



UNIVERZITET U NIŠU  
MEDICINSKI FAKULTET



**Miloš R. Tijanić**

**ROPIVAKAIN KAO LOKALNI ANESTETIK  
U HIRURGIJI IMPAKTIRANIH DONJIH  
UMNJAKA U HORIZONTALNOM POLOŽAJU**

Doktorska disertacija

Mentor: Prof.dr Nikola Burić

Niš 2014.



UNIVERSITY OF NIŠ  
FACULTY OF MEDICINE



**Miloš R. Tijanić**

**ROPIVACAINE AS LOCAL ANESTHETIC IN  
SURGERY OF IMPACTED LOWER WISDOM  
TEETH IN HORIZONTAL POSITION**

Doctoral dissertation

Mentor: Prof.dr Nikola Burić

Niš 2014.

Mentor: Prof.dr Nikola Burić, Univerzitet u Nišu, Medicinski fakultet

Komisija: Prof.dr Goran Jovanović, Univerzitet u Nišu, Medicinski fakultet, predsednik

Prof.dr Nikola Burić, Univerzitet u Nišu, Medicinski fakultet, mentor i član

Prof.dr Aleksa Marković, Univerzitet u Beogradu, Stomatološki fakultet, član

Prof.dr Radmilo Janković, Univerzitet u Nišu, Medicinski fakultet, član

Prof.dr Dragan Petrović, Univerzitet u Nišu, Medicinski fakultet, član

Datum odbrane: \_\_\_\_\_

*Iskreno se zahvajujem svima koji su mi pomogli  
u izradi doktorske disertacije. Posebnu zahvalnost  
dugujem prof.dr Nikoli Buriću, mentoru i učitelju,  
za podstrek, stručnu pomoć i iskrene savete pri izradi  
doktorske disertacije.*



# **ROPIVAKAIN KAO LOKALNI ANESTETIK U HIRURGIJI IMPAKTIRANIH DONJIH UMNJAKA U HORIZONTALNOM POLOŽAJU**

## **SAŽETAK**

Hirurška ekstrakcija impaktiranih donjih umnjaka praćena je jakim bolovima u postoperativnom periodu, pre svega u prvim satima posle intervencije. Zato je upotreba lokalnih anestetika dugog dejstva poželjna prilikom hirurške ekstrakcije impaktiranih donjih umnjaka. Ropivakain je amidni lokalni anestetik dugog dejstva, strukturno sličan bupivakainu. Brojne kliničke studije ukazuju na manju kardiotsiĉnost kao i CNS toksiĉnost ropivakainu poređanju sa bupivakainom, a znaĉajna moŹe biti njegoa osobina da, nasuprot ostalim sintetisanim lokalnim anestheticima, izaziva vazokonstrikciju na mestu aplikacije.

Cilj našeg istraŹivanja je bio da se proceni anestetiĉko dejstvo lokalnog anestetika 0,75% ropivakaina kao i njegov efekat na intraoperativnu hemostazu prilikom hirurške ekstrakcije impaktiranih donjih umnjaka u horizontalnom poloŹaju. Takođe, cilj istraŹivanja je bio i da se uporedi anestetiĉko dejstvo 0,75% ropivakaina, 0,5% bupivakaina i 2% lidokaina sa adrenalinom prilikom hirurške ekstrakcije impaktiranih donjih umnjaka u horizontalnom poloŹaju, kao i njihovo analgetiĉko dejstvo u postoperativnom periodu.

Ispitivanje je sprovedeno na pacijentima Odeljenja za oralnu hirurgiju Klinike za stomatologiju u Nišu, kod kojih je indikovana hirurška ekstrakcija impaktiranih donjih umnjaka u horizontalnom poloŹaju. Ukupan broj pacijenata iznosio je 90, a svi pacijenti su podeljeni u tri jednake grupe od po 30 pacijenata. U prvoj, studijskoj grupi preoperativno je aplikovan 0,75 % ropivakain HCl; u drugoj kontrolnoj grupi 0,5 % bupivakain HCl; u trećoj kontrolnoj grupi 2 % lidokain sa adrenalinom. Anestetik je aplikovan direktnom tehnikom intraoralne sprovodne anestezije za n.alveolaris inferior (1,5 ml) i n.lingualis (0,3 ml), kao i tehnikom pleksus anestezije za n.bucalis (0,2 ml). Da bi se sprovedla komparativna analiza dejstva lokalnih anestetika, kod svakog pacijenta praćeni su sledeći parametri: vreme nastupanja dejstva anestezije, duŹina trajanja anestezije, kvalitet anestezije (korišćenjem tabele za procenu kvaliteta anestezije po Sisku), stepen intraoperativnog krvarenja (vrednovanjem na skali po Meechanu), intenzitet bola u toku intervencije (korišćenjem

vizuelno-analogne skale), vreme nastupanja i intenzitet postoperativnog bola, kao i broj uzetih analgetika u postoperativnom periodu.

