

# Nadwrażliwość na leki miejscowo znieczulające

Dr n.med.  
**Marzena Justyna  
Mierzejewska**

Zakład Immunologii i Alergologii  
Klinicznej WIM

Kierownik: prof. dr hab .n. med.  
Karina Jahnz-Różyk

D I A G N O S T Y K A

## Hypersensitivity to local anesthetics

### S U M M A R Y

The article describes problem of adverse events after local anaesthetics usage. It concerns wide clinical symptoms and the right choice of those which require diagnostics. The proper diagnostics is described and conditions that influence it. .

**Artykuł ma za zadanie przybliżyć czytelnikowi problem reakcji niepożądanych po lekach miejscowo znieczulających. Opisuje zarówno problemy związane z szeroką symptomatologią objawów jak i pozwala na wyodrębnienie tych, które wymagają dalszej diagnostyki oraz opisuje ją samą przedstawiając zagrożenia prowadzące do fałszywego wniosku.**

Mierzejewska M.: Nadwrażliwość na leki miejscowo znieczulające. Alergia, 2010, 1: 44-46

Leki miejscowo znieczulające stosowane są od końca XIX wieku[1]. Ich szerokie zastosowanie jest jednym z najszerszych wśród innych grup terapeutycznych. W latach 80 uważano że podawane są u 6 mln osób dziennie. Pierwszy opis przypadku alergii na leki miejscowo znieczulające pochodzi z 1920 roku[2]. Uważa się obecnie jednak, że reakcje alergiczne, to nie więcej niż 1% wszystkich reakcji niepożądanych obserwowanych po zastosowaniu tej grupy terapeutycznej[3].

Leki miejscowo znieczulające są preparatami znajdującymi zastosowanie w różnych dziedzinach medycyny. Najczęściej kojarzymy je ze stomatologią i innymi znieczuleniami miejscowymi podawanymi iniekcyjnie. Nie wolno jednak zapominać o innych drogach podania takich jak czopki doodbytnicze, tabletki do ssania lub żele urologiczne czy nanoszone na skórę przed iniekcją lub po ukąszeniu przez insekty a także krople oczne.

**Leki miejscowo znieczulające obejmują grupę estrów kwasu paraaminobenzoowego (PABA) i pochodne amidowe. Obok samych substancji leczniczych preparaty mogą zawierać konserwanty takie jak metylparaben ( grupa PABA) lub metabisulfity ( w preparatach zawierających adrenalinę ), które również mogą odpowiadać za wywołane reakcje i należy brać je pod uwagę w różnicowaniu.**

**Do pochodnych PABA należą prokaina, chlorprokaina, tetrakaina, benzokaina i kokaina stosowane dziś niezwykle rzadko, w tym ostatnie trzy substancje tylko w znieczuleniu powierzchniowym.**

Dodawane są z uwagi na swoje własności bakteriobójcze. Kwas PABA jest alergenem występującym w środowisku i dlatego też reakcje mogły występować po pochodnych estrowych bez ich wcześniejszego stosowania.

Leki miejscowo znieczulające należące do grupy amidów wprowadzono w latach 40, ubiegłego wieku i od tego czasu stwierdzono znaczny spadek liczby reakcji alergicznych po znieczuleniach miejscowych.

**Do grupy amidów należą: lidokaina, mepivacaina, bupivakaina, prilokaina, proksymetakaina, dibukaina, etidokaina, ropivakaina.**

## **Dlaczego powinniśmy sprawdzać reakcje zgłaszane po lekach miejscowo znieczulających?**

<b>Tabela 1 Test odwróconej prowokacji wg Kurka</b>		<b>Informacja dla pacjenta</b>
<b>etapy</b>	<b>postępowania</b>	
1	test skórny	otwarty
2	test śródskórny	LA nr 1
3	test śródskórny	LA nr 2
4	test śródskórny	Placebo ( 0,9% NaCl)
5	test śródskórny	LA nr 1
6	test śródskórny	LA nr 1

Pacjenci najczęściej podają objawy wazowagalne. Zdarzają się przypadki, kiedy dziecko po omdleniu w gabinecie stomatologicznym ma stwierdzone „uczulenie na leki znieczulające”. Całe późniejsze leczenie prowadzone jest w znieczuleniu miejscowym do czasu, kiedy to istnieje konieczność leczenia kanałowego w wieku dojrzałym. Miarodajny wywiad jest wówczas niemożliwy do zebrania ponieważ ani pacjent ani rodzice nie są w stanie przekazać nic więcej ponad to, że stomatolog zakazał stosowania leków miejscowo znieczulających.

