokain – øverst) og estertypen (prokain – nederst).

Fig. 1. The characteristic chemical structure of local analgesics, the top one being of the amide type (i.e. lidocain) and the bottom one being of the ester type (i.e. procain).

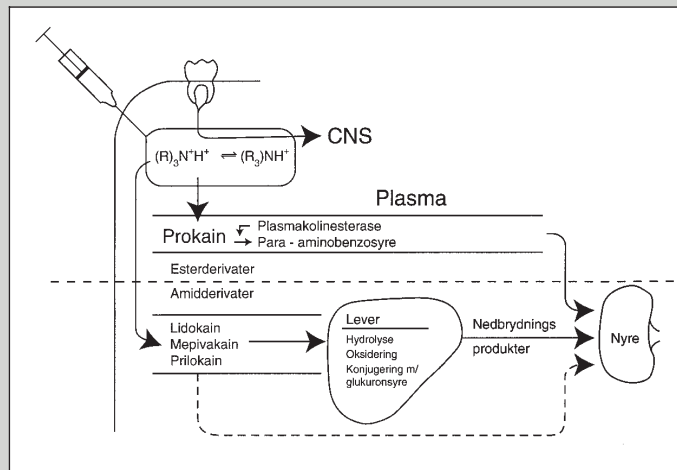


Fig. 2. Omsætning af lokalanalgetika i kroppen. Prokain nedbrydes i plasma af plasmakolinesterase, hvorimod amidgruppen må omkring leveren for at blive enzymatisk nedbrudt inden nedbrydningsprodukterne udskilles i urinen.

Fig. 2. Metabolism of local analgesics in the body. Procain is broken down in plasma by the enzyme pseudocholinesterase. The amide types of local analgesics are enzymatically degraded in the liver, whereafter the metabolites are excreted in the urine.

produkter (1) (Tabel 2). Det lave pH forklarer at selve injektionen kan føles ubehagelig.

pKa spiller en stor rolle for hvor hurtige (anslagstiden eller latenstiden) og hvor effektive (analgesifrekvensen) de forskellige LA er. pKa er den pH-værdi hvor en elektrolytopløsning indeholder 50% uioniseret og 50% ioniseret stof. I Tabel 3 er vist pKa-værdier for LA. Jo tættere pKa er på normalt vævs-pH, som er 7,40, jo hurtigere anslagstid for det pågældende LA.

I Fig. 3 er vist hvorledes LA-opløsningen opfører sig efter injektion. I vævet sker der opbufring af den sure opløsning, hvorved der dannes mere fri, uioniseret base, B. Da denne er fedtopløselig, er den i stand til at penetrere cellemembranen

og komme ind i cellen, hvor pH er 7,0. Som følge af det lidt lavere intracellulære pH sker der en dannelse af kationen BH^+ , som er i stand til at forbinde sig med en indre receptor i Na-ionkanalen, således at denne midlertidigt blokeres for Na-iontransport (Fig. 4 og 5). Herved indtræder der en midlertidig membranstabilisering, og så længe den eksisterer kan der ikke udløses en depolarisering af nervecellen.

I engelsk litteratur (2) opererer man med to udtryk: *frequen-*

Tabel 2. pH-værdierne i forskellige injektionsvæsker.

Lokalanalgetikum	pH (i tubule eller hætteglas)
2% Carbocain med adr. 5 µg/ml	2,75 - 3,10
3% Citanest m. Octapressin	4,30 - 4,40
3% Carbocain Dental	5,53 - 5,55
2% Xylocain m. adr. 12,5 µg/ml	4,11 - 4,35

Tabel 3. Eksempler på forskellige lokalanalgetikas pKa-værdi og fordelingen mellem ioniseret, fri base (B) og ioniseret kation (BH^+) ved vævs-pH = 7,4. B kan penetrere cellemembraner, men det er BH^+ som er lokalanalgetisk aktiv.

