

NEPOŽELJNA DJELOVANJA LIJEKOVA KOJI SE KORISTE U STOMATOLOŠKOJ PRAKSI (I)

Ileana Linčir

Katedra za farmakologiju, Stomatološki fakultet,
Sveučilište u Zagrebu

Primljeno 19. 11. 1986.

Sažetak

Svaki lijek uz svoje poželjno terapijsko djelovanje može razviti i nepoželjno štetno djelovanje. Nepoželjna djelovanja lijeka mogu biti različita, od blagih koja nazivamo popratnim pojavama, do onih koja mogu ugroziti i život pacijenta.

Nepoželjna djelovanja lijekova možemo podijeliti na a) toksična (lokalna ili sistemna) koja su u stomatološkoj praksi najčešća na antiseptike i lokalne anestetike, b) alergijske reakcije, koje se mogu javiti na svaki lijek i ne ovise o primijenjenoj dozi, c) idiosinkraziju, genetski determiniranu abnormalnu reakciju na lijek i d) interferenciju s obrambenim snagama organizma.

Ključne riječi: lijekovi, toksična djelovanja, alergija

Svaki lijek uz svoj povoljni terapijski učinak može razviti i nepoželjna djelovanja ili nuspojave. Mogu se manifestirati na različitim dijelovima tijela i različitim organima. Ta djelovanja mogu biti bezopasna i tad ih se obično naziva popratnim pojavama. Ponekad su one veoma opasne i mogu ugroziti život pacijenata. Neka se javljaju čim organizam dođe u kontakt s lijekom, a neka nakon duljeg uzimanja lijeka. Nuspojave mogu biti i samo jače izraženi očekivani terapijski učinak (hemoragije pri korištenju antikoagulansa), koji se može izbjeći smanjenjem doze. Neki nepoželjni učinci lijekova su neizbježan dio farmakološkog djelovanja terapijskih doza (npr. somnolencija pri korištenju fenobarbitona u liječenju epilepsije).

Učestalost nepoželjnih djelovanja lijekova jako varira, jer na njih može utjecati niz faktora; od onih koji su vezani za ličnost pacijenta (dob, spol, genetske karakteristike, prisustnost drugih bolesti), do onih na koje utječe sam lijek (njegova svojstva, izbor, upotreba, interakcije) (1). Stomatolog bi trebao o svakom nepoželjnom djelovanju lijeka kojeg je primjenio informirati centar za lijekove SRH (2).

Popratna djelovanja lijekova se mogu podijeliti na: toksične reakcije, idiosinkraziju i interferenciju s obrambenim snagama organizma (3).

TOKSIČNE REAKCIJE

Toksične reakcije lijekova mogu biti lokalne ili sistemne. Lokalne toksične reakcije se u stomatološkoj praksi najčešće javljaju pri korištenju antiseptika i ostalih lijekova koji se stavljaju u zub. Ako antiseptik u koncentraciji namijenjenoj koronarnoj, endodontskoj ili intraradikalnoj primjeni dođe u kontakt sa sluznicom usne šupljine, on će iritirati ili dovesti do boli i nekroze. Antiseptici namijenjeni sluznici usne šupljine mogu pri dugotrajnoj primjeni izazvati krvarenja gingive (klorhexidin, kloramin) ili obojiti zube (4). Sistemne toksične reakcije lijekova koje koristi stomatolog su najčešće na lokalne anestetike (5).

Kod lokalnih anestetika toksične reakcije čine više od 90% reakcija na lokalne anestetike (6), a javljaju se kao posljedica intravaskularne primjene lokalnog anestetika (7). Nikada nije naodmet ponoviti potrebu aspiracije u injekcijsku štrcaljku kod svake injekcije lokalnog anestetika, izbjegavati primjene u upaljeno područje i upozoravanje pacijenta da ispljune ostatak otopine iz ustiju.

Toksične reakcije kod primjene lokalnih anestetika mogu se manifestirati na srcu i CNS-u.

Utjecaj lokalnog anestetika na srce

Budući da lokalni anestetik djeluje na provodni sistem srca jednako kao i na živce dolazi do redukcije brzine provođenja impulsa, blokade provodnog sistema i do totalnog A-V bloka. Posljedica je da zataji cirkulacija. Disanje može biti održano izvjesno vrijeme. Zbog hipodoksije pacijent je cianotičan, a koža i sluznice sivo blijedi. Anoksija CNS-a može dovesti do konvulzija, sličnih onima kod ekscitacije CNS-a. Na temelju srčane akcije (puls na a. carotis) postavlja se diferencijalna dijagnoza.

