

Review

DEXMETETOMIDINE AS AN ADDITIVE TO LOCAL ANESTHESIA IN DENTISTRY

Alicja Stępień^{*1}, Paweł Stępień², Julia Kornatowska³

¹ Prywatna Praktyka Stomatologiczna, ul. Mariacka 12, 32-340 Wolbrom, Poland

² Department of Anesthesiology and Intensive Care, Upper-Silesian Medical Centre of the Medical University of Silesia, 40-635 Katowice, Poland

³ Gordent Dental Clinic, 02-784 Warsaw, Poland

* Correspondence, e-mail: alicjahaberka5@gmail.com

Received: 14.04.2024 / Accepted: 14.06.2024 / Published: 24.07.2024

ABSTRACT

Local anesthetics are the most commonly used drugs in the dental office. They enable painless procedures within the oral cavity, bringing benefits for both the patient, who no longer needs to fear the pain, and the dentist, whose comfort and efficiency in work are increased through patient cooperation. Despite the wide availability of local anesthetics, new and better solutions are constantly sought. A recent innovation under investigation is the addition of dexmedetomidine to local anesthetics. Dexmedetomidine is an α_2 -adrenergic receptor agonist with analgesic, anti-anxiety and sedative effects. It is commonly used in anesthesiology and intensive care for sedating patients in intensive care units, as a co-analgesic, and as an additive to local anesthetics during peripheral and central nerve blocks. Studies conducted on patients undergoing dental extractions show that adding dexmedetomidine to lidocaine, a commonly used local anesthetic, enhances its anesthetic effect. The α_2 -adrenergic receptor antagonist prolongs the duration of analgesic action and accelerates its onset. Additionally, it reduces postoperative discomfort and speeds up healing. At the same time, no negative impact on general parameters is noted. This makes it a promising substitute for other additives to local anesthetics, such as adrenaline, especially in patients with contraindications to its use.

KEYWORDS: dexmedetomidine, local anaesthetics, dental pain

Article is published under the CC BY license.

1. Wstęp

Farmakologiczna kontrola bólu ma kluczowe znaczenie w dzisiejszej praktyce stomatologicznej. Pomimo dostępności różnego rodzaju metod znieczulenia miejscowego, ból nadal stanowi wyzwanie, które może utrudnić przeprowadzenie zabiegu stomatologicznego [1]. Skuteczna kontrola bólu przynosi korzyści zarówno pacjentom, jak i lekarzom dentystom, umożliwiając przeprowadzenie zabiegów sprawnie i efektywnie. Deksmetomidyna to względnie wybiórczy agonista receptorów adrenergicznych α_2 . Jest ona przeważnie podawana dożylnie w celu sedacji pacjentów na oddziałach intensywnej terapii oraz do sedacji pacjentów przed zabiegami diagnostycznymi lub chirurgicznymi [2,3]. Jednakże w ostatnim czasie zwraca się uwagę na możliwe zastosowanie deksmedetomidyny jako dodatku do leków znieczulenia miejscowego [4]. Wpływ stosowania deksmedetomidyny w połączeniu z lekami znieczulenia miejscowego na wydłużenie czasu działania blokad centralnych oraz blokad nerwów obwodowych był tematem

licznych prac naukowych [5-9]. Celem niniejszego artykułu jest dokonanie przeglądu i podsumowania najnowszych badań dotyczących potencjalnego zastosowania deksmedetomidyny jako dodatku do leków znieczulenia miejscowego w stomatologii.

2. Mechanizm działania deksmedetomidyny

Deksmetomidyna to substancja aktywna z grupy agonistów receptorów α_2 -adrenergicznych, która wykazuje wysoką selektywność działania. Aktywacja receptorów α_2 -adrenergicznych prowadzi do hamowania uwalniania noradrenaliny, co z kolei zatrzymuje przekazywanie sygnałów bólu oraz obniża aktywność współczulną.