Lokal-analgetikum	pKa	% uioniseret (B)	% ioniseret (BH^+)
Benzokain	2,5	–	–
Mepivakain	7,6	33	67
Lidokain	7,9	25	75
Prilokain	7,9	25	75
Bupivakain	8,1	17	83
Prokain	9,0	2,4	97,6

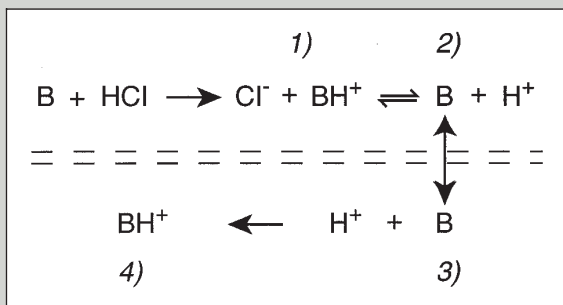


Fig. 3. Lokalanalgesimidlet er en svag base (B), som er uopløselig i vand, hvorfor den opløses i en stærk syre (HCl). Herved dannes en sur elektrolytopløsning (1), som er den der injiceres i vævene. Her sker der en opbufring til væv-pH (2), hvorved fri, fedtopløselig base frigives. Basen er i stand til at penetrere nervecellevæggen (myelinskeden) og trænge ind i nervecellen. Her er der lidt mere surt end udenfor, hvorfor basen igen forbinder sig med hydrogenionen (3), og danner den lokalanalgetisk aktive kation, BH⁺ (4), som er den der blokerer natriumionkanalen på indsiden.

Fig. 3. The local analgesic itself is a weak base (B) that is water-insoluble. Therefore, a strong acid, HCl, is added, creating an acidic solution of electrolytes, which is actually injected into the tissues. Due to the higher pH of the tissues, free lipid-soluble base is liberated due to a buffer-action of the tissues. The free base (B) can penetrate the nerve cell membrane (the myelin sheath of Schwann) and thus enter the cell. Inside the nerve cell, the pH is a little lower (7.0) than on the outside (7.4). The free base (B) will therefore connect with hydrogen ions and form the local analgesic active cation, BH⁺, which is the one that will block the sodium ion channel from the inside.

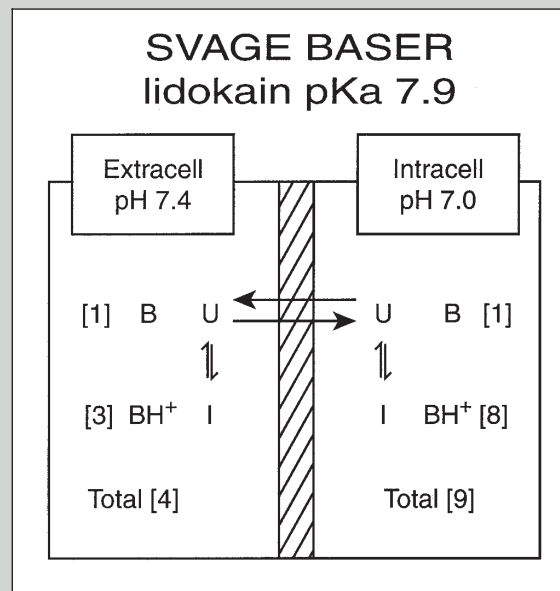


Fig. 4. Fordelingen mellem fri base og kation, såvel ekstracellulært som intracellulært, i forhold til pH. Den uioniserede del (U) findes i samme koncentration på begge sider af membranen, mens den ioniserede del (I) pga. pH-forskellen på de to sider af membranen opkoncentreres inde i cellen.

