

## Η συμβολή της επινεφρίνης στη δράση των τοπικών αναισθητικών

Δ. ΠΑΠΑΠΕΤΡΟΣ<sup>1</sup>, Ν. ΝΤΑΜΠΑΡΑΚΗΣ<sup>2</sup>

Εργαστήριο Οδοντοφατνιακής Χειρουργικής, Χειρουργικής Εμφυτευματολογίας & Ακτινολογίας, Τμήμα Οδοντιατρικής Α.Π.Θ.

### The role of epinephrine in the action of local anesthetics

D. PAPAPETROS<sup>1</sup>, N. DABARAKIS<sup>2</sup>

Department of Oral Surgery, Implantology, Foenology, Aristotle University of Thessaloniki.

#### Περίληψη

Τα τοπικά αναισθητικά είναι από την φύση τους ουσίες αγγειοδιασταλτικές και αυτό συνεπάγεται τη γρήγορη απορρόφησή τους από την κυκλοφορία και την ταχεία αύξηση του επιπέδου των τοπικών αναισθητικών στο αίμα. Η αγγειοσύσπαση που προκαλεί η επινεφρίνη συντελεί στην επιμήκυνση της παραμονής του αναισθητικού στην περιοχή της έγχυσης, με συνέπεια να παρατείνεται η διάρκεια της δράσης του από την μια, ενώ από την άλλη περιορίζεται σημαντικά η αιμορραγία που προκαλείται κατά τις χειρουργικές επεμβάσεις στην περιοχή έγχυσης του αναισθητικού.

Σε σχέση με τον πιθανό ρόλο των κατεχολαμινών στα διαλύματα τοπικών αναισθητικών και των κατεχολαμινών που απελευθερώνονται ενδογενώς από τον μυελό των επινεφριδίων, λόγω του stress, αρκετοί συγγραφείς πιστεύουν, ότι η επίδραση των ενδογενών κατεχολαμινών είναι σημαντικότερη έναντι εκείνης που οφείλεται στην εξωγενή επινεφρίνη. Στην επιλογή του είδους του αγγειοσυσπαστικού σε συνδυασμό με το διάλυμα του τοπικού αναισθητικού, η σύγκριση της χρήσης των δύο αγγειοσυσπαστικών έδειξε, ότι η χρήση αναισθητικών που περιέχουν νοραδρεναλίνη φάνηκε, ότι ακολουθείται από μια μεγαλύτερη αύξηση στη συστολική πίεση απ' ότι η χρήση διαλυμάτων που περιέχουν αδρεναλίνη. Αν και η νοραδρεναλίνη προκαλεί ισχυρότερες υπερτασικές αντιδράσεις έχει ασθενέστερη αγγειοσυσπαστική επίδραση, ενώ είναι αμφίβολο αν τα αναισθητικά που περιέχουν νοραδρεναλίνη προσφέρουν κάποιο πλεονέκτημα έναντι εκείνων που περιέχουν αδρεναλίνη.

Η κλινική εμπειρία έχει δείξει ότι δεν υπάρχει λόγος γιατί κάποιος δεν πρέπει να πάρει το πλεονέκτημα της σύνδεσης επινεφρίνης και τοπικού αναισθητικού. Αν και υπάρχουν αντιγνώμιες, φαίνεται πως μια φύσιγγα αναισθητικού με επινεφρίνη 1:100.000, δηλαδή περίπου 20 μg, μπορεί να χορηγηθεί άφοβα σε ασθενείς, με μέτριας έντασης καρδιαγγειακά προβλήματα.

**ΛΕΞΕΙΣ ΚΛΕΙΔΙΑ:** Επινεφρίνη, νορεπινεφρίνη, τοπικά αναισθητικά, αγγειοσυσπαστικά

#### Summary

Local anesthetics are compounds with vasodilatation properties, that cause fast absorption and increase of their levels in blood and subsequent toxicity.

Vasoconstriction from epinephrine contributes to the retard of the presence of local anesthetics in the area of injection with a prolongation of the duration of anesthesia and the simultaneous limitation of hemorrhage in the surgical area. The high levels of epinephrine in blood cause systemic cardiovascular reactions though in the daily praxis under certain limitations it can be used with safety in most patients. The possible role of catecholamines included in the local anesthetic solutions and those released from adrena medulla as a reaction to stress is a subject of conflict. Many researchers believe, that reactions to released epinephrine are more important to injected. Regarding the vasoconstrictor of choice in the local anesthetic solution the comparison of the use of epinephrine and norepinephrine proved that local anesthetics with norepinephrine cause greater increase in systolic blood pressure than with epinephrine. Norepinephrine causes stronger hypertension reactions however, it offers weaker vasoconstriction and provides no benefits against the solutions that contain epinephrine.

Clinical experience has shown that there is no reason not to exploit the benefit of the combination of epinephrine with the local anesthetic solution, as from all its ingredients only epinephrine in the proper concentration for the kind of operation really guarantees adequate increase in the depth and duration of anesthesia that will keep the patient away from stress.

Having in mind epinephrine's systematic effects, the general practitioner must choose the proper concentration and the overall dose of injected epinephrine, especially in patients with cardiovascular disorders. Despite the conflicts, it seems that one cartridge of local anesthetic with epinephrine 1:100000, which means around 20 μg, can be

**KEY WORDS:** Epinephrine, norepinephrine, local anesthetics, vasoconstrictors.

Στάλθηκε στις 12.3.2004. Εγκρίθηκε στις 17.6.2004.

<sup>1</sup> Οδοντίατρος

<sup>2</sup> Λέκτορας

Received on 12<sup>th</sup> March, 2004. Accepted on 17<sup>th</sup> June, 2004.