Mechanizmy działania agonistów receptorów α_2 -adrenergicznych w działaniu przeciwbólowym na poziomie OUN nie są jeszcze w pełni poznane. Wiadomo jednak, że receptor α_2 -adrenergiczny wywiera swoje działanie poprzez aktywację białek G. Aktywowane białka G wpływają na aktywność komórki poprzez przekazniki

drugiego rzędu lub przez wpływ na aktywność kanałów jonowych. W pierwszym przypadku receptor α_2 -adrenergiczny prowadzi do hamowania cykazy adenylowej, co prowadzi do zmniejszenia tworzenia się 3,5-cyklicznego monofosforanu adenozy (cAMP) i za pośrednictwem specyficznych kinaz zależnych od cAMP modyfikuje aktywność białek docelowych. Białka te wpływają na kanały jonowe, powodując wypływ potasu przez aktywowane kanały, co skutkuje hiperpolaryzacją błony komórkowej i stanowi skuteczny sposób tłumienia wyładowań neuronalnych. Dodatkowo, stymulacja receptorów α_2 -adrenergicznych hamuje wnikanie wapnia do zakończenia nerwowego, co może być odpowiedzialne za jego hamujący efekt na wydzielanie neuroprzekazników [10,11].

Największe stężenie receptorów α_2 zostało wykryte w miejscu sinawym, jednym z głównych jąder noradrenergicznych w mózgu, które jest odpowiedzialne za efekty hipnotyczne i uspokajające. W jądrze tym znajdują się również zstępujące noradrenergiczne drogi regulacji czucia bólu. Te ustalenia prowadzą do wniosku, że główne efekty uspokajające i przeciwbólowe deksmedetomidyny zależą od pobudzenia receptorów α_2 -adrenergicznych właśnie w miejscu sinawym.

Badania na myszach wykazały, że szczególnie podtyp α_2A receptora α_2 -adrenergicznego, do którego deksmedetomidyna ma największą swoistość, odpowiada za właściwości uspokajające i przeciwbólowe [12]. Dodatkowo, deksmedetomidyna wykazuje działanie analogiczne na poziomie rdzenia kręgowego, co może być powodem sukcesu jej stosowania jako leku dożylnego i dooponowego w anestezjologii.

Udowodniono, że pobudzenie receptora α_2A ma działanie przeciwbólowe oraz sympatykolytyczne [13]. W praktyce klinicznej znani są dwaj agonści receptorów α_2 - starszy - klonidyna, oraz nowszy - deksmedetomidyna.

Możliwość dodatku klonidyny do leków znieczulenia miejscowego był przedmiotem badań Pöppinga i innych, którzy w swojej meta analizie [14,15] porównali dwadzieścia badań (1054 pacjentów), i na podstawie uzyskanych wyników udowodnili, że dodatek klonidyny wydłuża czas czuciowej i ruchowej blokady nerwów obwodowych o średnio dwie godziny [8].

Nowszym trendem w badaniach nad dodatkiem α_2 agonistów jest analiza wpływu deksmedetomidyny, jako dodatku do leków znieczulenia miejscowego, na czas działania oraz skuteczność blokady. Wykazano, że dodanie deksmedetomidyny do leków znieczulenia miejscowego prowadzi do wydłużenia czasu działania i zapewnia lepszą kontrolę bólu w porównaniu z klonidyną [16].

Mechanizm działania deksmedetomidyny jako adiuwanta leków znieczulenia miejscowego był przedmiotem badania przeprowadzonego przez Brummetta i in. [17]. W badaniu *in vivo* na szczurach wykazali oni, że wydłużenie działania leków miejscowo znieczulających jest spowodowane blokadą aktywowanego hiperpolaryzacją prądu kationowego I_h. Podobny mechanizm udowodniono dla dodatku klonidyny do miejscowych anestetyków [18].

