

Jeste li znali da lokalni anestetici nisu samo anestetici?

SVESTRANOST LOKALNIH ANESTETIKA

Pišu: Nina Lukić¹, Filipa Lukačević¹, doc. dr. sc. Ivana Šutej²
*Uz dopuštenje autora, članak prenesen iz lista studenata
 Stomatološkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, Sonda.*

[1] studentice šeste godine

[2] Zavod za farmakologiju, Stomatološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu

Lokalni anestetici (LA) sredstva su koja reverzibilno i privremeno blokiraju prijenos podražaja u perifernim živcima na mjestu primjene. Lokalna anestezija vrlo je značajna za stomatološku praksu jer se u njoj mogu izvesti gotovo svi zahvati u usnoj šupljini. Manje je opasna od opće anestezije, ne iziskuje opremljenost ambulante aparaturom, lijekovima i kadrovima potrebnim za opću anesteziju, a pacijent se nakon završenog zahvata ne mora zadržavati.

Svojstva lokalnih anestetika

Molekule LA sastoje se od aromatskoga prstena vezanog esterskom ili amidnom vezom za alifatski lanac. Upravo prema tome LA dijelimo na esterske (kokain, prokain, tetrakain) i amidne (lidokain, mepivakain, bu-pivakain). Zbog različite kemijske veze svojstva ovih dviju skupina LA također se razlikuju. Dok se amidni razgrađuju u jetri, esterski se razgrađuju u plazmi pomoću enzima pseudokolinesteraze. Metaboliti amidnih lokalnih anestetika su neaktivni i kao takvi gotovo nikada ne izazivaju alergijske reakcije, dok je glavni metabolit esterskih lokalnih anestetika paraaminobenzojeva kiselina koja može biti uzrok alergijske reakcije na esterske lokalne anestetike. Mjesto djelovanja LA je membrana živčanog vlakna, gdje lokalni anestetici interferiraju s procesima koji dovode do nastajanja i propagacije akcijskog potencijala. Nakon aplikacije u tkivo, vodena otopina soli lokalnog anestetika disocira. Koliki će dio disocirati, ovisi o konstanti disocijacije lijeka (pK) i pH tkiva. Ekstracelularna tekućina u koju se LA primjeni ima pH oko 7.4 i tu LA disocira 80-95%. Kako kroz membranu živca može difundirati samo nedisocirani dio LA, u živčano vlakno ulazi samo 5-20% anestetika koji je ostao nedisociran. No, intracelularni pH je još niži (7.2.) pa nedisocirani LA nakon ulaska u živčano vlakno disocira. Kationi koji se time oslobađaju vežu se za receptore u sklopu ionskih kanalića za natrij. Ionski kanalići za natrij, koji su odgovorni za depolarizaciju, zatvaraju se. Budući da se depolarizacija više ne zbiva, prekida se širenje akcijskog potencijala. No, istraživanjima djelovanja lokalnih anestetika otkriveni su mnogi drugi poželjni pa čak i pomalo neočekivani učinci. Svrha je ovoga članka opisati zasad istražena djelovanja lokalnih anestetika.

Antiinflamatorno djelovanje

Upalni odgovor iznimno je bitan za strukturnu i funkcionalnu zaštitu, ali i obnovu oštećenoga tkiva. No ipak je i dvosjekli mač. Pretjerano stvaranje proinflammatoryh signala te snažan upalni odgovor koji više uništava nego štiti, presudni su u razvoju brojnih perioperativnih stanja kao što su postoperativna bol, sindrom sistemnog upalnog odgovora, akutni respiratorni distresni sindrom (ARDS), multiorgansko otkazivanje. Istraživanja na životinjama pokazuju kako primjena lokalnog anestetika utječe na razne stupnjeve upalne reakcije (1,2). LA blokira otpuštanje upalnih medijatora, poput leukotriena LTB₄, kojeg otpuštaju