<sup>1</sup> Dentist

<sup>2</sup> Lecturer

easily injected in patients with moderate cardiovascular problems. In more severe cases felypressin can safely substitute epinephrine as a vasoconstrictor. The continuous efforts of the dentist to reduce the extreme doses of a vasoconstrictor by avoiding intravascular injections and to keep the patient relaxed, are of great importance.

## Εισαγωγή

Η επινεφρίνη παραμένει μέχρι σήμερα το πιο, ευρέως, χρησιμοποιούμενο αγγειοσυσπαστικό. Χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με τα τοπικά αναισθητικά από το 1901, όταν ο Braun συνδύασε επινεφρίνη με κοκαΐνη<sup>1</sup>. Από τότε, διάφορα αγγειοσυσπαστικά χρησιμοποιούνται με σκοπό την αύξηση της διάρκειας αναισθητοποίησης των τοπικών αναισθητικών, τη μείωση της συστηματικής τους τοξικότητας και την ελάττωση της αιμορραγίας κατά τις διάφορες χειρουργικές επεμβάσεις. Σκοπός της παρούσας εργασίας είναι η ανασκόπηση της βιβλιογραφίας, αναφορικά με τη συμβολή της επινεφρίνης, ειδικότερα, και των αγγειοσυσπαστικών, γενικότερα στη δράση των αγγειοσυσπαστικών, καθώς και η ωφέλεια αλλά και τα πιθανά προβλήματα που δημιουργεί η χορήγησή τους

Η επινεφρίνη ανήκει στις κατεχολαμίνες. Είναι μια συμπαθητικομιμητική αμίνη και εκκρίνεται από το φλοιό των επινεφριδίων με βασικό ρυθμό έκκρισης 0.17-0.54 mg/min<sup>2</sup> και 150mg/24h<sup>3</sup>, και χρόνο ημίσειας ζωής 1-3 min. Η έκκριση της επινεφρίνης διεγείρεται από διάφορες μορφές stress, όπως σωματικό, ψυχολογικό, υπογλυκαιμικό<sup>4</sup>. Η επινεφρίνη, όπως και οι άλλες συμπαθητικομιμητικές αμίνες, ασκεί τη δράση της, αλληλεπιδρώντας με αδρενεργικούς υποδοχείς οι οποίοι είναι δύο ειδών, α και β. Η επινεφρίνη δρα και στους α και στους β υποδοχείς, εντονότερα όμως στους β. Έτσι επιτυγχάνει την επιθυμητή αγγειοσυστολή μέσω των α υποδοχέων, αλλά ταυτόχρονα διεγείρει ανεπιθύμητα την καρδιακή λειτουργία μέσω των β1 υποδοχέων. Στις συνηθισμένες δόσεις επινεφρίνης, όταν αυτή χορηγείται στο στοματικό βλεννογόνο ή το περιοδόντιο, είναι η α διέγερση που υπερισχύει και γι'αυτό είναι δυνατή η ευρεία χρησιμοποίησή της ως αγγειοσυσπαστικό<sup>1,3,4,5</sup>.

### 1. Επινεφρίνη και τοπικά αναισθητικά

Τα τοπικά αναισθητικά είναι από τη φύση τους ουσίες αγγειοδιασταλτικές<sup>1,4,5,6</sup>. Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα τη γρήγορη απορρόφησή τους από την κυκλοφορία, την ταχεία αύξηση του επιπέδου των τοπικών αναισθητικών στο αίμα και την πιθανή εμφάνιση τοξικών αντιδράσεων<sup>7</sup>. Όπως έδειξαν οι Canell και συν.<sup>8</sup>, η εισαγωγή επινεφρίνης σε αναισθητικό διάλυμα λιδοκαΐνης, μειώνει περίπου στο μισό τη μέγιστη συγκέντρωση λιδοκαΐνης στο αίμα. Αν και οι περισσότεροι συγγραφείς συμφωνούν με τα αποτελέσματα αυτά<sup>1,4,9,10,11</sup> υπάρχουν άλλοι που θεωρούν πως η επι-

νεφρίνη, να μεν μειώνει τη συγκέντρωση του αναισθητικού στο αίμα, αλλά η μείωση αυτή δεν είναι δραματική<sup>12,13</sup>.

Η αγγειοσύσπαση που προκαλεί η επινεφρίνη συντελεί στην επιμήκυνση της παραμονής του αναισθητικού στην περιοχή της έγχυσης, με συνέπεια να παρατείνεται η διάρκεια της δράσης του<sup>1,4,5,9,12,14</sup>. Ο Keesling<sup>15</sup> έδειξε πως η αυξημένη συγκέντρωση επινεφρίνης αντιστοιχεί σε αυξημένη διάρκεια αναισθητοποίησης. Οι Τσίρλης και συν. αναφέρουν ότι η αδρεναλίνη έχει τη δυνατότητα ενίσχυσης του αναισθητικού αποτελέσματος επιδρώντας και άμεσα επί του νευρικού ιστού πέραν της συμβατικής αντίληψης της έμμεσης δράσης αυτής, μέσω της σύσπασης των παρακείμενων αγγείων<sup>16</sup>. Η επινεφρίνη προσδίδει, επίσης, μεγαλύτερο βάθος αναισθητοποίησης<sup>1,4,5,9,17,18</sup>. Η αιμορραγία που προκαλείται κατά τις χειρουργικές επεμβάσεις στην περιοχή έγχυσης του αναισθητικού, περιορίζεται σημαντικά με τη χρήση επινεφρίνης<sup>1,9,12</sup>. Οι Buckley και συν.<sup>19</sup> βρήκαν πως κατά τη διάρκεια χειρουργικής επέμβασης, η απώλεια αίματος ήταν μειωμένη κατά το ήμισυ, όταν χρησιμοποιήθηκε διάλυμα λιδοκαΐνης με 1:50.000 σε επινεφρίνη σε σχέση με διάλυμα 1:100.000 σε επινεφρίνη. Τα παραπάνω πλεονεκτήματα που προσφέρει η επινεφρίνη εξαρτώνται από το αναισθητικό με το οποίο συνδυάζεται<sup>1,20,21</sup>, από τη συγκέντρωσή της στο αναισθητικό διάλυμα<sup>1,15,19</sup> και από την περιοχή έγχυσης<sup>1,21,22</sup>.