Oczywiście trudno wyrokować o charakterze pierwotnej reakcji ponieważ omdlenie może występować zarówno w reakcjach alergicznych jak i przy reakcjach niepożądanych innego typu. Biorąc pod uwagę najczęstszy wazowagalny charakter reakcji możliwym jest, że pacjent był narażony na ból przy każdorazowym postępowaniu stomatologicznym zupełnie niepotrzebnie. Przeprowadzone postępowanie we wspomnianym przypadku potwierdziło bezpieczeństwo stosowania zarówno lidokainy jak i artykainy.

Odmiernym jest przypadek, kiedy to dorosły chory po kolejnym znieczuleniu miejscowym, wkrótce po powrocie do domu rozwinął wstrząs anafilaktyczny ( masywna pokrzywka z obrzękiem naczynioruchowym i omdleniem w przebiegu hipotonii ). Dokładne zebranie wywiadu pozwoliło na ustalenie objawów anafilaktycznych już przy poprzednich dwóch znieczuleniach. Objawy te były bagatelizowane przez pacjenta i przez lekarza, któremu wspomniał o złym samopoczuciu połączonym ze świadem głowy, uszu jak rąk i stóp. Przeprowadzenie diagnostyki u tego chorego potwierdziło niezwykle rzadką IgE zależną reakcję z wyraźnie dodatnim punktowym testem skórnym już w rozcieńczeniu 1:10 dla artykainy i pozwoliło na jednoczesny dobór preparatu bezpiecznego do kontynuacji leczenia stomatologicznego.

Inne sytuacje wymagające przeprowadzenia diagnostyki to reakcje po podaniu w zastrzyku kilku preparatów, najczęściej znieczulającego ze steroidem.

Zdarza się, że u chorego poddanego jednoczesnej antybiotykoterapii doustnej penicyliną i lekami miorelaksacyjnymi. Taki przypadek wiąże się oczywiście z koniecznością przeprowadzenia pełnej diagnostyki – potwierdzenie bezpieczeństwa stosowania preparatów ze wszystkich grup.

**Jak zawsze w reakcjach polekowych dokładne informacje uzyskane od pacjenta lub z dokumentacji medycznej mają bardzo duże znaczenie, ponieważ charakter**

występujących objawów może sugerować typ reakcji [4,5,6].

## Reakcje typu natychmiastowego

Reakcje typu I, zależne od IgE- występują niezwykle rzadko częściej po pochodnych estrowych. Uwolnienie histaminy i innych cytokin powoduje szybką reakcję z możliwymi różnymi objawami od miejscowego świądu czy pokrzywki, obrzęku naczynioruchowego do obrzęku krtani, skurczu oskrzeli, hipotonii i objawów wstrząsu anafilaktycznego.

Należy podkreślić że ten ostatni występuje niezwykle rzadko a objawy zazwyczaj obejmują świąd i obrzęk w miejscu podania.

Jednocześnie opisywane są przypadki reakcji krzyżowych na leki typu amidowego typu natychmiastowego choć dość długo uważano że reakcje krzyżowe są charakterystyczne dla reakcji opóźnionych i pochodnych estrowych[7].

## Reakcje typu opóźnionego

Reakcje typu opóźnionego występują częściej, również też pochodne estrowe częściej je wywołują. W związku ze swoim charakterem związanym z reakcją zależną od limfocytów T ich początek nie jest gwałtowny a dokładna anamneza wskazuje na wcześniejszy kontakt z preparatami miejscowo znieczulającymi podawanymi nasiękowo. Chory zgłasza po upływie 24-48 godzin od znieczulenia miejscowego , najczęściej w miejscu jego podania i częściej po preparatach estrowych, występuje ból, obrzęk czy świąd, mogą rozwinąć się objawy alergii kontaktowej[8]. W diagnostyce różnicowej należy rozważać uczulenie na hapteny zwykle powodujące alergiczne zapalenie kontaktowe skóry. Dlatego też wykonanie testów kontaktowych zarówno podstawowych jak i rozszerzonych o preparaty miejscowo znieczulające jest zalecane[9].