Fig. 4. The unionized portion (U) is found in the same concentration on both sides of the cell membrane, while the ionized portion (I), due to differences in pH on the two sides of the membrane, will end up in a higher concentration on the inside.

cy-dependence og voltage-dependence of local anesthetic action. Det hentyder til at graden af blokade af en given koncentration af et lokalanalgetikum afhænger af hvorledes nerven er blevet stimuleret og af dens hvilemembranpotentiale. En hvilende nerve er således meget mindre følsom over for LA end en nerve som gentagne gange stimuleres. Jo højere stimulationsfrekvens og jo mere positiv membranpotentialet er, jo større grad af lokalanalgetisk blokade opnås. Disse effekter af LA optræder fordi LA-molekylet i sin ladede form (kationen) kun får adgang til receptoren i Na-ionkanalen når denne står åben; kationen binder sig mere fast til receptoren og stabiliserer den inaktive tilstand af Na-ionkanalen (2).

Betydningen af pKa og pH

Kendskab til pKa og pH spiller en stor rolle for den kliniske opførsel af LA i to situationer:

1. Ved infektion falder vævs-pH til fx 6.0. Det mere sure miljø (større konc. af H⁺ fra mælkesyre) medfører mindre dannelse af fri base (B) (pkt. 2 i Fig. 3), dvs. en dårligere penetration af cellemembranen og derfor ringere lokalanalgetisk effekt. Dette accentueres yderligere af at der lokalt i inficeret væv produceres smertemediatorer (substans P, bradykinin, histamin og K⁺), som alle sænker smertetærsklen lokalt.
2. Ved hyperventilation mistes CO₂ fra lungerne, så kroppen bliver mere basisk (respiratorisk alkalose). Det betyder færre H⁺-ioner intracellulært til at danne BH⁺ (pkt. 3 i Fig. 3), således at effekten igen er reduceret.

Fysisk-kemiske egenskaber af lokalanalgesimidler

I Tabel 4 er vist nogle værdier for fysiske og kemiske egenskaber af LA. Jo større molekylvægt, jo mere kompliceret

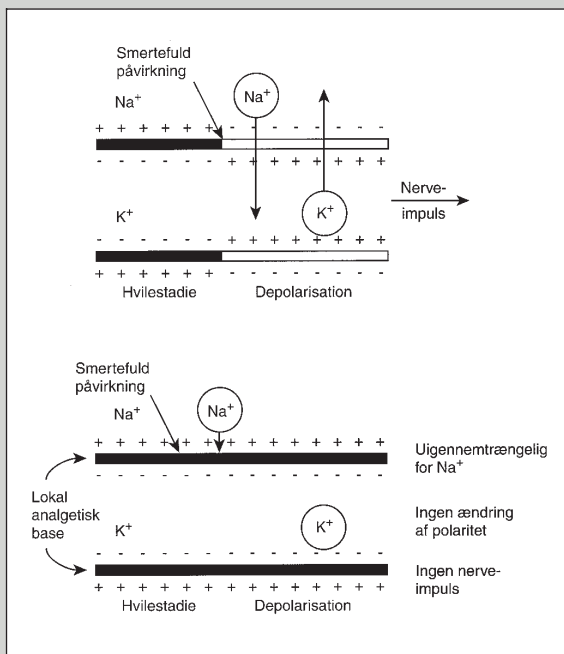


Fig. 5. Øverst ses den normale impulsoverledning i en nervefiber via depolarisering, idet Na^+ vandrer ind i cellen. Repolariseringen sker umiddelbart efter ved at K^+ vandrer ud af cellen. Nederst er natriumionkanalerne blokerede af lokalanalgetikum, således at depolariseringen ikke kan finde sted. Man siger at nervecellemembranen er blevet stabiliseret.

Fig. 5. At the top is shown the normal impulse transmission in a nerve fiber following depolarization, as Na^+ enter the cell. The repolarization happens immediately thereafter, as K^+ leave the cell. Below, the local analgesic blocks the sodium ion channels, thereby impairing the depolarization process. The nerve cell membrane has been stabilized.

molekyle, og derfor vanskeligere og langsommere diffusion i vævene. Jo højere lipidopløselighed, desto højere penetrationshastighed, højere potens, længere varighed, længere anslagstid og mindre systemisk absorption. Jo større plasmabinding (= vævsbinding), jo længere virkningstid. Jo kortere halveringstid, jo hurtigere udskillelse.