### 2. Επίπεδα επινεφρίνης στο αίμα και φαρμακολογία

Μετά από έγχυση αναισθητικού διαλύματος με επινεφρίνη, η συγκέντρωση της επινεφρίνης στο αίμα αυξάνεται. Οι Tolas και συν.<sup>23</sup> βρήκαν πως η συγκέντρωση της στο αίμα διπλασιάζεται, τρία λεπτά μετά την έγχυση διαλύματος 2% λιδοκαΐνης με 1:100.000 επινεφρίνη. Οι Yagiela και Jastak<sup>5</sup> αναφέρουν πως η αύξηση διαρκεί από μερικά λεπτά μέχρι μισή ώρα και πως έχει αποδειχθεί η εξωγενής προέλευση αυτής της ανόδου με τη χρησιμοποίηση ραδιοσημασμένης επινεφρίνης. Οι Cioffi και συν.<sup>24</sup> βρήκαν πως η επινεφρίνη στο αίμα αυξάνεται 3,5 φορές σε 8 λεπτά, μετά από χορήγηση διαλύματος 2% λιδοκαΐνης με 1:100.000 επινεφρίνη, σε υγιή άτομα.

Καθώς η επινεφρίνη παρουσιάζει ισχυρή αδρενεργική δράση, η αύξηση των επιπέδων της στο αίμα επιφέρει συστηματικές μεταβολές, κυρίως στο καρδιαγγειακό σύστημα<sup>1,5,12</sup>. Οι κύριες ενδείξεις τέτοιας συστηματικής τοξικότητας είναι συνήθως ταχυκαρδία, αίσθημα παλμών, αύξηση της πίεσης του αίματος και στηθάγχη<sup>1,4,7,9</sup>. Οι Blinder και συν.<sup>25</sup> αναφέρουν πως η πιο συνηθισμένη επιπλοκή είναι η ταχυκαρδία, που παρατηρείται στο 53,3% όσων χορηγήθηκε αγγειοσυσπαστικό, έναντι 7,1% εκείνων στους οποίους δε χορηγήθηκε. Τα στοιχεία αυτά παρακίνησαν πολλούς ερευνητές να

εξακριβώσουν ποια είναι η ιδανική συγκέντρωση επινεφρίνης στα τοπικά αναισθητικά, που παρέχει σε ικανοποιητικό βαθμό τις επιθυμητές επιδράσεις της, με τις λιγότερες δυνατές παρενέργειες. Ακόμα, να καθορίσουν τα ασφαλή όρια χορήγησης επινεφρίνης, ιδιαίτερα σε ασθενείς με καρδιαγγειακά προβλήματα.

### 3. Συγκέντρωση επινεφρίνης και καρδιαγγειακές αντιδράσεις

Το 1964 μια ομάδα εργασίας της ADA και της AHA διευκρίνισε σε αναφορά της ότι η χρησιμοποίηση αγγειοσυσπαστικών δεν αντενδίδονται σε ασθενείς με καρδιαγγειακές ασθένειες και όρισε ως μέγιστη επιτρεπόμενη τη συγκέντρωση επινεφρίνης 1:50.000 και μέγιστη τη δόση 20  $\mu\text{g}$ <sup>11</sup>. Δεδομένης όμως της ανησυχίας και ελλείψει επαρκών ερευνητικών τεκμηρίων, διάφοροι συγγραφείς πρότειναν τη χρησιμοποίηση μικρότερων συγκεντρώσεων επινεφρίνης. Οι Keesling και Hinds πρότειναν τη συγκέντρωση 1:250.000 ως ιδανική<sup>15</sup>. Ίδια συγκέντρωση συνέστησε ο Hausmann<sup>7</sup>. Ο Oliver<sup>26</sup> αναφέρει ότι η συγκέντρωση 1:300.000 προσφέρει επαρκή αναισθησία. Μάλιστα παρατηρεί πως ακόμα και μικρές δόσεις επινεφρίνης προκαλούν άνοδο του καρδιακού ρυθμού και της συστολικής πίεσης και συνιστά να αποφεύγεται η χρησιμοποίηση της σε καρδιακούς ασθενείς.

Με την εμφάνιση όλο και περισσότερων ερευνητικών δεδομένων, εμφανίζονται περισσότερες εργασίες που προτείνουν τη συγκέντρωση επινεφρίνης 1:100.000 ως ιδανική και θεωρούν πως η επινεφρίνη μπορεί σε μικρές δόσεις να χρησιμοποιηθεί και σε ασθενείς με καρδιαγγειακά προβλήματα. Ο Hausmann<sup>7</sup> αναφέρει ότι δόση επινεφρίνης 20-40  $\mu\text{g}$ , δηλαδή 2 ml διαλύματος 1:50.000-1:100.000 σε επινεφρίνη, είναι μια ασφαλής δόση. Ο Meechan<sup>12</sup> θεωρεί πως η δόση 27,5  $\mu\text{g}$  επινεφρίνης, είναι πολύ μεγάλη για υπερτασικούς ασθενείς, ωστόσο δεν αποκλείει τη χρησιμοποίησή της. Οι Knoll-Kohler and Fortsch<sup>18</sup> συνιστούν τη συγκέντρωση 1:100.000, θεωρώντας πως έχει καλύτερα αποτελέσματα από την 1:200.000 και μικρότερη επικινδυνότητα από την 1:50.000.