3. Deksmetomidyna w znieczuleniu miejscowym

Badanie przeprowadzone przez Alizargara i in. [20] na grupie 40 pacjentów poddanych ekstrakcji zatrzymanego

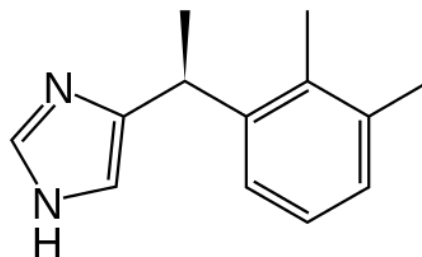


Fig 1. Wzór strukturalny deksmedetomidyny (19)

trzeciego zęba trzonowego dolnego, w którym grupa kontrolna (20 osób) była znieczulana za pomocą lidokainy, natomiast grupa badana (20 osób) za pomocą lidokainy w połączeniu z deksmedetomidyną. Kontrolę bólu w trakcie zabiegu oceniał chirurg przeprowadzający zabieg oraz pacjent. Pacjenci oceniali również ból po 6, 12 i 24 godzinach od zabiegu. Badanie wykazało, że dodatek deksmedetomidyny zmniejszał nie tylko odczucie bólu w trakcie zabiegu, ale także redukowało potrzebę stosowania leków przeciwbólowych po zabiegu.

W 2022 r. Suryawanshi i in. porównali skuteczność znieczulenia lidokainą z dodatkiem adrenaliny (2% lidokaina z adrenaliną 1:200 000) i lidokainą z dodatkiem deksmedetomidyny (30 μ g w 30 ml lidokainy) w trakcie ekstrakcji zębów przedtrzonowych w szczęce lub żuchwie [21]. Badanie to wykazało, że lidokaina w połączeniu z deksmedetomidyną działa szybciej i dłużej, a ból odczuwany po zabiegu jest znacząco mniejszy niż w przypadku lidokainy z adrenaliną.

W obu wyżej przytoczonych badaniach mierzone było również tętno, saturacja, częstość oddechów oraz średnie ciśnienie tętnicze pacjentów, które nie wykazały istotnych różnic.

W badaniu opublikowanym w 2020 roku w National Journal Of Maxillofacial Surgery autorstwa Nalawade i in. [22] również wykazano przewagę stosowania lidokainy w połączeniu z deksmedetomidyną w porównaniu do lidokainy z adrenaliną. W badaniu wzięto udział 80 pacjentów, którzy wymagali ekstrakcji zatrzymanego dolnego trzeciego trzonowca. Grupa badana znieczulana była 2% lidokainą z 1 mcg/ml deksmedetomidyny. Pacjenci z grupy kontrolnej znieczulani byli 2% lidokainą z adrenaliną w stosunku 1:200000. W wyniku badania odnotowano statystycznie znaczącą różnicę w szybkości i długości działania znieczulającego na korzyść lidokainy z deksmedetomidyną. Dodatkowo, zaobserwowano lepszą hemostazę pozabiegową przy zastosowaniu deksmedetomidyny jako dodatku do leku znieczulenia miejscowego w porównaniu z adrenaliną. Parametry ogólne, takie jak: tętno, saturacja, ciśnienie krwi, nie wykazywały odchyień większych niż 20% od wartości początkowych. Jednakże u pacjentów z grupy badanej w porównaniu do pacjentów z grupy kontrolnej tętno było niższe, ciśnienie krwi było niższe, a saturacja wyższa. Związane jest to prawdopodobnie z przeciwbólowym i przeciwłękowym działaniem deksmedetomidyny, które może przyczynić się do poprawy nasycenia obwodowego tlenem.

Przytoczone badania wskazują na przewagę zastosowania lidokainy z dodatkiem deksmedetomidyny w porównaniu z lidokainą z dodatkiem wazokonstryktora, jak i bez jego dodatku. Należy zaznaczyć, że istnieje grupa pacjentów, u których użycie wazokonstryktora

w trakcie znieczulenia miejscowego jest przeciwwskazane. Przykładem są pacjenci obciążeni chorobami układu krążenia. Autorzy kolejnego badania: Yoshitomi, Kohjitani, Maeda, Higuchi, Shimada i Miyawaki [23] sugerują, że deksmedetomidyna może stać się bezpieczniejszym zamiennikiem innych dodatków substancji zwężających naczynia krwionośne, takich jak epinefryna, zwłaszcza u pacjentów z chorobami układu krążenia.