Dobijeni rezultati kliničkog ispitivanja 0,75% rastvora ropivakaina pokazuju da se ovaj lokalni anestetik može uspešno koristiti za postizanje lokalne sprovodne anestezije (mandibularne anestezije) u oralno-hirurškim intervencijama. Na ovakav zaključak ukazuju parametri anestezije dobijeni u ovoj studiji: frekvencija anestezije od 93,3%, početak anestetičkog dejstva- latentni period od 2,5 minuta, dobar kvalitet anestezije, kao i trajanje anestetičkog dejstva od gotovo 7 časova (412 minuta). Posle primene ropivakaina postignut je statistički značajno bolji kvalitet anestezije u poređenju sa bupivakainom, a u poređenju sa lidokainom postignuto je statistički značajno bolje analgetičko dejstvo. Ukupni utisak nakon sprovedene studije je da se 0,75 % rastvor ropivakaina može uspešno koristiti kao lokalni anestetik pri hirurškoj ekstrakciji donjih impaktiranih umnjaka. Takođe 0,75% ropivakain bi mogao da se podjednako efikasno koristi i kod ostalih oralno-hirurških intervencija kada za to postoji indikacija (dugotrajne intervencije, intervencije praćene intenzivnim postoperativnim bolovima, anestetik bez vazokonstriktora)

Ključne reči: ropivakain, impaktirani umnjak, lidokain, bupivakain, lokalna anestezija

Naučna oblast: Stomatologija

Uža naučna oblast: Oralna hirurgija

# **ROPIVACAINE AS LOCAL ANESTHETIC IN SURGERY OF IMPACTED LOWER WISDOM TEETH IN HORIZONTAL POSITION**

## **SUMMARY**

Surgical extraction of impacted lower wisdom teeth is accompanied by severe pain in the postoperative period, especially in the first hours after the intervention. Therefore, the use of long-acting local anesthetics is preferred in the case of surgical extraction of impacted lower wisdom teeth. Ropivacaine is a long-acting amide local anesthetic, structurally similar to bupivacaine. Numerous clinical studies suggest lower cardiotoxicity as well as CNS toxicity of ropivacaine when compared to bupivacaine and its significant characteristic can be that, in contrast to other synthesized local anesthetics, it causes vasoconstriction in the application site.

The aim of our study was to evaluate the anesthetic effect of the local anesthetic 0.75% ropivacaine and its effect on the intraoperative hemostasis during a surgical extraction of impacted lower wisdom teeth in horizontal position. Furthermore, the aim of the research was also to compare the anesthetic effect of 0.75% ropivacaine, 0.5% bupivacaine and 2% lidocaine with adrenaline during surgical extraction of impacted lower wisdom teeth in horizontal position, as well as their analgesic effect in the postoperative period.

The investigation was conducted on the patients of the Department of Oral Surgery, Clinic of Dentistry in Niš, in whom the surgical extraction of impacted lower wisdom teeth in horizontal position was indicated. The total number of patients was 90, and all the patients were divided into three equal groups, 30 patients each. In the first, study group, 0.75% ropivacaine HCL was applied preoperatively; in the second, control group, 0.5% bupivacaine HCL was given; and in the third, control group, 2% lidocaine with adrenaline was administered. The anesthetic was applied by the direct technique of intraoral infiltration anesthesia of N. alveolaris inferior (1.5 ml) and N. lingualis (0.3 ml), as well as by the technique of plexus anesthesia of N. bucalis (0.2 ml). In order to conduct the comparative analysis of the local anesthetics' effects, the following parameters were followed in each of the patients: time of the anesthesia effect beginning, duration of anesthesia, quality of

anesthesia (by using the table for the evaluation of anesthesia quality by Sisk), degree of intraoperative hemorrhage (evaluation by Meechan scale), intensity of pain during the intervention (applying the visual analogue scale), time of the onset and intensity of postoperative pain, as well as the number of analgesics taken during the postoperative period.