Et særligt præparat er artikain, tidligere cartikain (sælges i Tyskland under navne som Ultracain eller Ubistesin i 4% opløsninger med adrenalin). Det indeholder i formlen en femledet thiazolring (med et svovlatom), som sikrer meget stor lipidopløselighed og dermed større evne til vævs-penetration end de gængse amidforbindelser på det danske marked (2,3).

Vasokonstriktorer

Vasokonstriktorer er karkontraherende midler som tilsættes LA for at opnå følgende fordele: 1) virkningstiden forlænges (ca. 2-3 gange), fordi absorptionen fra vævet over i blodet forsinkes ved karkontraktionen, 2) den systemiske toksicitet reduceres, fordi der per tidsenhed absorberes mindre LA over i blodbanen, dvs. sikkerheden forbedres (maksimaldosis øges $2\frac{1}{2}$ gange ved at tilsætte vasokonstriktor) og 3) der opnås i første omgang et iskæmisk operationsområde, hvilket forbedrer oversigten.

Vasokonstriktorer har også nogle ulemper: 1) det er ikke sikkert at man ønsker en langvarig bedøvelse, 2) den primære iskæmi afløses af en sekundær reaktiv hyperæmi som kan resultere i en efterblødning, 3) adrenalinmængden må reduceres til patienter med hypertension og arytmier, 4) den lokale vævsiskæmi, især ved opløsninger med adrenalin, kan være så kraftig at den pulpale blodgennemstrømning hæmmes, hvorved der ved præparation af tanden med airtor kan opstå varmemproblemer i pulpa, idet varmen ikke kan ledes bort. Det kan medføre sekundære nekroser i pulpa (Fig. 6).

Man anvender i Danmark to former for vasokonstriktorer: adrenalin og felypressin.

Tabel 4. Fysiske og kemiske egenskaber af forskellige lokalanalgetika.

Lokalanalgetikum	Molekylvægt	Fedtopløselighed	Proteinbinding %	Halveringstid (timer)
Prokain	236	0,6	5,8	<1
Lidokain	234	3	64	1,6
Prilokain	220	1	50	1,6
Mepivakain	283	1	77	1,9
Bupivakain	302	28	96	2,7

Adrenalin

Adrenalin er en naturligt forekommende katekolamin, som normalt produceres i binyremarven ved stresspåvirkning. Adrenalin kan påvirke en lang række adrenerge receptorer (α - og β -receptorer, der igen omfatter type 1 og 2). Ved stimulation af α -receptorer i hud og slimhinder optræder der kraftig vasokonstriktion. Hjertets kontraktilitetsgrad og rytmen øges (β -receptorer), hvilket øger belastningen på hjertet selv om middelblodtrykket ikke ændres. Der sker nemlig også en vasodilatation af blodkar i muskler.

I Fig. 7 vises plasmakoncentrationskurven for adrenalin efter injektion af 2 ml 4% artikain med adrenalin 10 μ g/ml, altså i alt 20 μ g. Kurven (total) er en additionskurve, idet den

er en sammenlægning af eksogent tilført adrenalin og den endogene produktion fra binyremarven. Det ses at der meget hurtigt (30 sek. efter injektion) kommer en kraftig stigning i total adrenalin, primært pga. den eksogene tilførsel (altså injektionen). Der bemærkes et lille toppunkt ved 10 min., hvor behandlingen (dybdedepuration) iværksættes. Efter ca. 45 min. er adrenalinspejlet på vej ned igen (4). Den amerikanske hjerteforening anbefaler at adrenalindosis i lokalanalgetika til hjertepatienter ikke bør overstige 40 μ g (den danske vejledende maksimaldosis af adrenalin i LA til normale patienter er 100 μ g), og at enhver injektion bør forudgås af aspiration for at forhindre intravaskulær injektion (4).