polimorfonuklearne stanice (PMN) i monociti. Zbog toga što LTB₄ i prostaglandin E₂ induciraju nastanak edema pri upali, djelovanjem LA na njihovo otpuštanje posljedično dolazi do izostanka nastajanja edema. Također, LA suprimira i djelovanje citokina, npr. interleukina-1 α koji potiče fagocitozu, kemotaksiju i degranulaciju polimorfonukleara, kao i histamina - glavnog upalnog medijatora. Direktna djelovanja LA na PMN i makrofage su inhibicija dostave PMN na mjesto upale, supresija adhezije PMN na endotel, smanjena sposobnost prianjanja PMN-a na endotel (3). Postavlja se pitanje hoće li ta supresija upalnih odgovora imati i neželjenih posljedica? Primjerice u obliku smanjenja sposobnosti organizma da kontrolira bakterijsku proliferaciju? Istraživanja pokazuju da to neće biti slučaj. Razlog tome je što polimorfonuklearne stanice (PMN) nakon djelovanja LA još uvijek imaju dovoljnu sposobnost kontrole bakterijske infekcije (12,13,14).

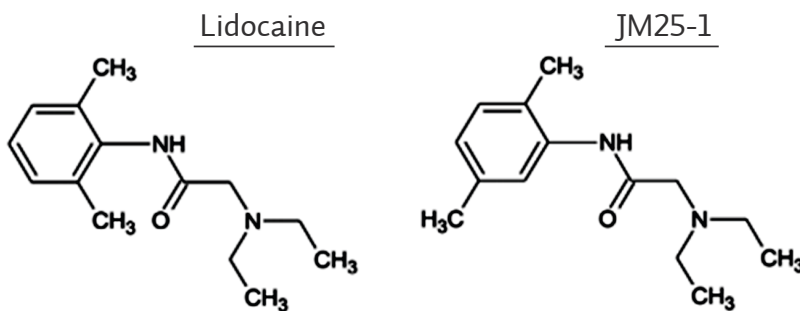
Protugljivično djelovanje

Johnson i suradnici u svojem istraživanju dolaze do zaključka da lokalni anestetici posjeduju antimikrobna svojstva djelujući tako na široki spektar humanih patogena (4) (Tablica 1.). Mnogi lokalni anestetici, pri koncentracijama koje se inače koriste u kliničkoj praksi (npr. bupivakain 0.125%-0.075%; lidokain 1%-3%), pod određenim uvjetima, inhibiraju rast brojnih bakterija i gljivica. Veće koncentracije, duža ekspozicija i viša temperatura proporcionalno povećavaju inhibiciju rasta mikroba. Rosenberg i sur. izvještavaju o istraživanju u kojem dokazuju da bupivakain (konc. veća od 0.25%) također inhibira rast *Escherichia coli*, *S. aureus*, *S. epidermidis*, *S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *Enterococcus faecalis*, *Bacillus cereus* te *Candida albicans* (5). Sakuragi i

suradnici dokazuju kako je od najučestalijih lokalnih anestetika (lidokain, mepivakain, bupivakain) bupivakain pri koncentraciji 0.5% i vremenu od 24h za 99% inhibirao rast MRSA kolonija [6]. Nešto manji broj radova ističe kako je mehanizam antimikrobnog djelovanja lokalnih anestetika prekidanje kontinuiteta stanične membrane mikroba tako dovodeći do gubitka celularnih komponenti s lizom stanice kao krajnjim rezultatom [15]. Ovakva saznanja i rezultati istraživanja nameću mogućnost uporabe LA kao dopune tradicionalnoj farmakološkoj antimikrobnoj terapiji.