The results obtained in clinical trials of 0.75% solution of ropivacaine indicate that this local anesthetic could be successfully used to achieve local infiltration anesthesia (mandibular anesthesia) in oral surgical interventions. This conclusion is suggested by the anesthesia parameters obtained in this study: the anesthesia frequency of 93.3%, the start of anesthetic effect - latent period of 2.5 minutes, a good quality of anesthesia, as well as the duration of anesthetic effect of nearly 7 hours (412 minutes). After the administration of ropivacaine, a statistically significant improvement in quality of anesthesia is achieved as compared to bupivacaine, while in comparison with lidocaine it showed a statistically significantly better analgesic effect. The overall impression after the conducted study is that 0.75% solution of ropivacaine can be successfully used as a local anesthetic at the surgical extraction of impacted lower wisdom teeth. Moreover, the 0.75% ropivacaine could be equally effectively used in other oral surgical procedures when there is an indication (long lasting interventions, interventions followed by intensive postoperative pains, the anesthetic without a vasoconstrictor).

Key words: ropivacaine, wisdom tooth, lidocaine, bupivacaine, local anesthesia

Scientific field: Dentistry

Narrow field of scientific research: Oral surgery

# SADRŽAJ

<b>I PREGLED LITERATURE .....</b>	<b>1</b>
<b>1. IMPAKTIRANI DONJI UMNJACI .....</b>	<b>1</b>
1.1 Dijagnostika i terapija impaktiranih donjih umnjaka.....	1
1.2 Klasifikacija impaktiranih donjih umnjaka.....	3
<b>2. FIZIOLOGIJA NERVA, NASTANKA I PRENOŠENJA NERVNOG IMPULSA .....</b>	<b>7</b>
2.1 Neuron .....	7
2.2 Fiziologija perifernih nerava .....	9
<b>3. BOL .....</b>	<b>12</b>
3.1 Anatomska osnova bola .....	12
3.2 Modulacija bolnog impulsa .....	13
3.3 Neurofiziologija i neurofarmakologija postoperativnog bola.....	14

<b>4. LOKALNI ANESTETICI .....</b>	<b>18</b>
4.1 Istorijski razvoj lokalnih anestetika .....	18
4.2 Farmakologija lokalnih anestetika .....	21
4.2.1 Molekularna struktura lokalnih anestetika .....	21
4.2.2 Stereohemija lokalnih anestetika .....	26
4.2.3 Farmakokinetika lokalnih anestetika .....	28
4.2.4 Način i mesto delovanja lokalnih anestetika.....	31
4.3 Poželjne osobine lokalnih anestetika .....	35
4.4 Klinički parametri anestetičkog dejstva lokalnih anestetika.....	36
4.5 Vrste lokalnih anestetika .....	37
4.5.1 Lokalni anestetici estarske grupe .....	37
4.5.2 Lokalni anestetici amidne grupe .....	40
4.5.2.1 Lokalni anestetici kratkog dejstva i srednje dužine dejstva .....	40
4.5.2.2. Lokalni anestetici dugog dejstva.....	45
4.5.2.3. Ropivakain .....	48
4.6 Vazokonstriktori u lokalnim anestetičkim rastvorima .....	52
4.7 Toksičnost i neželjene reakcije na lokalne anestetike.....	58
<b>II POSTAVKA PROBLEMA .....</b>	<b>71</b>
<b>III CILJ ISTRAŽIVANJA .....</b>	<b>74</b>
<b>IV MATERIJAL I METODE .....</b>	<b>75</b>
1. Studijske grupe.....	75
2. Primenjene tehnike anestezije.....	76
3. Primenjena operativna tehnika.....	77
4. Praćeni parametri .....	78
5. Statistička obrada dobijenih podataka .....	81

<b>V</b>	<b>REZULTATI</b> .....	<b>82</b>
<b>VI</b>	<b>DISKUSIJA</b> .....	<b>96</b>
<b>VII</b>	<b>ZAKLJUČAK</b> .....	<b>106</b>
<b>VIII</b>	<b>LITERATURA</b> .....	<b>108</b>