Terapiju adrenalinom treba provesti u roku od 4 minute, da ne dođe do ireparabilnih promjena CNS-a.

Doza: 0,3—0,5 ml 1‰ vodene otopine adrenalina intramuskularno, u teškim slučajevima intravenski.

Utjecaj lokalnog anestetika na CNS

Kod nekih pacijenata i male količine resorbiranog lokalnog anestetika mogu izazvati reakciju CNS-a, koju možemo podijeliti u dvije faze:

- faza stimulacije (nemir, anoksija, konvulzije)
- faza depresije (suženje ili gubitak svijesti, pad tlaka, bradikarija ili kompenzatorna tahikardija, disanje usporeno i plitko)

Često je faza stimulacije vrlo kratka, a dominira faza depresije. Ako stadij stimulacije traje dulje, uz konvulzije, treba primijeniti diazepam (Apaurin) i v. Doza: 10 — 50 mg intravenski

Kad prevlada faza depresije terapiju treba primijeniti veoma brzo, da se izbjegnu posljedice hipoksije CNS-a. Ona se sastoji u primjeni kisika i kontroli respiracije.

ALERGIJSKE REAKCIJE

Alergijske reakcije se mogu javiti kod gotovo svakog lijeka. U stomatološkoj ordinaciji alergija se može javiti na lokalne anestetike, antiseptike kojima se tretira sluznica ili se stavljaju u zub, spojeve fluora, koji se koriste u prevenciji karijesa, antibiotike, materijale za ispun zuba i za izradu protetskih nadomjestaka. Alergijske reakcije ne ovise o dozi i ne može ih se predvidjeti. Katkada mogu biti vrlo burne i ugroziti život pacijenta.

Da bi se razvila alergijska reakcija, lijek treba biti metaboliziran u reaktivni metabolit haptenu, koji se veže za tvar velike molekularne težine u organizmu, kao što su proteini i tako formira antigen, koji potiče sintezu specifičnih antitijela.

Pri slijedećem kontaktu organizma s istim ili kemijski sličnim lijekom, dolazi do reakcije antigen-antitijelo koja pokreće niz biokemijskih procesa, pri kojima se oslobađaju mediatori alergije: histamin, SRS (sporo reagirajuće supstance alergija), serotonin i bradikinin.

Prema mehanizmu imunološkog odgovora, brzini javljanja i simptomima alergijske reakcije možemo podijeliti u četiri skupine (8):

Tip I — anafilaktički. Izaziva vasodilataciju, edem i upalu već nakon nekoliko minuta do unutar 1 do 2 sata. Simptomi mogu biti gastrointestinalni, kožni, respiratorni ili vaskularni.

Tip II — citolitički ili autoimuni. Ciljni organ je hemopoetski sustav. Simptomi mogu biti: hemolitička anemija (penicilin), trombocitopenična purpura (kinidin), granulocitopenija (sulfonamid), te lupus eritematodes (hidralazin ili prokainamid).

Tip III — Arthrusov oblik. Nastaje kao posljedica deponiranja kompleksa antigen — antitijelo s fiksiranim komplementom u endotelu krvnih žila. Javlja se u obliku serumske bolesti, glomerulonefritisa ili vaskulitisa. Mogu ga izazvati penicilini, sulfonamidi, jodidi, antikonvulzivi i dr.

Tip IV — kasna reakcija. Nastaje vezivanjem senzibiliziranih T limfocita i makrofaga s antigenom, što uzrokuje upalu, (npr. kontaktni dermatitis).

Za stomatologa je najvažnije da zna prepoznati ranu reakciju tipa I, koja može biti i veoma opasna. Ostale reakcije razvijaju se mnogo sporije, ostavljaju vremena za liječenje i nisu područje terapijskog djelovanja. Važno je evidentirati u anamnezi njihovo eventualno ranije pojavljivanje.

Rana reakcija se može razviti unutar nekoliko sekundi do nekoliko minuta od primjene lijeka i može zahvatiti pojedine organske sustave ili više njih u kombinaciji. Najčešće se manifestira na koži (eritem, generalizira-

na urtikarija) i respiratornim organima (rinitis, bronhospazam i/ili angioedem grkljana) uz hipotenziju sve do šoka uslijed vaskularnog kolapsa. Težina kliničke slike je vrlo varijabilna, od posve blage do smrtonosne.