Bronhodilatatorno djelovanje

Bronhospazam je često životno ugrožavajuće stanje u tijeku opće anestezije koje može biti potaknuto farmakološkim i mehaničkim faktorima, pogotovo u patološkim stanjima gdje postoji upala duž dišnog puta i/ili hiperreaktivnost. Lidokain blokira natrijeve kanale koji su odgovorni za ulaz natrija u stanicu, kao neuron i glatko mišićje. Unesen intravenski ili putem aerosola lidokain je korišten kako bi spriječio bronhospazam u ovim situacijama. No kod pacijenata koji boluju od bolesti poput astme, aerosol lidokaina pokazao je tendenciju uzrokovanja iritacije dišnog puta i inicijalne bronhokonstrikcije, indicirajući kako je pri njegovoj upotrebi potreban veliki oprez. Izazov znanstvenicima je pronaći ravnotežu terapijskog učinka i korisnog djelovanja naspram neželjenih reakcija u preinakama već znanih lijekova i pronalasku novih sličnih spojeva. JM25-1 novi je fluoridirani lidokainski analog koji ima slabiju aktivnost lokalnog anestetika, odnosno slabije inhibira natrijeve kanale. Djeluje mehanizmom suprimiranja funkcije Th2 citokina i T-stanica. U usporedbi s lidokainom, JM25-1 je bio učinkovitiji u suzbijanju kontrakcije glatkog mišićja bronha, hiperaktivnosti dišnog puta, upale pluća i peribronhalne fibroze [7] (Slika 1.). Loren i suradnici u svojem istraživanju ispituju učinkovitost inhaliranog lidokaina (umjesto korištenja inhalirajućih glukokortikoida) kao pomoć pri liječenju blage do srednje astme. Jačina astme je gradirana u četiri stupnja ovisno o frekvenciji pojavljivanja dnevnih i noćnih astmatičnih napadaja i simptoma, kao i postotku kapaciteta plućne funkcije. Pokazatelji jačine astme su kod pacijenata tretiranih lidokainom ipak bili manji: pacijenti su manje vremena proveli budni noću, simptomi astme su bili manji, upotreba bronhodilatatora je bila manja, a i broj eozinofila u krvi je bio manji. I kod ispitivane i kod kontrolne skupine namjerno je bila smanjena upotreba inhalirajućih glukokortikoida. Kontrolna (placebo) skupina je pokazala povećanje u izraženosti simptoma, povećano posezanje za bronhodilatatorima i broju eozinofila. Upotreba lidokaina i njegovih analoga ima pozitivan efekt i sigurna je alternativna terapija kod pacijenata koji boluju od blage do umjerene astme. Daljnja istraživanja i pronalasci novih analoga lidokaina trebala bi



Slika 1. Molekularna struktura lidokaina i JM25-1. Preuzeto i prilagođeno iz [7].

u budućnosti unaprijediti terapiju astme i smanjiti korištenje inhalirajućih kortikosteroida. Time će se ustanoviti i kolika bi korist pacijenta bila pri kombiniranom korištenju preparata lidokaina i glukokortikoida [8].

Anestetik kao antiaritmik

S obzirom na mehanizam djelovanja LA i njegov utjecaj na provodljivost živčanog impulsa, ne čudi nas njegova prvotna uloga kao antiaritmika. Lidokain pripada prvoj skupini antiaritmika tj. blokator je natrijskih kanala koji uz to i skraćuje vrijeme trajanja akcijskoga potencijala. Indiciran je u slučaju ventrikularnih tahiaritmija koje su posljedica ishemijske miokarda [16]. Prvi je lijek izbora kod hemodinamski stabilne ventrikularne tahikardije. Brojna istraživanja uspoređuju učinkovitost lidokaina s amiodaronom, koji se svrstava u treću skupinu antiaritmika. Sanfillippo i suradnici navode kako lidokain i amiodaron podjednako poboljšavaju preživljavanje kod bolnički liječenih pacijenata u usporedbi s placebo, ali da niti jedan od njih ne rezultira dugoročno boljom prognozom [17]. Neke pak studije potvrđuju kako je amiodaron efikasniji u terapiji ventrikularne tahikardije koja ne reagira na terapiju elektrošokom [18].

Antikancerogeno djelovanje

Povezanost boli, imunosupresije i metastaza tumorskih stanica dugo su zanimljivi znanstvenicima različitih biomedicinskih područja. Bol je izravno povezana s kliničkim tijekom zloćudne bolesti dok je najefikasnije rješavanje boli putem anestetika. Stoga se samo od sebe nameće pitanje može li anestetik utjecati na neki način na tumorske stanice direktno ili indirektno. Klinička istraživanja vrše se diljem svijeta u potrazi za izravnim utjecajem lokalnog anestetika na stanice različitih tumora. Do sada su istražitelji pronašli i povezali utjecaj lokalnog anestetika na stanice tumora tireoidne žlijezde, karcinoma pluća, karcinoma debelog crijeva, neuroblastoma, leukemije, limfoma, melanoma, fibrosarkoma i osteosarkoma. Neka su od tih istraživanja rađena *in vitro*, a neka *in vivo*. Rezultate možemo sabrati u par učinaka i zaključaka. Lokalni anestetici primijenjeni izravno na tumorske stanice imaju citotoksičan učinak, antimetastatski/antiproliferativni, antimetabolički i epigenetski [19]. Citotoksičnost karcinomskih stanica tema je brojnih istraživanja. Kang i suradnici zaključili su da LA djeluju citotoksično na stanice melanoma kod ljudi. Njihovo je djelovanje u ovisnosti o koncentraciji i vremenu primjene, čime izravno utječu na mehanizme apoptoze kancerogenih stanica, koja je posredovana sustavom kaspaza (kaspaza 3 i 8) [20]. Isto tako, Chang i suradnici, proučavajući utjecaj visokih koncentracija lidokaina i bupivakaina, zaključuju kako isti induciraju apoptozu u stanicama karcinoma štitnjače kod ljudi te pritom važnu ulogu imaju putevi mitogen-aktivirane protein kinaze (MAPK), kinaze koja je važna za mitozu stanica [21]. O važnosti MAPK puteva i putovima apoptoze kao mehanizma antikancerogenoga djelovanja amidnih anestetika