# I PREGLED LITERATURE

## 1. IMPAKTIRANI DONJI UMNJACI

Pod pojmom impaktiran zub podrazumeva se zub koji nije iznikao u zubni niz u očekivano vreme.<sup>1</sup> Takođe se koriste i pojmovi retiniran i inkludiran zub, pri čemu se pod terminom retiniran zub podrazumeva zub koji je u vilici zadržan bez vidljivih mehaničkih smetnji. Impaktirani zubi mogu biti delimično iznikli tj. poluimpaktirani, i potpuno impaktirani, kada su prekriveni u potpunosti mekim i koštanim tkivima. Najčešći uzrok impakcije zuba je nedovoljna razvijenost vilice, odnosno nedostatak prostora u koji zub treba da nikne. Drugi uzroci impakcije zuba mogu biti nepravilan položaj zuba, pritisak susednog zuba, uklještenje zuba, kompaktnost okolne kosti, dugotrajna zapaljenja, prerani gubitak mlečnih zuba, infekcijom oštećen zametak stalnog zuba, nekroza, povrede, i drugo.<sup>2</sup> Osim lokalnih uzroka i naslednog faktora, na pojavu impaktiranih zuba mogu uticati i preležana oboljenja u detinjstvu, disfunkcija žlezda sa unutrašnjim lučenjem, neuhranjenost i neki ređi poremećaji u razvoju. Najčešće impaktirani zubi su donji i gornji treći molari, zatim gornji očnjaci i donji premolari.<sup>1</sup> Umnjaci su najčešće impaktirani jer poslednji niču i zbog toga najčešće nemaju dovoljno prostora. Treći molari najčešće niču oko 20-te godine života, ali se kod pojedinih pacijenata nicanje može produžiti i do 25-te godine.

### 1.1 DIJAGNOSTIKA I TERAPIJA IMPAKTIRANIH DONJIH UMNJAKA

Najveći broj pacijenata se obraća oralnom hirurгу sa pojavom prvih neprijatnosti izazvanih prisustvom impaktiranih umnjaka, ali se njihovo postojanje često otkriva i pri



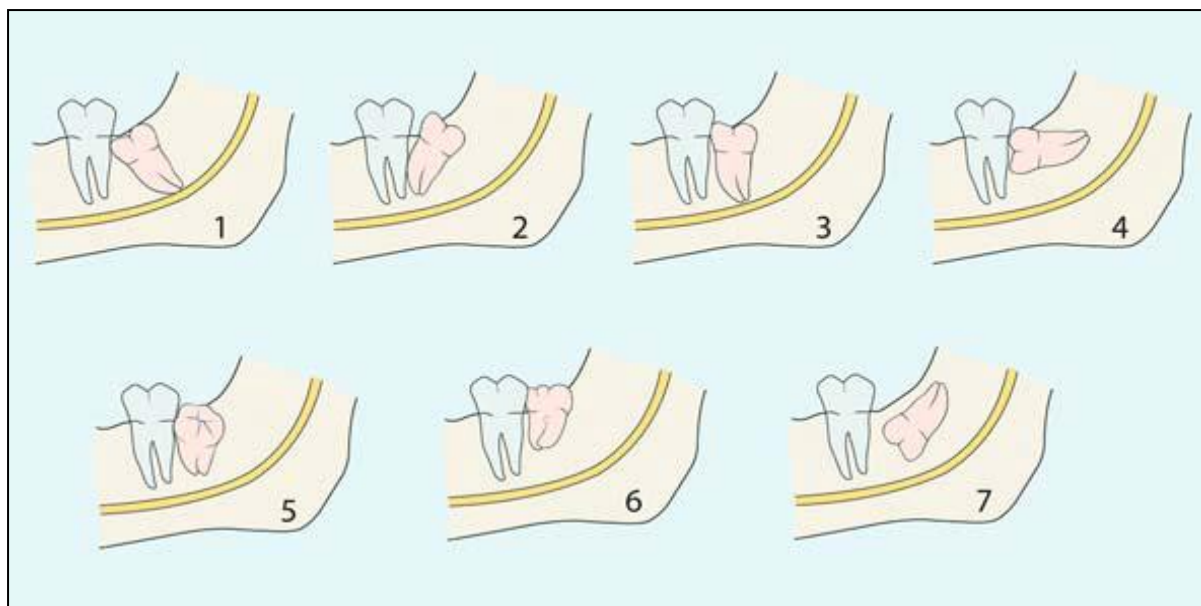
rentgen dijagnostici koja je urađena nevezano za same umnjake. Klinički nalaz zavisi od položaja impaktiranog zuba i postojanja eventualnih komplikacija vezanih za impaktirani umnjak. Klinički pregled je svakako od velike važnosti u postavljanju dijagnoze impaktiranih umnjaka, ali rentgen dijagnostika ima presudnu ulogu u određivanju položaja i oblika impaktiranog trećeg molara, njegovog odnosa sa mandibularnim kanalom, kao i postojanju patoloških promena. Standard u rentgen dijagnostici predstavlja ortopantomografski snimak, dok se u pojedinim slučajevima mogu koristiti retroalveolarni, nagrizni, bočni i veliki pregledni snimak lica. Od izuzetne važnosti u slučaju klinički komplikovanih impaktiranih umnjaka je dijagnostika upotrebom CBCT (Cone Beam Computed Tomography). Ova savremena tehnika radiološke dijagnostike pruža neophodne informacije o tačnom položaju, broju i obliku korenova impaktiranog umnjaka i njegovom odnosu sa okolnim anatomskim strukturama, kao i o eventualnim patološkim lezijama, uz mogućnost trodimenzionalnog prikaza.