Przeprowadzili oni badanie na świnkach morskich, które wykazało, że zarówno deksmedetomidyna jak i klonidyna wykazują wzmocnienie miejscowego działania znieczulającego lidokainy. Natomiast deksmedetomidyna wykazuje pewne korzystne właściwości farmakologiczne w porównaniu z innymi dostępnymi klinicznie lekami uspokajającymi [24].

4. Dyskusja

Podsumowując, badania pokazują, że deksmedetomidyna jako dodatek do leków znieczulenia miejscowego potęguje ich działanie. Wyraża się to w szybszym czasie uzyskania analgezji, wydłużeniu czasu działania, zmniejszeniu dolegliwości pozabiegowych oraz polepszeniu gojenia wskutek lepszej hemostazy pozabiegowej rany.

Deksmedetomidyna w przytoczonych badaniach nie wpływa na parametry ogólne pacjentów lub nawet wykazuje korzystne działanie, ze względu na swoje przeciwłękowe właściwości. W przypadku pacjentów cierpiących na dentofobię działanie przeciwłękowe jest bardzo korzystne, ponieważ zwiększa komfort pacjenta, a przez to usprawnia zabieg.

Pomimo obiecujących wyników badań nad zastosowaniem deksmedetomidyny jako dodatku do leków znieczulenia miejscowego w stomatologii, istnieją pewne czynniki utrudniające jej powszechne stosowanie. Jednym z nich jest brak rejestracji deksmedetomidyny jako dodatku do leków znieczulenia miejscowego w Polsce. Według charakterystyk produktów leczniczych dostępnych w Polsce preparatów zawierających deksmedetomidynę [25-29] jedyne wskazania do jej stosowania to:

„1. Sedacja dorosłych pacjentów w Oddziale Intensywnej Opieki Medycznej (OIOM), wymagających nie głębszego poziomu sedacji, niż pobudzenie w reakcji na głoś (odpowiada poziomowi od 0 do -3 w skali Richmond Agitation-Sedation (RASS)).

2. Sedacja niezaintubowanych pacjentów przed i (lub) podczas procedur diagnostycznych lub zabiegów chirurgicznych wymagających sedacji, np. sedacji proceduralnej/ z zachowaniem świadomości.”.

Zastosowanie deksmedetomidyny w stomatologii podczas znieczulenia miejscowego wymuszałoby stosowanie jej „off label”. Aby było to możliwe, konieczne byłoby uzasadnienie stosowania substancji „poza wskazaniem”. Pacjent musiałby wyrazić na to zgodę, a na lekarzu spoczywałaby dodatkowa odpowiedzialność, związana z ryzykiem działań niepożądanych.

Brak jest dostępnych na rynku gotowych preparatów zawierających deksmedetomidynę w połączeniu z lekami znieczulenia miejscowego. Wymuszałoby to każdorazowo przygotowanie pożądanego roztworu, co mogłoby skutkować podaniem nieprawidłowych dawek oraz wydłużyłoby czas

pracy personelu medycznego. Być może, potwierdzenie korzystnego działania deksmedetomidyny w połączeniu z lekami znieczulenia miejscowego w stomatologii kolejnymi badaniami naukowymi będzie skutkowało rejestracją takiego wskazania, a co za tym idzie, rozpowszechnienia stosowania deksmedetomidyny w stomatologii.

Author Contributions: Conceptualization, A.S. and P.S.; methodology, P.S.; validation, A.S., P.S. and J.K.; investigation, A. S. and J.K.; resources, A.S.; data curation, P.S.; writing—original draft preparation, A.S.; writing—review and editing, P.S. and J.K.; visualization, P.S.; supervision, A.S.; project administration, A.S. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This research received no external funding.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