Brza primjena adekvatnih lijekova osnovni je preduvjet uspješnog liječenja takove reakcije. Terapiju treba primijeniti i to odmah. Dovoljan razlog za terapijsku intervenciju je i sama sumnja na anafilaktičku reakciju, jer je manja greška intervenirati u slučaju gdje nema anafilaksije, nego ne primijeniti ili odugovlačiti s terapijom kod prave reakcije. Zbog toga je neophodno da stomatolog ima uvijek pri ruci »antišok komplet« s potrebnim lijekovima da bi izbjegao paniku, improvizaciju i gubitak vremena.

Terapija anafilaktične reakcije:

Najvažniji i najefikasniji lijek je **adrenalin**. Treba ga primijeniti odmah, bez obzira na težinu kliničke slike (i kod blagih reakcija kao što su svrbež kože, rinitis, urtikarija). Adrenalin djeluje na α i β adrenergične receptore i suzbija edem, bronhokonstrikciju i izaziva vazokonstrikciju. To ima za posljedicu porast krvnog tlaka i bolju oksigenaciju mozga.

Doze: bez obzira na težinu kliničke slike 0,3—0,5 ml vodene otopine 1:1000 adrenalina intramuskularno. U izrazito teškim slučajevima, bez obzira na dob pacijenta 0,2—0,5 ml intravenski.

Budući da se adrenalin brzo razgrađuje u tijelu treba, ovisno o razvoju kliničke slike, ponavljati dozu svakih 15—20 minuta.

Ukoliko se adrenalinom ne uspije suzbiti bronhospazam, treba primijeniti **aminofilin**, snažan bronhodilatator (djeluje inhibicijom fosfodiesteraze, enzima koji razgrađuje cAMP). Ukoliko nema bronhospazma, aminofilin je kontraindiciran, zbog mogućeg pogoršanja hipotenzije.

Doze: 5—6 mg/kg tjelesne težine intravenski.

Ako terapijski efekat izostane, nakon 30 minuta treba primijeniti još 3 mg/kg.

Nakon adrenalina treba primijeniti **antihistaminike** intravenski. Djeluju kompetitivnom inhibicijom H_1 histaminskih receptora.

Na našem tržištu postoji nekoliko preparata za intravensku primjenu među kojima nema značajnijih farmakodinamskih razlika, te izbor ovisi o dostupnosti pojedinih preparata.

Doze: difenhidramin + Ca-brobionat (Dimidril-Calcium) 10—30 mg iv
kloropiramin (Synopen) 20 mg iv
prometazin (Phenergan) 50 mg im

Unatoč raširenom mišljenju da su **kortikosteroidi** prvi lijek koji treba primijeniti pri anafilaktičnim reakcijama oni imaju malu terapijsku vrijednost. Djelovanje im nastupa s latencijom od 1 do 2 sata, što je kod urgentnih stanja odviše dugo.

Primjena kortikosteroida umjesto adrenalina znači vitium artis.

Kortikosteroidi mogu biti korisni u liječenju protrahiranog šoka i bronhokonstrikcije rezistentne na aminofilin.

Doze: prednizolon-Na-tetrahydroftalat (Ultracorten H) 10—25 mg iv ili im
Sastav kompleta za hitnu intervenciju kod anafilaktične reakcije

- Adrenalin: Adrenalin HCL 1% »Jugoremedija« inj. 1 mg/ml 50 amp.
Adrenalin hydrochloridum 1% »Alkaloid« inj. 1 mg/ml x 10 amp.
- Aminofilin: Aminoxylinum »Lek« inj. iv. 250 mg/10 ml x 50 amp.
- Antihistaminici: Dimidril-Calcium »Pliva« inj. iv 10 ml x 10 amp.
Synopen »Pliva« inj. iv 20 mg/2 ml x 5 amp.
Phenergan »Galenika« inj. im 50 mg/ml 25 amp.
- Kortikosteroidi: Ultracorten H »Pliva« inj. im, iv 25 mg/2 ml x 10 lioamp.
- Esmarkov povež
- Plastične štrcaljke (2 ml, 10 ml, 20 ml)
- Igle za intravensku i intramuskularnu primjenu
- Endotrahealni tubus i pribor za endotrahealnu intubaciju
- Balon za umjetnu ventilaciju pluća

IDIOSINKRAZIJA

Reakcije idiosinkrazije su nepoželjna djelovanja lijekova koja se ne mogu objasniti poznatim farmakološkim i biokemijskim mehanizmima (9). Napr. barbiturati mogu izazvati ekscitaciju kod nekih starijih osoba. U reakcije idiosinkrazije mogu biti uključeni mehanizmi alergije s oslobađanjem kemijskih medijatora alergije iako nema reakcije antigen-antitijelo. Takove reakcije nazivamo anafilaktoidnim.