Najčešće komplikacije povezane sa impaktiranim umnjacima su perikoronitis, apsces, osteomijelitis, resorpcija korena susednog zuba, prisustvo patoloških lezija. Sve ove komplikacije mogu imati blag oblik, ali mogu predstavljati ozbiljnu pretnju zdravlju pacijenta, pa čak ga i životno ugroziti. Svakako najčešća komplikacija povezana sa impaktiranim donjim umnjacima je pojava perikoronitisa, koji je praćen jakim bolovima i pojavom trizmusa različitog stepena, a u ne malom broju slučajeva dolazi do propagacije infekcije, najpre u susedne anatomske prostore, sa mogućim daljim komplikacijama. Impaktirani donji umnjaci često mogu dovesti do gubitka drugog molara, kao posledica resorpcije korena ili prisustva paradontalnih oboljenja. Oko impaktiranog donjeg umnjaka može doći do razvoja patoloških lezija, poput folikularne ciste ili keratocističnog tumora, ali i ameloblastoma<sup>1</sup> koji zahteva argesivan hirurški tretman<sup>1</sup>. Kod svih ovih komplikacija, terapija podrazumeva i hiruršku ekstrakciju impaktiranog umnjaka, na samom početku lečenja ili u kasnijoj fazi. Ekstrakcija impaktiranog umnjaka sprovodi se i u lečenju fokalnih oboljenja, iz ortodontskih razloga ili pri izradi protetskih nadoknada. I dok je tretman impaktiranih umnjaka koji su uzrok oboljenja jasan, i dalje postoje nedoumice da li ekstrahirati asimptomatičan impaktirani zub.<sup>3</sup> Pri tom treba biti svestan da odsustvo simptoma ne znači i odsustvo oboljenja. U udžbenicima<sup>1,2</sup> prevladava mišljenje da impaktirane umnjake treba ekstrahirati zbog prevencije mogućih komplikacija, kao i zbog činjenice da se sama intervencija i postoperativni tok dosta povoljnije odvijaju u mlađem životnom dobu. Odlaganje hirurške intervencije predlažu u slučaju dubokih impakcija koje ne prave nikakve

smetnje, a njihovo vađenje bi predstavljalo težak zahvat sa velikom verovatnoćom povrede susednih anatomskih struktura, kao i u kod pacijenata sa kompromitovanim zdravstvenim statusom, ako je u pitanju asimptomatski impaktiran zub. Kod starijih pacijenata vilčna kost je neelastična, atrofična, uz pojačanu kalcifikaciju, a u velikom procentu prisutno je neko hronično sistemsko oboljenje, što znatno otežava samu intervenciju i čini je rizičnijom. Takođe je prisutno otežano i produženo zarastanje rane uz češću pojavu infekcija. U slučaju da impaktirani umnjak ne stvara tegobe pacijentu, odnosno da ne postoji oboljenje vezano za impaktirani zub, Mettes i sar.<sup>4</sup> smatraju da ne postoje dokazi koji bi podržali ili opovrgli preventivnu ekstrakciju i predlažu samo praćenje pacijenta, ali bez preporuke kako bi se praćenje odvijalo. Dodson i sar.<sup>3</sup> smatraju da nema dovoljno podataka da bi se odgovorilo na pitanje da li je bolje ekstrahirati ili ne impaktirani zub bez znakova oboljenja. U slučaju da se hirurrg i pacijent opredele za praćenje takvog zuba, ovi autori predlažu da se ono obavlja u periodu od 24 meseca, uz preporuku da to praćenje vrši kompetentan lekar.