Οι Tolas και συν.<sup>23</sup> βρήκαν ότι παρά το διπλασιασμό της συγκέντρωσης της επινεφρίνης στο αίμα, οι μεταβολές στο κυκλοφορικό σύστημα υγιών ατόμων ήταν ασήμαντες. Παρόμοια ήταν και τα αποτελέσματα άλλων ερευνητών<sup>24,27</sup>. Ο Malamed<sup>28</sup> έδειξε πως η αύξηση της επινεφρίνης στο αίμα είναι αμελητέα, συγκρινόμενη με αυτή που αναπτύσσεται κάτω από συνθήκες stress. Οι Hasse και συν.<sup>29</sup> βρίσκουν ότι έγχυση 2% λιδοκαΐνης με 1:100.000 επινεφρίνη είναι τόσο ισχυρός παράγων stress, όσο η εξαγωγή ενός δοντιού και παρατηρούν μεταβολές στο ST διάστημα του ηλεκτροκαρδιογραφήματος, συμπεραίνοντας πως μπορεί η δόση αυτή να προκαλέσει μυοκαρδιακή ισχαι-

μία σε καρδιακούς ασθενείς. Επίσης διαπιστώνει έλλειψη σοβαρών αρρυθμιών.

Οι Perusse και συν.<sup>2</sup> κατατάσσουν τις αντενδείξεις στη χρήση αγγειοσυσπαστικού σε απόλυτες και σχετικές. Στις απόλυτες περιλαμβάνονται σοβαρές καρδιακές ασθένειες και συγκεκριμένα η μη ελεγχόμενη στηθάγχη, το πρόσφατο μυοκαρδιακό έμφραγμα, η πρόσφατη bypass επέμβαση σε στεφανιαία αρτηρία, η αθεράπευτη ή μη ελεγχόμενη υπέρταση και η αθεράπευτη ή μη ελεγχόμενη καρδιακή κατάρρευση. Σε σχέση με την υπέρταση αναφέρουν ότι δεν πρέπει να χρησιμοποιείται αγγειοσυσπαστικό σε σοβαρή πίεση μεγαλύτερη από 180/100 mmHg. Συμπληρώνουν, όμως, πως σε μικρή ή μέτρια αύξηση της πίεσης η χρησιμοποίηση αγγειοσυσπαστικού είναι εσφαλής. Με αυτά συμφωνούν και άλλοι μελετητές<sup>30-33</sup>. Απόλυτη αντένδειξη αποτελούν και ο υπερθυρεοειδισμός, ο μη ελεγχόμενος διαβήτης, το φαιοχρωμοκύττωμα και η ευαισθησία στα θειώδη. Σχετική αντένδειξη αποτελούν ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν φάρμακα που μπορούν να ενισχύσουν τις ανεπιθύμητες επιδράσεις των αγγειοσυσπαστικών. Στην εργασία αυτή θεωρείται επικίνδυνη, κάθε συγκέντρωση επινεφρίνης μεγαλύτερη από 1:100.000 σε καρδιακούς ασθενείς.

Εργασίες της τελευταίας πενταετίας υπήρξαν πιο ενθαρρυντικές όσον αφορά τη χρησιμοποίηση επινεφρίνης, ακόμα και σε καρδιακούς ασθενείς. Οι Niwa και συν.<sup>34</sup> βρήκαν πως οι αιμοδυναμικές αντιδράσεις που παράγονται από 3,6 ml διαλύματος 2% λιδοκαΐνης με 1:80.000 επινεφρίνη, είναι ισοδύναμες με εκείνες που προκαλούνται με το περπάτημα, με ελαφρά εργασία κήπου ή ζωγραφική. Συμπεραίνουν, πως μια τέτοια δόση επινεφρίνης μπορεί να χορηγηθεί χωρίς επιπλοκές ακόμα και σε ηλικιωμένους ασθενείς που μπορούν να διεξάγουν τις παραπάνω εργασίες, αρκεί όμως να αποκλειστεί η επιπλέον φόρτιση από ψυχολογικό stress ή πόνο. Δε συνιστούν, όμως, μια τέτοια δόση σε σοβαρές αρρυθμίες, υπερτροφική καρδιομυοπάθεια ή υπερθυρεοειδισμό. Σε μια άλλη εργασία του οι Niwa και συν.<sup>35</sup> ερεύνησαν τις αιμοδυναμικές επιδράσεις που προκαλεί η χορήγηση 1,8 ml λιδοκαΐνης με 1:80.000 επινεφρίνη, δηλαδή 22,5  $\mu\text{g}$  επινεφρίνης, σε καρδιακούς. Οι ασθενείς ήταν χωρισμένοι σε 3 ομάδες ανάλογα με τη σοβαρότητα της ασθένειάς τους. Βρήκαν πως η κατά μέσο όρο συστολική πίεση αυξήθηκε κατά 4,1%, η διαστολική 5,1%, ο ΚΛΟΑ 10%, και η συνολική περιφερική αντίσταση μειώθηκε περίπου 10%. Καταλήγει πως 22,5  $\mu\text{g}$  επινεφρίνης, είναι μια δόση ασφαλής για καρδιαγγειακούς ασθενείς, αφού έχει ελάχιστη αιμοδυναμική επίδραση. Διαπιστώνουν, μάλιστα, πως η αιμοδυναμική αυτή επίδραση είναι μικρότερη στα σοβαρά νοσήματα. Με τα στοιχεία αυτά συμφωνεί προηγούμενη έρευνα των Hirota και συν.<sup>36</sup>, οι οποίοι βρίσκουν πως δεν υπάρχει συσχέτιση αυξημένων αιμοδυναμικών αντιδράσεων με συγκεκριμένη ασθένεια. Με τα ευρή-