Adrenalin nedbrydes hurtigt i vævene af de to enzymer: MAO (monoaminoxidase) og COMT (catechol-O-metyltransferase). Det er derfor at adrenalin er kontraindiceret til patienter som er i antidepressiv behandling med MAO-hæmmere (fx isocarboxid, Marplan). De mere almindeligt brugte tricykliske antidepressiva og de nyere selektive serotonin reuptake-hæmmere udgør ikke nogen kontraindikation for anvendelse af LA med adrenalin. Forudsætningen er dog langsom injektion forudgået af aspiration.

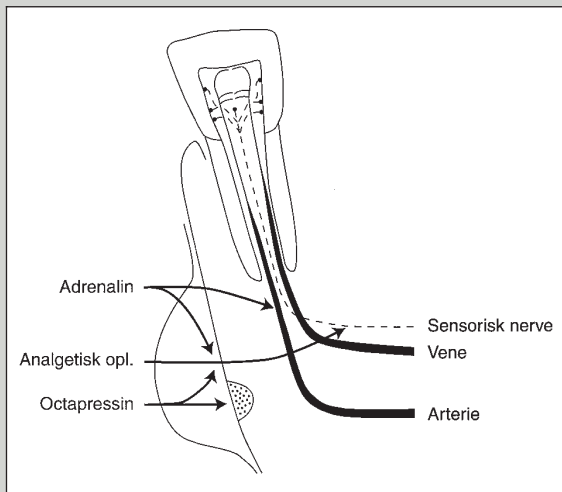


Fig. 6. Ved infiltrationsanalgesi med lokalanalgetikum med adrenalin apikalt ud for en tand med vital pulpa vil adrenalinen bevirke en så kraftig konstriktion af de apikale blodkar at den pulpale blodcirkulation hæmmes. Derved risikeres en overophedning af pulpa-vevet under præparation med hurtigtværende bor. Det sker ikke ved anvendelse af lokalanalgetikum med felypressin (Octapressin) som vasokonstriktor, fordi felypressin som et meget større molekyle ikke penetrerer så dybt i vævene (se også Fig. 8).

Fig. 6. By infiltration analgesia using a local analgesic with adrenaline (epinephrine) opposite a vital tooth, the adrenaline will cause such a severe constriction of the apical blood vessels that the pulpale blood circulation is impaired. During a preparation of this tooth with a high-speed drill there is a risk of overheating the pulpale tissue, as the generated heat cannot be transported away. This will not happen if a local analgesic containing felypressin (Octapressin) as vasoconstrictor is used, as the size of the felypressin-molecule is of such magnitude that it cannot penetrate very deeply into the tissues (see also Fig. 8).

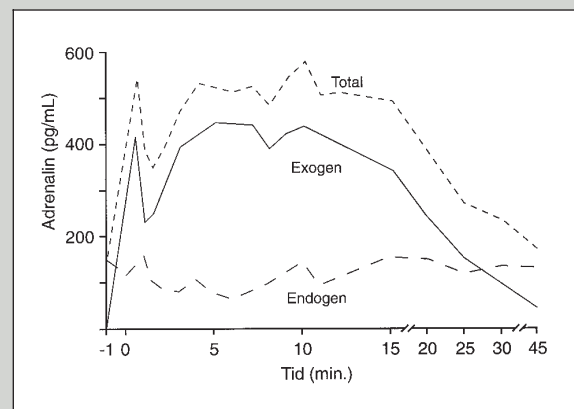


Fig. 7. Endogene og eksogene bidrag af adrenalin til plasma efter injektion af 2 ml 4% articain med adrenalin 10 μ g/ml, dvs. i alt 20 μ g adrenalin. Spidsen på kurven efter 30 sek. markerer den pludselige massive eksogene tilførsel af adrenalin, mens den lille spids ved 10 min. illustrerer den endogene tilførsel ved påbegyndelse af behandlingen (dybdetandrensning). Efter Yagiela (5).