## 1.2 KLASIFIKACIJA IMPAKTIRANIH DONJIH UMNJAKA

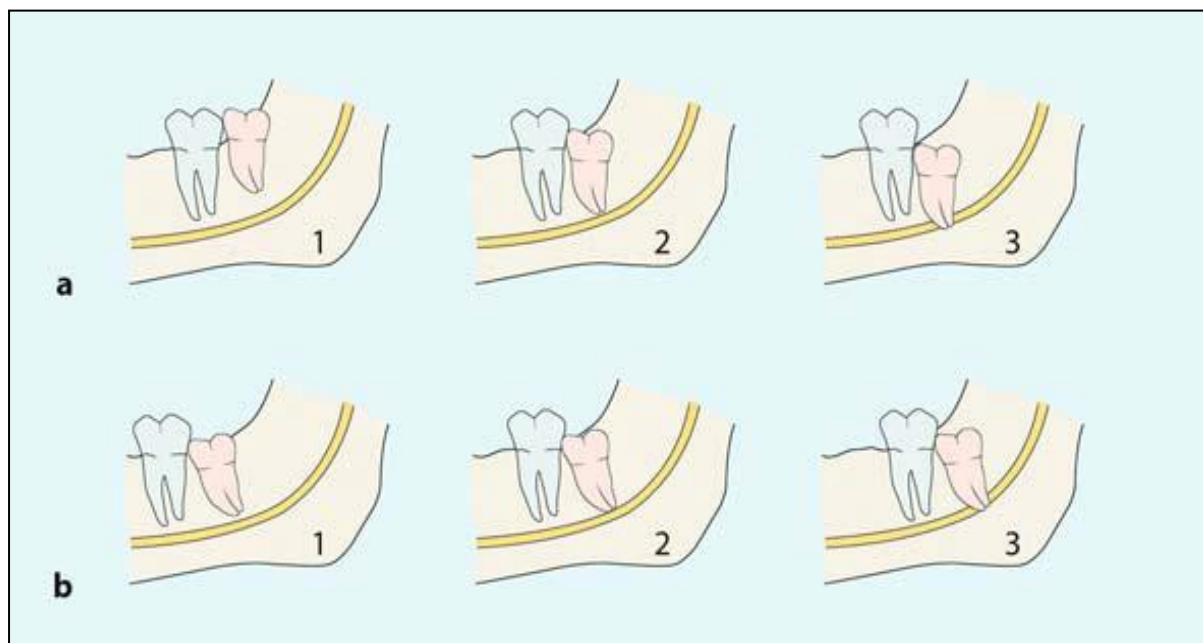
Impaktirani donji umnjaci mogu imati različite položaje u mandibuli, od čega zavisi i hirurška tehnika njihove ekstrakcije. Ekstrakcija impaktiranih donjih umnjaka može varirati od izuzetno teške do relativno lake intervencije. U cilju uspešnog izvođenja ove hirurške intervencije, potrebno je između ostalog, izvršiti i preoperativnu procenu položaja impaktiranog umnjaka. Tokom godina dato je više predloga za klasifikaciju impaktiranih donjih umnjaka, a najveći broj njih vrši klasifikaciju na osnovu analize rentgen snimaka. Jedna od najprihvaćenijih klasifikacija je data od strane Winter-a<sup>5</sup>, a zasnovana je na angulaciji uzdužne ose impaktiranog umnjaka u odnosu na uzdužnu osu donjeg drugog molara. Prema ovoj klasifikaciji impaktirani umnjaci mogu zauzimati vertikalni, mezioangularni, horizontalni, distoangularni, bukoangularni, lingvoangularni, obrnut položaj, i ostale atipične položaje. Gotovo identičnu klasifikaciju navode i Archer (1975) i Kruger (1984).<sup>6</sup> Šematski prikaz ove klasifikacije dat je na slici 1.1.



**Slika 1.1** Klasifikacija impaktiranog donjeg umnjaka prema angulaciji<sup>6</sup>

1.mezioangularni položaj 2.distoangularni položaj 3.vertikalni položaj 4.horizontalni položaj 5.bukoangularni položaj 6.lingvoangularni položaj 7.obrnuti položaj