ματα αυτά συμφωνεί και η παλιότερη έρευνα των Knoll-Kohler και συν.<sup>2</sup>, που βρίσκουν πως οι αιμοδυναμικές επιδράσεις που προκαλούνται από την αύξηση της επινεφρίνης στο αίμα είναι ελάχιστες και ανάλογες με αυτές που προκαλούνται από την καφεΐνη ή το κάπνισμα. Δηλώνουν, πως δε βρίσκουν λόγο για τον οποίο δεν πρέπει να χρησιμοποιείται η επινεφρίνη στους καρδιοπαθείς.

Οι Little και συν. συνέστησαν ότι μία ή πιθανά δύο φύσιγγες λιδοκαΐνης 2% με επινεφρίνη 1:100000 (18 με 36 μg επινεφρίνης) ήταν μικρής κλινικής σημασίας για τους περισσότερους ασθενείς με υπέρταση ή άλλα καρδιαγγειακά νοσήματα<sup>38</sup>. Ο Kaneko συνέστησε ότι η ολική δόση επινεφρίνης πρέπει να περιοριστεί σε λιγότερο από 40 μg στις ήπιες περιπτώσεις και σε 20 μg στις σοβαρές περιπτώσεις, με συγκεντρώσεις επινεφρίνης 1:100000 ή λιγότερο<sup>39</sup>. Η πρόσφατη κλινική πράξη έχει, σιωπηρά, αποδεχτεί την ασφαλή χρήση της επινεφρίνης σε ασθενείς με καρδιαγγειακά νοσήματα. Εντούτοις, υπάρχουν κριτικές σε αυτές τις οδηγίες. Πρώτον, οι προαναφερθέντες ερευνητές δεν έχουν προσφέρει κατηγορηματικά κριτήρια για την κατηγοριοποίηση ενός ασθενή με σοβαρό καρδιαγγειακό νόσημα. Δεύτερον, οι συστάσεις έγιναν στην βάση των αποτελεσμάτων από υγιείς, νεαρής ηλικίας, εθελοντές και αυτά τα αποτελέσματα δεν πρέπει να υπολογιστούν κατά προσέγγιση σε ασθενείς με καρδιαγγειακά νοσήματα. Οι αιμοδυναμικές αλλαγές που οφείλονται στην επινεφρίνη του τοπικού αναισθητικού μπορούν να γίνουν καλά ανεκτές από υγιή, νεαρά υποκείμενα, εντούτοις δεν είναι ξεκάθαρο αν οι ασθενείς με προϋπάρχουσα καρδιαγγειακή νόσο μπορούν να αντέξουν το ίδιο. Τρίτον, οι περισσότερες συστάσεις έχουν γίνει στη βάση των αλλαγών στον καρδιακό ρυθμό και την αρτηριακή πίεση που προκαλούνται από την επινεφρίνη.

#### 4. Εξωγενής χορήγηση επινεφρίνης με το αναισθητικό και ενδογενής έκκριση λόγω stress

Ο πιθανός ρόλος των κατεχολαμινών στα διαλύματα τοπικών αναισθητικών και των κατεχολαμινών που απελευθερώνονται ενδογενώς από τον μυελό των επινεφριδίων λόγω του stress, είναι ένα αμφιλεγόμενο θέμα στην αιτιολογία των καρδιαγγειακών αντιδράσεων. Ποια είναι η φαρμακολογική επίδραση; Ποιος ο ρόλος του stress από συγκίνηση; Οι απόψεις για τον πιθανό ρόλο των κατεχολαμινών στην αιτιολογία των καρδιαγγειακών επιπλοκών κατά την τοπική αναισθησία στο οδοντιατρείο δίστανται. Υπάρχουν 2 απόψεις: η μια ότι οι εξωγενείς κατεχολαμίνες αποτελούν την κύρια αιτία των ανεπιθύμητων αντιδράσεων, αντίθετα η άλλη ότι οι ενδογενείς κατεχολαμίνες πρέπει να είναι η αιτία. Είναι γεγονός ότι κάθε μορφή stress οδηγεί στην έκκριση ενδογενών κατεχολαμινών και τη ραγδαία έτσι