Tablica 1. Inhibitorne vrijednosti lokalnih anestetika na određene bakterije. Preuzeto i prilagođeno iz [4].

	<i>C. albicans</i>	<i>E. coli</i>	<i>E. fecalis</i>	<i>H. influenzae</i>	<i>MRSA</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>S. aureus</i>	<i>S. epidermidis</i>	<i>S. pneumoniae</i>
Bupivacaine	+	+	+		+	+	+	+	+
Lidocaine	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Lignocaine		+		+		+	+	+	+
Cocaine				+		+	+		+
Tetracaine						+	+		
Levobupivacaine			+				+	+	
Mepivacaine					+				
Prilocaine		+							
Proparacaine						+	+		

(lidokaina i ropivakaina) na karcinom malih stanica pluća potvrđuje istraživanje Wang i suradnika [22]. *In vitro* i *in vivo* istraživanja na pokusnim životinjama pokazala su smanjenje metastatskog potencijala stanica osteosarkoma i karcinoma pluća, prilikom primjene LA direktno u inokulirane stanice karcinoma. Mehanizam smanjenog metastatskog gibanja u tim ispitivanjima se objašnjava slabljenjem formiranja mikro-trepetljika i smanjenom pokretnosti kinezina. Antimetabolički učinak LA na stanice karcinoma odnosi se na nedovoljno stvaranje ATP-a te redukciju signalnih molekula uključenih u glikolizu što posljedično rezultira opet smanjenim količinama ATP-a [19]. Tim načinom LA izravno utječu na bioenergetske puteve stanica tumora. Konačno, njihov utjecaj na ekspresiju gena koji se, govoreći o lidokainu, očituje demetilacijom DNA, ima indirektno za posljedicu antiproliferativno djelovanje. Tim učinkom LA doprinosi smanjenju brzine razvoja zloćudne bolesti. Spominju se u različitim istraživanjima četiri

indirektna učinka lokalnih anestetika koji, u interakcijama sa sustavom stanične imunosti, djeluju na razvoj karcinoma. Njihovom uporabom dolazi do blokada neuroendokrinološkoga i metaboličkoga odgovora, smanjenja upalnoga odgovora i potrebe za inhalacijskom anestezijom i opioidima, smanjenja boli uzrokovane bilo operacijom ili samim rastom karcinoma. Navedeni učinci povezuju se s manjom incidencijom recidiva bolesti [19].

Zaključak

Lokalni anestetici, iako prihvaćeni kao najbolji prijatelji stomatologa, ipak nisu samo sredstvo za postizanje anestezije. Imaju širok spektar djelovanja i moguće ih je upotrijebiti u različite terapijske svrhe. Međutim, nužno je provesti daljnja istraživanja kako bi se utvrdili točni mehanizmi pojedinih djelovanja, a i korist pacijenta od istih.