Klasifikaciju koja se zasniva na odnosu impaktiranog donjeg umnjaka prema prednjoj ivici ramusa dali su Pell i Gregory (1933), a podrazumeva tri klase (1,2 i 3).<sup>6</sup> Klasa 1 se odnosi na situaciju kada postoji dovoljno prostora između ramusa i drugog molara, odnosno kada je meziodistalni dijametar krune impaktiranog zuba u potpunosti ispred prednje ivice ramusa. Klasa 2 je kada je prostor između ramusa i drugog molara nedovoljan za smeštaj trećeg molara, tj. kada je umnjak pozicioniran posteriorno tako da je približno jedna polovina prekrivena ramusom. Klasa 3 je kada je najveći deo trećeg molara smešten u ramusu. Pell i Gregory daju i klasifikaciju trećih molara prema njihovoj dubini u kosti u odnosu na okluzalnu ravan drugog molara, tekođe u tri klase: A, B i C. Stepen težine impakcije meri se prema ovoj klasifikaciji debljinom kosti koja prekriva krunu impaktiranog umnjaka. Klasa A je kada je okluzalna površina trećeg molara blizu nivoa okluzalne ravni drugog molara. Klasa B impakcije je kada je okluzalna površina impaktiranog umnjaka između okluzalne ravni i cervikalne linije drugog molara. Klasa C je kada je okluzalna površina impaktiranog trećeg molara ispod cervikalne linije drugog molara. Na slici 1.2 dat je šematski prikaz klasifikacije impaktiranih umnjaka prema Pell i Gregory.



**Slika 1.2** Klasifikacija impaktiranih donjih umnjaka prema Pell i Gregory<sup>6</sup>

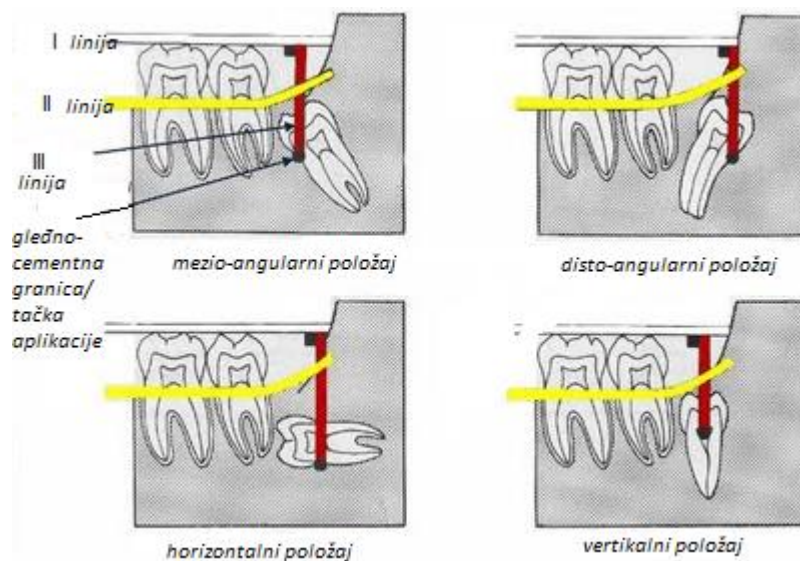
*a. prema dubini impakcije u kosti b. prema rastojanju između drugog molara i prednje ivice ramusa mandibule*

Težina hirurške intervencije ekstrakcije impaktiranog donjeg umnjaka, osim od angulacije, odnosa prema ramusu mandibule i dubini impakcije, zavisi i od drugih faktora kao što su: morfologija korenova trećeg molara, gustina okolne kosti, veličina folikularnog sakusa, kontakt sa drugim molarom i odnos prema mandibularnom kanalu. Ovaj poslednji parametar poslužio je kao osnova za klasifikaciju koju su predložili Naaj i saradnici (2010)<sup>7</sup> a koja se zasniva upravo na odnosu trećeg molara prema mandibularnom kanalu. Tip I predstavlja situaciju kada su korenovi umnjaka u potpunosti iznad mandibularnog kanala. Tip II je podeljen na dva podtipa. Kod tipa IIa, do trećine dužine korena umnjaka se nalazi ispod mandibularnog kanala. Tip IIb predstavlja takvu impakciju, gde je više od jedne trećine dužine korena umnjaka ispod mandibularnog kanala, i to je situacija za koju autori predlažu sagitalnu split osteotomiju kao način pristupa pri eventualnoj hirurškoj intervenciji. Tip III je impaktirani donji umnjak koji je u potpunosti lokalizovan ispod mandibularnog kanala, za koji autori preporučuju ekstraoralni pristup kroz submandibularni prostor.