αύξηση της συγκέντρωσής τους στο αίμα<sup>3,28</sup>. Ο Meyer<sup>40</sup> συνέκρινε τις αιμοδυναμικές μεταβολές που λαμβάνουν χώρα κατά τη διάρκεια εξαγωγής, μετά από ένεση αναισθητικού διαλύματος με επινεφρίνη και χωρίς επινεφρίνη. Παρατήρησε πως συμβαίνει μια αύξηση του καρδιακού ρυθμού και μεταβολή της πίεσης, κατά το τελευταίο λεπτό πριν την ένεση, και κατά τη διάρκεια εξαγωγής, οι οποίες παρατηρούνται τόσο με τη χρήση επινεφρίνης όσο και χωρίς αυτή. Θεωρεί πως οι μεταβολές αυτές αποτελούν έκφραση ενδογενών κατεχολαμινών που εκλύονται από το φόβο, το άγχος και την αναμονή επώδυνης εμπειρίας. Μάλιστα οι μεταβολές αυτές υπερκαλύπτουν και διαφοροποιούν τις αιμοδυναμικές αλλαγές που προκαλούνται από την εξωγενή επινεφρίνη. Τον ιδιαίτερο αυτό ρόλο των ενδογενών κατεχολαμινών δέχονται και άλλοι μελετητές<sup>10,23,35</sup>, όπως οι Tolas και συν., οι οποίοι βρήκαν ότι η έγχυση τοπικών αναισθητικών με αδρεναλίνη είχε ως αποτέλεσμα την αύξηση της συγκέντρωσης της αδρεναλίνης 3 με 5 λεπτά μετά την έγχυση· αύξηση πιθανώς όχι ψυχογενούς προέλευσης, αλλά ως αποτέλεσμα της απορρόφησης του αγγειοσυσπαστικού από τη θέση έγχυσης<sup>23</sup>. Έτσι, όταν συμβαίνουν υπερτασικές αντιδράσεις κατά τη διάρκεια ή αμέσως μετά μια έγχυση, είναι πιθανό να έχουν προκληθεί από την ανησυχία· όταν συμβαίνουν ορισμένα λεπτά αργότερα, πρέπει να θεωρούνται ενδογενούς και εξωγενούς προέλευσης<sup>41</sup>. Υπάρχουν λοιπόν αρκετοί συγγραφείς που πιστεύουν ότι η επίδραση των ενδογενών κατεχολαμινών είναι σημαντικότερη εκείνης που οφείλεται στην εξωγενή επινεφρίνη<sup>2,16,42</sup>. Υπάρχει η άποψη ότι οι υπερτασικοί ασθενείς εμφανίζουν εντονότερες αιμοδυναμικές μεταβολές κάτω από συνθήκες stress, σε σχέση με τους υγιείς ασθενείς<sup>33</sup>. Ειδικά σε αυτούς, κρίνεται σκόπιμο να χρησιμοποιούνται μέθοδοι που μειώνουν το stress, πριν από την επέμβαση. Ηρεμιστικές προεπεμβατικές μέθοδοι περιορίζουν σημαντικά τις αιμοδυναμικές αντιδράσεις<sup>43,44</sup>.

#### 5. Τυχαία ενδοαγγειακή έγχυση

Η ενδοαγγειακή έγχυση αναισθητικού είναι ένα ατύχημα που συμβαίνει συνήθως όταν δε γίνεται δοκιμασία αναρρόφησης. Σε μια τέτοια περίπτωση εμφανίζονται αυξημένα επίπεδα επινεφρίνης στο αίμα σε σύντομο χρονικό διάστημα. Αυτό επιφέρει μια αύξηση του καρδιακού ρυθμού και της αρτηριακής πίεσης και έντονες αρρυθμίες<sup>3,5</sup>. Η συστολική πίεση μπορεί να αυξηθεί ως και 70 mmHg, και ο καρδιακός ρυθμός πάνω από 70 bpm<sup>5</sup>. Οι επιδράσεις εμφανίζονται λίγα δευτερόλεπτα μετά από την έγχυση και διαρκούν λίγα λεπτά<sup>5,47</sup>. Υποστηρίζεται ότι η τοξικότητα των αγγειοσυσπαστικών μπορεί, έτσι, να αυξηθεί 200 φορές ή και περισσότερο σε ευαίσθητους ασθενείς<sup>4</sup>, και γι' αυτό θέλει ιδιαίτερη προσοχή, ώστε η ενδοαγγειακή έγχυση

να αποφεύγεται.

#### 6. Επινεφρίνη ή Νοραδρεναλίνη;

Η νοραδρεναλίνη ανήκει και αυτή στα συμπαθητικομημητικά φάρμακα και αποτελεί το κύριο εκκρινόμενο προϊόν των τελικών συμπαθητικών άκρων<sup>1,3,4,9,26</sup>. Ασκεί παρόμοιες, αλλά ασθενέστερες επιδράσεις στο κυκλοφορικό σύστημα απ'ότι η επινεφρίνη. Η ένταση των επιδράσεων της νοραδρεναλίνης υπολογίζεται περίπου στο μισό, έναντι εκείνης της επινεφρίνης. Δρα στους α και β υποδοχείς, κυρίως όμως στους α<sup>4</sup>. Συσπά όλα τα αγγεία και αυξάνει τη συστολική και διαστολική αρτηριακή πίεση. Έχει ασθενέστερη ενέργεια στη δύναμη συστολής του μυοκαρδίου, επηρεάζει ελάχιστα τον ΚΛΟΑ, ενώ μπορεί να επιφέρει βραδυκαρδία<sup>1,4,9,29</sup>. Οι αλλαγές στην αρτηριακή πίεση είναι, τις περισσότερες φορές, χωρίς σημασία σε νέους, ως προς την ηλικία ασθενείς. Αυτό φαίνεται ότι είναι οι αιτίες που ορισμένοι συγγραφείς την προτείνουν. Η κατάσταση, όμως, είναι διαφορετική σε ηλικιωμένους και υπερτασικούς ασθενείς με υψηλά επίπεδα νορεπινεφρίνης στο πλάσμα. Σε αυτές τις περιπτώσεις μια αύξηση στην αρτηριακή πίεση μπορεί να αποβεί επικίνδυνη<sup>40</sup>. Η μέγιστη επιτρεπόμενη συγκέντρωση νοραδρεναλίνης είναι 1:30.000 και η μέγιστη δόση 0,34 mg<sup>4,9,11</sup>. Σε καρδιακούς ασθενείς η συνολική δόση πρέπει να περιορίζεται σε 0,14 mg<sup>9,31</sup> ή ακόμα καλύτερα να αποφεύγεται. Μικρότερες συγκεντρώσεις νοραδρεναλίνης είναι πιο ασφαλείς, αλλά δεν εξασφαλίζουν ικανοποιητικά αποτελέσματα<sup>4,29,42,43</sup>. Η σύγκριση της χρήσης των δύο αγγειοσυσπαστικών έδειξε πως η χρήση αναισθητικών που περιείχαν νοραδρεναλίνη, φάνηκε ότι ακολουθείται από μια μεγαλύτερη αύξηση στην συστολική πίεση απ'ότι η χρήση διαλυμάτων που περιείχαν αδρεναλίνη. Αν και η νοραδρεναλίνη προκαλεί ισχυρότερες υπερτασικές αντιδράσεις, έχει ασθενέστερη αγγειοσυσπαστική επίδραση. Είναι αμφίβολο, αν τα αναισθητικά που περιέχουν νοραδρεναλίνη προσφέρουν κάποιο πλεονέκτημα έναντι εκείνων που περιέχουν αδρεναλίνη<sup>41</sup>.