LITERATURA:

- Nishina K, Mikawa K, Takao Y, Shiga M, Naekawa N, Obara H: Intravenous lidocaine attenuates acute lung injury induced by hydro-chloric acid aspiration in rabbits. *ANESTHESIOLOGY* 1998; 88:1300-9
- Schmidt W, Schmidt H, Bauer H, Gebhard MM, Martin E: Influence of lidocaine on endotoxin-induced leukocyte-endothelial cell adhesion and macromolecular leakage in vivo. *ANESTHESIOLOGY* 1997;87:617-24
- Markus W, Hollmann, M.D.* and Marcel E. Durieux, M.D., Ph.D.†: Local Anesthetics and the Inflammatory Response. A New Therapeutic Indication?. *ANESTHESIOLOGY* 2000; 93:858-75
- Johnson S, Saint John B, Dine A: Local Anesthetics as Antimicrobial Agents: A Review. *SURGICAL INFECTIONS*. Vol. 9, Nbr. 2, 2008, Inc. DOI: 10.1089/sur.2007.036
- Rosenberg PH, Renkonen OV. Antimicrobial activity of bupivacaine and morphine. *Anesthesiology* 1985;62:178-179
- Sakuragi T, Ishino H, Dan K. Bactericidal activity of clinically used local anesthetics on *Staphylococcus aureus*. *Reg Anesth* 1996;21:239-242.
- Magda F. Serra, JM25-1, a Lidocaine Analog Combining Airway Relaxant and Antiinflammatory Properties. *Anesthesiology* 2016; 124:109-20
- Loren W. Hunt, Treatment of asthma with nebulized lidocaine: randomized, placebo-controlled study. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:853-9.
- Miše I. Oralna kirurgija. Medicinska naklada. Zagreb; 1991.
- Gabrić D. i suradnici. Lokalna anestezija u dentalnoj medicini. Medicinska naklada. Zagreb; 2015.
- Malamed S. Handbook of Local Anesthesia. Mosby. St. Louis; 2004.
- Peck SL, Johnston RB Jr, Horwitz LD: Reduced neutrophil superoxide anion release after prolonged infusions of lidocaine. *J Pharmacol Exp Ther* 1985; 235:418-22
- Groudine SB, Fisher HAG, Kaufman RP, Patel MJ, Wilkins LJ, Mehta SA, Lumb PD. Intravenous lidocaine speeds the return of bowel function, decreases post-operative pain, and shortens hospital stay patients undergoing radical retropubic prostatectomy. *Anesth Analg* 1998; 86:235-9
- Drage M. Caution in the use of lidocaine infusion in the surgical patient. *Anesth Analg* 1998; 87:1213
- Leung YW, Rawal BD. Mechanism of action of tetracaine hydrochloride against *Pseudomonas aeruginosa*. *J Infect Dis* 1977;136:679-683.
- Freitas Muri E. M. , de Mello Sposito M. M. , L Metsavaht L. Potentially desirable secondary effects of local anesthetics. *ACTA FISIATR*. 2010; 17(1): 28 - 33
- Sanfilippo Fetal. Amiodarone or lidocaine for cardiac arrest: A systematic review and meta-analysis. *Resuscitation*;107:31-7.
- Somberg J.C. et al. Intravenous Lidocaine Versus Intravenous Amiodarone (in a New Aqueous Formulation) for Incessant Ventricular Tachycardia. *Am J Cardiol* 2002;90:853-859
- Xuan W, Hankin J, Zhao H, Yao S, Ma D. The potential benefits of the use of regional anesthesia in cancer patients. *Int. J. Cancer* 2014; 00, 00-00
- Kang D-K, et al. Cytotoxic effects of local anesthesia through lidocaine/ropivacaine on human melanoma cell lines. *Rev Bras Anesthesiol*. 2016. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bjane.2015.04.002>
- Chang Y-C, Hsu Y-C, Liu C-L, Huang S-Y, Hu M-C, et al. (2014) Local Anesthetics Induce Apoptosis in Human Thyroid Cancer Cell through the Mitogen Activated Protein Kinase Pathway. *PLoS ONE* 9(2): e89563. doi:10.1371/journal.pone.0089563
- Wang -V, Wang Ye-Li, Jiang L, Tian S-M, Zhong T-D, Fang X-M. Amide-linked local anesthetics induce apoptosis in human non small cell lung cancer. *J Thorac Dis* 2016;8(10):2748-2757
- Linčir I. Farmakologija za stomatologe. Zagreb: Medicinska naklada; 2011.
- Petrač D. i sur. Interna medicina. Zagreb: Medicinska naklada, 2009.
- InterActive Health [Internet]. InterActive Health; c2017 [cited 2017 March 26]. Inflammation; [about 2 screens]. Available from: <http://iahealth.net/inflammation/>