Idiosinkrazija može biti genetski determinirana manjkom enzima napr. glukoza-6-fosfat dihidrogenaze kod crnaca, što dovodi do hemolize pri terapiji antimalaricima, sulfonamidima, nitrofuranima, fenacetinom, acetilsalicilnom kiselinom, askorbinskom kiselinom, probenecidom.

INTERAKCIJA S OBRAMBENIM SNAGAMA ORGANIZMA

Nepoželjne reakcije mogu biti i posljedica djelovanja lijeka na obrambene snage organizma. Tako terapija antibioticima može reducirati saprofitnu floru u probavnom traktu i uzrokovati bujanje nefizioloških (patogenih) bakterija i gljivica. U usnoj šupljini česte su infekcije *Candidom albicans* kao posljedica terapije antibioticima.

Dugotrajna sistemna terapija kortikosteroidima može rezultirati smanjenom otpornošću na infekcije.

ZAKLJUČAK

Uvijek treba imati na umu činjenicu da je svaki lijek potencijalno štetan. Lijek uz svoj povoljan terapijski učinak može razviti i nepoželjna djelovanja, koja mogu biti bezopasna, ali i veoma opasna i ugroziti život pacijenta.

Na lijekove koje koristi stomatolog u svojoj praksi mogu se razviti nepoželjna djelovanja koja djelimo na toksične učinke (npr. zastoj srca pri korištenju lokalnih anestetika i alergijske reakcije). Alergijske reakcije ne ovise o dozi primljenog lijeka poput toksičnih reakcija, ne može ih se predvidjeti i mogu se javiti na svaki lijek. Iz anamneze bolesnika trebalo bi imati podatke o eventualnim ranijim alergijskim reakcijama na lijekove, da se te lijekove ne bi koristilo, iako to nije garancija da se alergijska reakcija ne će javiti.

Stomatolog treba dobro poznavati farmakološko djelovanje, terapijsku primjenu nuspojave svakog lijeka, kao i terapiju eventualnih nepoželjnih reakcija.

Literatura

1. LAURENCE DR, BENNET PN. Klinička farmakologija. Zagreb: JUMENA, 1984.
2. VRHOVAC B. Nuspojave lijekova. Bilten časopisa Pharmaca 1979; 2:1—31.
3. HOLROYD SV, WYNN RL. Clinical pharmacology in dental practice. St. Louis: Mosby Co, 1983.
4. AINAMO J, ASKAINEN S, PALOHEIMO L. Gingival bleeding after chlorhexidine mouthrinses. J Clin Periodontol 1982; 9: 337—340.
5. SADOVE MS, WYANT GM, GITTELSON LA, KREICHMER HE. Classification and management of reactions to local anesthetic agents. J Am Dent Assoc 1952; 148:17—22.
6. MIŠE I. Oralna kirurgija. Zagreb: JUMENA, 1982.
7. SCHIANO AM, STRAMBI RC. Frequency of accidental intravascular injection of local anesthetics in dental practice. Anesthesiology 1964; 17:178—182.
8. COOMBS RR, GELL PGH. Classification of allergic reactions responsible for clinical hypersensitivity and disease. U: Clinical aspects of immunology. Blackwell Scien Publ, Oxford: 1975.
9. GOODMAN GILMAN A. Pharmacological basis of therapeutics. Mc Millan, New York, 1985.

ADVERSE EFFECTS OF DRUGS USED BY DENTAL PRACTITIONER

Summary

Every drug has potential toxic effect. The actions that are clinically desirable are considered as therapeutic effects while undesirable actions are named adverse effects. They may be trivial, but on occasion they are serious and may be lethal. The adverse drug reactions can be classified into toxic reactions, for example, cardiac arrest to local anaesthetics; and into allergic reactions. These reactions are neither dose dependent nor predictable, like toxic effects. A carefully obtained medical history should reveal sensitization, but it is no assurance that allergy does not exist.

Dental practitioner must be aware of pharmacologic actions, therapeutic use and adverse effects of each drug, and must know to control those consequence of drug therapy that result from adverse drug reactions.

Key words: drugs, toxic reactions, allergic reactions