Bibliografia

- Pasternak, M.; Woron, J. Rola znieczulenia miejscowego w uśmierzaniu bólu śródzabiegowego w praktyce stomatologicznej. *BÓL* 2021, 22(1), 24-35. doi:10.5604/01.3001.0014.9018
- Afonso, J.; Reis, F. Dexmedetomidine: current role in anesthesia and intensive care. *Rev. Bras. Anesthesiol.* 2012, 62(1), 118-133. DOI:10.1016/S0034-7094(12)70110-1
- Gertler, R.; Brown, H.C.; Mitchell, D.H.; Silvius, E.N. Dexmedetomidine: a novel sedative-analgesic agent. *Proc. (Bayl. Univ. Med. Cent.)*. 2001, 14(1), 13-21. doi:10.1080/08998280.2001.11927725
- Calasans-Maia, J.A.; Zapata-Sudo, G.; Sudo, R.T. Dexmedetomidine prolongs spinal anaesthesia induced by levobupivacaine 0.5% in guinea-pigs. *J. Pharm. Pharmacol.* 2005, 57(11), 1415-1420. doi:10.1211/jpp.57.11.0006
- Calasans-Maia, J.A.; Zapata-Sudo, G.; Sudo R.T. Dexmedetomidine prolongs spinal anaesthesia induced by levobupivacaine 0.5% in guinea-pigs. *J. Pharm. Pharmacol.* 2005, 57(11), 1415-1420. doi:10.1211/jpp.57.11.0006
- Brummett, C.M.; Norat, M.A.; Palmisano, J.M.; Lydic, R. Perineural administration of dexmedetomidine in combination with bupivacaine enhances sensory and motor blockade in sciatic nerve block without inducing neurotoxicity in rat. *Anesthesiology*. 2008, 109(3), 502-511. doi:10.1097/ALN.0b013e318182c26b
- Chen, Z.; Liu, Z.; Feng, C.; Jin, Y.; Zhao, X. Dexmedetomidine as an Adjuvant in Peripheral Nerve Block. *Drug Des. Devel. Ther.* 2023, 17, 1463-1484. doi:10.2147/DDDT.S405294
- Kaur, M.; Singh, P.M. Current role of dexmedetomidine in clinical anesthesia and intensive care. *Anesth. Essays Res.* 2011, 5(2), 128-133. doi:10.4103/0259-1162.94750
- Marhofer, D.; Kettner, S.C.; Marhofer, P.; Pils, S.; Weber, M.; Zeitlinger, M. Dexmedetomidine as an