Należy pamiętać, że oba typy reakcji :I i IV mogą występować niezależnie od siebie.

## Reakcje psychomotoryczne i toksyczne

Inne objawy obserwowane po podaniu leków miejscowo znieczulających mogą być związane z różnymi nie immunologicznymi reakcjami takimi jak: niepokój (nasilona odpowiedź psychomotoryczna), reakcje wazowagalne, ale także z działaniem adrenaliny dodawanej do preparatów w celu wydłużenia czasu działania przeciwbólowego. Reakcje psychomotorycznie najczęściej manifestują się jako hiperwentylacja, mrowienie, podwyższenie ciśnienia, tachypnoe ale nie jako bradykardia.

Należy też wspomnieć o reakcjach toksycznych wynikających ze szczególnie wysokich stężeń leku w surowicy. Pacjent może wówczas zgłaszać początkowo uczucie podobne do nadużycia alkoholu, zawroty głowy a następnie mrowienia i drętwienia oraz skurcze wokół oczu. Przypadkowe dożylnie podanie preparatu może spowodować drgawki i niewydolność krążeniowo-sercową. Działania toksyczne są bezpośrednio zależne od preparatu, podanej dawki i stężenia w surowicy, wiązania przez białka i miejsca podania.

## Diagnostyka

Dokładny opis charakteru objawów, czasu ich pojawienia się od podania leku i podania poprzednich dawek mają kluczowe znaczenie dla diagnostyki. Jeśli na ich podstawie podejrzewamy reakcję alergiczną lub nie może ona być wykluczona, powinno być zaproponowane wykonanie diagnostyki[10].

Przy objawach sugerujących reakcje natychmiastowe wykonywane są testy punktowe i śródskórne z alternatywnym preparatem z grupy amidów a jeśli są ujemne przeprowadzona powinna być tzw. próba progresywnej prowokacji. Wykonanie testów

skórnych zazwyczaj nie służy do udowodnienia IgE-zależnej etiologii objawów ale jest początkowym elementem próby prowokacyjnej.

Punktowe testy skórne uznajemy za dodatnie jeśli wielkość bąbla po leku jest większa od połowy bąbla po histaminie a testy śródskórne jeśli 20 min po założeniu testu obserwowane jest zwiększenie bąbla o co najmniej 3 mm, według niektórych ośrodków jego podwojenie w stosunku do grudki poiniekcyjnej[11] Do testów skórnych wykorzystywane są stosowne stężenia typowych kontroli oraz preparaty bez adrenaliny i konserwantów.

Według niektórych autorów preparaty miejscowo znieczulające podane śródskórnie bez rozcieńczenia lub w rozcieńczeniu 1:10 działają drażniąco i dlatego testy śródskórne kończą na rozcieńczeniu 1:100 lub też mimo dodatniego testu przy 1:10 kontynuują próbę progresywnej prowokacji. Ona sama może również być wykonywana według różnych schematów. Jej istotą jest podanie podskórne co 20-30 minut od 2 do 4 dawek nierozcieńczonego preparatu do sumy dawki podawanej w czasie znieczulenia stomatologicznego od 1,5 do 3,8 ml s.c.[12,13].

Bardzo ważne jest podanie w czasie próby również soli fizjologicznej jako kontroli ujemnej dla wykluczenia reakcji lękowych. W razie wystąpienia objawów pokrzywkowych czy innych anafilaktycznych w trakcie testu progresywnej prowokacji przeprowadzona powinna być pełna diagnostyka z innym preparatem. Uznaje się, że ujemny wynik testu określa ryzyko wystąpienia objawów w czasie znieczulenia za podobne do ryzyka pojawienia się tego typu objawów w ogólnej populacji.