#### Συμπεράσματα

Η κλινική εμπειρία έχει δείξει ότι δεν υπάρχει λόγος γιατί κάποιος δεν πρέπει να πάρει το πλεονέκτημα της σύνδεσης επινεφρίνης και τοπικού αναισθητικού, καθώς από τα συστατικά του τοπικού αναισθητικού διαλύματος, μόνο, η επινεφρίνη σε συγκέντρωση κατάλληλη για το είδος της επέμβασης που πρόκειται να πραγματοποιηθεί, εγγυάται την επαρκή αύξηση στο βάθος και την διάρκεια της αναισθησίας που θα αποφύγει το στρεσάρισμα του ασθενή. Όμως, εξαιτίας των συστηματικών της επιδράσεων, ο οδοντίατρος πρέπει να προβληματίζεται όσον αφορά τη συγκέντρωση και τη συνολική δόση επινεφρίνης που θα χορηγήσει, ειδικά σε ασθενείς με καρδιαγγειακά προβλήματα. Αν και

υπάρχουν αντιγνώμεις, φαίνεται πως μια φύσιγγα αναισθητικού με επινεφρίνη 1:100.000, δηλαδή περίπου 20 μg, μπορεί να χορηγηθεί άφοβα σε ασθενείς, με μέτριας έντασης, καρδιαγγειακά προβλήματα. Σε έντονα τέτοια προβλήματα η φελυπρεσσίνη μπορεί να αντικαταστήσει ασφαλώς την επινεφρίνη. Η αποφυγή χορήγησης υπερβολικής δόσης αγγειοσυσπαστικού, η δοκιμασία αναρρόφησης, η προσπάθεια για μείωση του stress του ασθενούς, θα πρέπει πάντα να εφιστά την προσοχή του οδοντίατρου. Το stress και η ανησυχία μπορούν να αυξήσουν την αρτηριακή πίεση. Η μείωση του stress που συνοδεύει την οδοντιατρική θεραπεία είναι μια άλλη σημαντική παράμετρος για τον οδοντίατρο, ειδικά, στην αντιμετώπιση ενός υπερτασικού ασθενή. Το πρώτο βήμα στη μείωση του άγχους του ασθενή είναι η δημιουργία μίας ειλικρινούς σχέσης συμπαράστασης του ασθενή από τον γιατρό του. Στους πολύ ανήσυχους ασθενείς μπορεί να δοθεί μια μικρή δόση διαζεπάμης (5 mg) την προηγούμενη νύκτα και μία ώρα πριν την οδοντιατρική θεραπεία, ενώ τα μεγάλης διάρκειας ραντεβού θα πρέπει να γίνουν μικρότερης διάρκειας στην αντιμετώπιση ασθενών με ειδικά νοσήματα.

#### Βιβλιογραφία

1. Jastak T, Yagiela J. Vasoconstrictors and local anesthesia: a review and rationale for use. JADA 1983; 107:623-30.
2. Perusse R, Goulet JP, Turcotte JY. Contraindications to vasoconstrictors in dentistry: Part I. Oral Surg Oral Med Oral Path 1992; 74:679-86.
3. Αποστολάκης ΙΜ. Στοιχεία της Φυσιολογίας του Ανθρώπου, Θεσσαλονίκη 1970 Τόμος Γ, σελ 140.
4. Ιακωβίδης ΔΠ, Τσίρλης ΑΘ. Τοπική Αναισθησία στην Οδοντιατρική. 1995.
5. Jastak JT, Yagiela T, Donaldson P. Local anesthesia of the oral cavity. 1995.
6. Lindorf HH. Investigation of the vascular effect of newer local anesthetics and vasoconstrictors. Oral Surg 1979; 48:292-7.
7. Hausmann E. Review of local anesthetics. JADA 1968; 68:814-9.
8. Canell H. Circulating levels of lignocaine after peri-oral injections Br Dent J 1975; 138:87.
9. Monheim LM. Local anesthesia and pain control in dental practice. St. Louis. CV Mosby, 1974.
10. Cawson RA, Curson I, Whittington DR. The hazards of dental local anesthesia. Br Dent J 1983; 154:153-8.
11. Report of American Dental Association. Management of dental problems in patients with cardiovascular disease. JADA 1964; 68:333.
12. Meechan JG, Robb ND, Seymour RA. Pain and anxiety control for the conscious dental patient. Oxford University Press 1998.
13. Meechan J. How to avoid local anesthetic toxicity. Br Dent J 1997; 184:334-5.
14. Handler LE, Albers DD. The effects of the vasoconstrictor epinefrine on the duration of pulpal anesthesia using