- adjuvant to ropivacaine prolongs peripheral nerve block: a volunteer study. *Br. J. Anaesth.* **2013**, *110*(3), 438-442. doi:10.1093/bja/aes400
10. Birnbaumer, L.; Abramowitz, J.; Brown, A.M. Receptor-effector coupling by G proteins. *Biochim. Biophys. Acta.* **1990**, *1031*(2), 163-224. doi:10.1016/0304-4157(90)90007-y
 11. Cotecchia, S.; Kobilka, B.K.; Daniel, K.W. et al. Multiple second messenger pathways of alpha-adrenergic receptor subtypes expressed in eukaryotic cells. *J. Biol. Chem.* **1990**, *265*(1), 63-69.
 12. Hunter, J.C.; Fontana, D.J.; Hedley, L.R. et al. Assessment of the role of alpha2-adrenoceptor subtypes in the antinociceptive, sedative and hypothermic action of dexmedetomidine in transgenic mice. *Br. J. Pharmacol.* **1997**, *122*(7), 1339-1344. doi:10.1038/sj.bjp.0701520
 13. Gertler, R.; Brown, H.C.; Mitchell, D.H.; Silvius, E.N. Dexmedetomidine: a novel sedative-analgesic agent. *Proc. (Bayl. Univ. Med. Cent.)*. **2001**, *14*(1), 13-21. doi:10.1080/08998280.2001.11927725
 14. Pöpping, D.M.; Elia, N.; Marret, E.; Wenk, M.; Tramèr, M.R. Clonidine as an adjuvant to local anesthetics for peripheral nerve and plexus blocks: a meta-analysis of randomized trials. *Anesthesiology*. **2009**, *111*(2), 406-415. doi:10.1097/ALN.0b013e3181aae897
 15. Eisenach, J.C.; De Kock, M.; Klimscha, W. alpha(2)-adrenergic agonists for regional anesthesia. A clinical review of clonidine (1984-1995). *Anesthesiology*. **1996**, *85*(3), 655-674. doi:10.1097/00000542-199609000-00026
 16. Krishnamurthy, B.K.; Aparna, B.; Chikkegowda, S.; Kumar, K.S.L. Comparison between Dexmedetomidine and Clonidine as an Adjuvant to Ropivacaine in Ultrasound-Guided Adductor Canal Block for Postoperative Analgesia in Total Knee Replacement: A Randomized Controlled Trial. *Anesth. Essays. Res.* **2021**, *15*(2), 245-249. doi:10.4103/aer.aer_143_21
 17. Brummett, C.M.; Hong, E.K.; Janda, A.M.; Amodeo, F.S.; Lydic, R. Perineural dexmedetomidine added to ropivacaine for sciatic nerve block in rats prolongs the duration of analgesia by blocking the hyperpolarization-activated cation current. *Anesthesiology*. **2011**, *115*(4), 836-843. doi:10.1097/ALN.0b013e318221fcc9
 18. Kroin, J.S.; Buvanendran, A.; Beck, D.R.; Topic, J.E.; Watts, D.E.; Tuman, K.J. Clonidine prolongation of lidocaine analgesia after sciatic nerve block in rats is mediated via the hyperpolarization-activated cation current, not by alpha-adrenoreceptors. *Anesthesiology*. **2004**, *101*(2), 488-494. doi:10.1097/00000542-200408000-00031
 19. Autorstwa Fvasconcellos <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=3893825> (dostęp: 24.05.2024)
 20. Alizargar, J.; Etemadi Sh. M.; Kaviani, N. et al. Injection of Lidocaine Alone versus Lidocaine plus Dexmedetomidine in Impacted Third Molar Extraction Surgery, a Double-Blind Randomized Control Trial for Postoperative Pain Evaluation. *Pain. Res. Manag.* **2021**, *2021*, 6623792. doi:10.1155/2021/6623792
 21. Suryawanshi, T.; Jadhav, A.; Gupta, A.; Agrawal, P.; Sharma, A. Comparative Analysis of Anaesthetic Efficacy of 2% Lignocaine With Dexmedetomidine as an Adjunct in Nerve Blocks for Dental Extractions: A Randomised Controlled Study. *Cureus*. **2022**, *14*(9), e28867. doi:10.7759/cureus.28867
 22. Nalawade, S.H.; Nilesh, K.; Kumar, C.D.M.; Punde, P.A.; Patil, P.B. A clinical comparative study of dexmedetomidine as an adjuvant to 2% plain lignocaine and 2% lignocaine with 1:200,000 adrenaline as local anesthetic agents for surgical removal of impacted mandibular third molars. *Natl. J. Maxillofac. Surg.* **2021**, *12*(2), 255-261. doi:10.4103/njms.NJMS_7_20
 23. Yoshitomi, T.; Kohjitani, A.; Maeda, S.; Higuchi, H.; Shimada, M.; Miyawaki, T. Dexmedetomidine enhances the local anesthetic action of lidocaine via an alpha-2A adrenoceptor. *Anesth. Analg.* **2008**, *107*(1), 96-101. doi:10.1213/ane.0b013e318176be73
 24. Venn, R.M.; Bradshaw, C.J.; Spencer, R. et al. Preliminary UK experience of dexmedetomidine, a novel agent for postoperative sedation in the intensive care unit. *Anaesthesia*. **1999**, *54*(12), 1136-1142. doi:10.1046/j.1365-2044.1999.01114.x
 25. Dexmedetomidine Accord, INN-dexmedetomidine https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2020/20200213147056/anx_147056_pl.pdf (dostęp: 02.06.2024)
 26. Charakterystyka-40598-2023-04-19-15665_B-2023-11-01 <https://rejestry.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/40598/characteristic> (dostęp: 02.06.2024)
 27. Charakterystyka-44231-2022-10-19-12163_B-2022-11-10 <https://rejestry.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/44231/characteristic> (dostęp: 02.06.2024)
 28. Charakterystyka-39205-20200327000000-8128_B-20200501000237 <https://rejestry.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/39205/characteristic> (dostęp: 02.06.2024)
 29. Charakterystyka-40214-2023-03-30-15666_B-2023-11-01 <https://rejestry.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/40214/characteristic> (dostęp: 02.06.2024)