W razie wątpliwości co do związku zgłaszanych objawów i wyniku testów proponowane jest wykonanie testu odwróconej prowokacji placebo. Polega ona na wykonaniu w innym czasie próby z placebo i poinformowaniu jednocześnie chorego o podaniu preparatu uprzednio testowanego przy którym zgłaszał objawy lub też o podaniu leku alternatywnego w razie obaw chorego przed wcześniej testowanym preparatem. W razie wystąpienia obiektywnych objawów po podaniu placebo konieczne jest wykonanie pełnej próby, której przebieg przytoczono w tabeli (cytowane u Kurka wg autorów Ring i Przybilla). Pozwala ona na jednoznaczne powiązanie lub wykluczenie związku reakcji z objawami poprzez zaślepienie dla chorego testowanej substancji.

Wydaje się, że w środowisku medycznym wiedza o reakcjach związanych z lekami różnego typu jest zbyt mała czego wyrazem są skierowania również od alergologów z podejrzeniem „alergii na leki” bez wskazania pacjentowi konieczności posiadania wszelkich możliwych informacji choćby o nazwie, dacie, dawkach i czasie reakcji. Niestety chorzy najczęściej podają w wywiadzie mocno niedokładne dane łącznie z brakiem nazwy preparatu oczekując wykonania „testów na leki”.

Reakcje niepożądane po lekach miejscowo znieczulających są wdzięcznym polem diagnostycznym, na którym można dość dużo zrobić, żeby zabezpieczyć chorego w preparat bezpieczny do dalszych procedur. Czasochłonność procedury diagnostycznej, zwłaszcza przy konieczności testowania kilku preparatów i jak zawsze ryzyko związane z reakcjami w jej trakcie, stanowią jedyne trudności przed wykonywaniem jej standardowo przy istniejących wskazaniach. □

#### Piśmiennictwo:

- 1 Koller C Historical notes on the beginning of local anaesthetics. JAMA 1928; 90:1742-1743
- 2 Mook WH Skin reactions to apothetin and Quinine in susceptible persons. Arch Dermatol 1920; 1:651-655.
- 3 Finucane BT, Allergies to local anesthetics- the Real truth. Can J Anesth 2003;50:569-874
- 4 Berckun Y, Ben Zvi A, Levy Y Evaluation of adverse reactions to local anesthetics:experience with 236 patients. Ann Allergy Asthma Immunol 2003; 91:342-345.
- 5 Jacobsen RB, BorchJE, Bindslev-Jensen C. Hypersensitivity to local anesthetics Allergy 2005; 60: 262-264.
- 6 ThyssenJP, Menne T, Elberling J Hypersensitivity to local anesthetics- update and propos al of evaluation algorithm. Contact dermatitis 2008;59:69-78.
- 7 Gonzalez-Delgado P, Anton R, Soriano V Cross-Reactivity Among Amide-Type Local Anesthetics in a Case of Allergy to Mepivacaine; J Investig Allergol Clin Immunol 2006; 16(5):311-313
- 8 Mackley C.L., Marks J.G., Anderson B.E. Delayed-Type Hypersensitivity to Lidocaine; Arch Dermatol 2003; 139:343-346.
- 9 Kalthatgi S. Just the berries. Allergy to local anaesthetics. Can Fam Physician 2001; 47: 1391- 1393.
- 10 Aldrete JA, O'Higgins JW. Evaluation of patients with history of allergy to local anesthetic drugs. South Med. J 1971; 64:1118-1121.
- 11 Kurek M, Michalska- Krzanowska G Typowanie preparatu bezpiecznego u osób nadwrażliwych na środki znieczulenia miejscowego w Stany Nagle w Alergologii 2004; 89- 97.
- 12 Nettis E, Napoli G, Ferranninini A The incremental challenge test in the diagnosis of adverse reactions to local anesthetics, Oral Surg Oral Med. Oral Pathol Oral Radiol Endod 2001; 91:402-405
- 13 Schatz M. Skin testing and incremental challenge in the evaluation of adverse reactions to local anesthetics. J Allergy Clin Immunol 1984; 74:606-616.