Fig. 7. Endogenous and exogenous plasma concentration of adrenaline following injection of 2 ml 4% articain with adrenaline 10 μ g/ml, i.e. a total of 20 μ g of adrenaline. The peak of the curve after 30 sec. marks the sudden large exogenous influx of adrenaline, while the small peak at 10 min. illustrates the endogenous addition of adrenaline at the start of the treatment (deep scaling). After Yagiela (5).

Tabel 6. Vejledende maksimaldoser til voksne patienter for nogle lokalanalgetika på det danske marked.

Lokalanalgetikum	Vasokonstriktor	Maksimaldosis ml (voksen)
3% Carbocain Dental (tubuler a 1,8 ml)	Ingen	6,7 (3,7 tubuler)
3% Scandonest (tubuler a 1,7 ml)	Ingen	6,7 (3,9 tubuler)
2% Xylocain-adrenalin (tubuler a 1,8 ml)	12,5 µg/ml adrenalin	8,0 (4,4 tubuler)
2% Scandonest-adrenalin (tubuler a 1,7 ml)	10 µg/ml adrenalin	10,0 (5,9 tubuler)
3% Citanest-Octapressin (tubuler a 1,8 ml)	0,54 µg/ml felypressin	16,7 (9,3 tubuler)
0,5% Marcain-adrenalin (hætteglas a 20 ml)	5 µg/ml adrenalin	20

anvendte LA er ca. 1,5 time. Man kan derfor tillade sig at supplere med ca. 50% af vejledende maksimaldosis efter en times forløb.

Konklusion

Lokalanalgetika til odontologisk brug er gode og sikre lægemidler, hvis maksimaldosis og aspiration før injektion respekteres. Det er en fordel at have flere forskellige præparater liggende, således at man som tandlæge altid kan vælge det rigtige stof i den aktuelle situation på baggrund af det lokale problem i mundhulen og patientens almene helbredstilstand.

English summary

Local analgesics in dental practice

Local analgesics for use in dentistry are effective and safe drugs, if maximum safety dosage is respected and aspiration is performed before injection in order to avoid intravascular administration. Several different types of local analgesics should be at hand, so that the dentist always can choose the right compound in a certain clinical situation, based upon the actual local oral problem and the general health status of the patient.

Litteratur

1. Petersen JK, Lück H, Kristensen F, Mikkelsen L. A comparison of four commonly used local analgesics. *Int J Oral Surg* 1977; 6: 51-9.
2. Catterall W, Mackie K. Local anesthetics. Chapter 15. In: Hardman JG, Limbird LE, editors. *Goodman & Gilman's The pharmacological basis of therapeutics*. 9th ed. New York: McGraw-Hill; 1996. p. 331-47.
3. Wörner H, Mayer R. Klinische Erfahrungen mit Ultracain®. *Dtsch Zahnärztl Z* 1976; 31: 657-60.

4. Winther JE, Patirupanusara B. Evaluation of carticaine – a new local analgesic. *Int J Oral Surg* 1974; 3: 422-7.

5. Yagiela JA. Vasoconstrictor agents for local anesthesia. *Anesth Prog* 1995; 42: 116-20.

6. Kuret JA, Murad F. Adenohypophyseal hormones and related substances. In: Gilman AG, Rall TW, Nies AS, Taylor P, editors. *The pharmacological basis of therapeutics*. 8th ed. New York: Pergamon Press; 1991. p. 1337-60.

7. Kay LW. *Drugs in dentistry*. 2nd ed. Bristol: John Wrigt & Sons; 1972. p. 240.

Forfatter

Jens Kølsen Petersen, lektor, specialtandlæge, MS

Afdeling for Kæbekirurgi og Oral Patologi, Odontologisk Institut, Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet, Aarhus Universitet