- the intraligamentary injection. *JADA* 1987; 114:807-9.
15. Keesling GR, Hinds EC. Optimal concentration of epinefrine in lidocaine solutions. *JADA* 1963; 66:337.
  16. Τσίρολης Α, Ιακωβίδης Δ, Παρίσης Ν, Νταμπαράκης Ν. In vitro ηλεκτροφυσιολογική μελέτη της δραστηριότητας τοπικού αναισθητικού διαλύματος με αδρεναλίνη. *ΟΔΟΝΤΟΣΤΟΜΑΤΟΛΟΓΙΚΗ ΠΡΟΟΔΟΣ* 1993; 47:113-8.
  17. Burche GE, De Pasquale NP. Hypertension and the dental patient. *JADA* 1966; 73:104.
  18. Knoll-Kohler E, Fortsch G. Pulpal anesthesia dependent on epinefrine dose in 2% lidocaine. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1992; 73:537-40.
  19. Buckley JA, Cianco GC, Mullen JA. Efficacy of epinefrine concentration in local anesthesia during periodontal surgery. *J Periodontology* 1984; 653.
  20. Cowan A. Further clinical evaluation of prilocaine (Citanest), with and without epinefrine. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*, 1968; 26:304-11.
  21. Chilton NW. Clinical evaluation of prilocaine hydrochloride 4% solution with and without adrenaline. *JADA* 1971; 83:149.
  22. Brown G, Ward NL. Prilocaine and lignocaine plus adrenaline. *Br Dent J* 1969; 126:557-62.
  23. Tolas GA, Pflug AE, Halter BJ. Arterial plasma epinefrine concentrations and hemodynamic responses after dental injection of local anesthetic with epinefrine. *JADA* 1982; 104:41-3.
  24. Cioffi AH, Chernow B, Raymond PG. The hemodynamic and plasma catecholamine responses in routine restorative dental care. *JADA* 1985; 111:66-70.
  25. Blinder D, Yifat M, Shemesh J, Taicher S. Electrocardiographic changes in cardiac patients having dental extractions under a local anesthetic containing a vasoconstrictor. *Oral Maxillofac Surg* 1998; 56:1399-1402.
  26. Oliver LP. Local anesthetic review. *Aust Dent J* 1974; 313.
  27. Piperno S, Kaim J. Epinefrine in local anesthesia-effects on blood pressure of normotensive patients. *NY State Dent J* 1981; 47:392-4.
  28. Malamed SF. *Handbook of medical emergencies in the dental office*, 2nd ed, St Louis, 1982, C.V. Mosby.
  29. Hasse LA, Heng KM, Garret RN. Blood pressure and electrocardiographic response to dental treatment with use of local anesthesia. *JADA* 1986; 113: 639-42.
  30. Glick M. New guidelines for prevention, detection, evaluation and treatment of high blood pressure. *JADA* 1998; 129:1588-94.
  31. Little JW. The impact on dentistry of recent advances in the management of hypertension. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 2000; 90:591-9.
  32. Malamed FS. Electrocardiographic changes in cardiac patients having dental extractions under local anesthetic containing a vasoconstrictor. *J Oral and Maxillofac Surg* 1998; 56:1402-3.
  33. Argentiery R. Dental care for the hypertensive patient. *NYS Dental J* 1978; 55-57.
  34. Niwa H, Satoh Y, Matsuura H. Cardiovascular responses to epinephrine-containing local anesthetics for dental use: a comparison of hemodynamic responses to infiltration anesthesia and ergometer-stress testing. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 2000; 90:171-81.
  35. Niwa H, Sugimura M, Satoh Y, Tanimoto A. Cardiovascular response to epinefrine containing local anesthesia in patients with cardiovascular disease. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 2001; 92:610-6.
  36. Hirota Y, Sugiyama K, Shigeharu J, Yshitaka K. An echocardiographic study of patients with cardiovascular disease during dental treatment using local anesthesia. *Oral Maxillofac Surg* 1986; 116-21.
  37. Knoll-kohler E, Brandt K, Becker J. Cardiohemodynamic and serum catecholamine responses after dental injection of local anesthetic with epinephrine 1991; 17: 957-62.
  38. Little JW, Falace DA, Miller CS, Rhodus NL. *Hypertension in Dental management of the medically compromised patient*. 5th ed. St Louis: Mosby: 1997, p 186-9.
  39. Kaneko Y. Management of cardiovascular patients in the dental office. *J Jap Dent Sci Assoc* 1990; 9:3-18.
  40. Meyer FU. Haemodynamic changes under emotional stress following a minor surgical procedure under local anaesthesia. *Int J Oral Maxillofac Surg* 1987; 16: 688-94.
  41. Okada Y, Suzuki H. Fatal subarachnoid haemorrhage associated with dental local anaesthesia. *Aust Dent J* 1989; 34:323-5.
  42. Boakes AJ, Laurence DR, Lovel KW, O'Neil R, Verrill PJ. Adverse reactions to local anesthetic/vasoconstrictor preparations. *Br Dent J* 1972; 133:137.
  43. Kaufmann E, Solomon V, Rozen L, Peltz R. Pulpal anesthesia efficacy of four lidocaine solutions injected with an intraligamentary syringe. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1994; 78:17-21.