Renton i sar.<sup>8</sup> smatraju da su glavni faktori koji utiču na dužinu hirurške intervencije sledeći: dubina impakcije, gustina kosti, starost pacijenta, blizina mandibularnog kanala i hirurg. Renton<sup>9</sup> deli faktore koji utiču na procenu težine impakcije umnjaka u tri grupe:

- faktori u odnosu na pacijenta (saradnja, starost, nacionalnost, otvaranje usta)
- faktori u odnosu na zub (dubina impakcije, morfologija korenova, stanje zuba)
- hirurški faktori (obuka i tehnika hirurga)

Položaj i dubina impaktiranog donjeg umnjaka može se odrediti i pomoću Winter-ovih linija<sup>5</sup>, koje su predstavljene sa tri imaginarne linije „nacrtane“ na rentgen snimku (slika 1.3).



**Slika 1.3** Winter-ove linije<sup>5</sup>

Prva linija je povučena preko okluzalnih površina izniklih donjih molara i produžava se distalno, preko umnjaka. Pokazuje razliku u okluzalnom nivou između prvog i drugog molara i impaktiranog umnjaka. Druga linija predstavlja visinu kosti i proteže se od površine kosti distalno od umnjaka do vrha interdentalnog septuma između prvog i drugog molara. Ova linija označava marginu alveolarne kosti koja prekriva impaktirani umnjak i može donekle ukazati koliko je potrebno ukloniti kosti da bi se umnjak ekstrahirao. Treća linija je imaginarna linija koja se pruža vertikalno od druge linije do imaginarne tačke aplikacije poluge, koja je najčešće cementno-gleđni spoj na mezijalnom delu impaktiranog umnjaka (osim kod disto-angularnog položaja umnjaka, kada je na distalnom cementno-gleđnom spoju). Treća linija ukazuje na količinu kosti koju treba ukloniti pre elevacije umnjaka, odnosno može ukazati na dubinu umnjaka u vilici i težinu njegove ekstrakcije.

## 2. FIZIOLOGIJA NERVA, NASTANKA I PRENOŠENJA NERVNOG IMPULSA

Da bi se razumeo način dejstva lokalnih anestetika, potrebno je poznavanje osnova nervne sprovodljivosti. Iz tog razloga ovde će ukratko biti opisana anatomija i fiziologija nerva.

### 2.1 NEURON

Nervna ćelija ili neuron predstavlja strukturnu jedinicu nervnog sistema. Postoje dva osnovna tipa neurona: senzorni ( aferentni) i motorni ( eferentni), koji se razlikuju u strukturi. Senzorni neuron koji sprovodi osećaj bola sastoji se od tri glavna dela. Zona *dendrita* je najdistalniji segment senzornog neurona, i sastoji se od razgranatih nervnih završetaka, koji reaguju na stimulaciju u tkivu stvaranjem impulsa koji se prenosi centralno duž *aksona*. Akson je najčešće dugačka struktura, na čijem mezijalnom (centralnom) kraju dolazi do granjanja koje formira sinapse sa različitim jezgrima CNS-a. Treći deo neurona je *telo*(soma) koje je kod senzornog neurona smešteno na odstojanju od aksona i ne učestvuje u prenošenju impulsa, a njegova glavna uloga je u metabolizmu kompletnog neurona. Kod motornih neurona, koji prenose impulse iz CNS-a ka periferiji, telo je umetnuto između aksona i dendrita, te osim metaboličke funkcije ima ulogu i u provođenju impulsa.<sup>10</sup>

Pojedinačno nervno vlakno (akson) je dugačak cilindar neuralne citoplazme (aksoplazma) koji je obložen tankim omotačem- nervnom membranom (aksolema), kojom je odvojen od ekstracelularne tečnosti. Kod nekih nerava i sama membrana je pokrivena mijelinom- izolacionim slojem bogatim mastima. Nervna membrana, kojoj se pripisuje uloga u ekscitabilnosti i provodljivosti, je debljine 70-80 Å (angstrom- 1/10000 µm).<sup>10</sup> Membrana se sastoji od dva sloja fosfolipida i pridruženih proteina, lipida i ugljenih hidrata. Lipidi su orijentisani njihovim hidrofилnim krajem prema spolja. Proteini, koji predstavljaju primarne

organizacione elemente membrane, klasifikovani su kao transportni proteini (kanali, nosači ili pumpe) i receptorska mesta. Nervna membrana odvaja vrlo različite koncentracije jona unutar aksona i ekstracelularne tečnosti. Kada je u stanju mirovanja, membrana ima oko 50 puta veći električni otpor od ekstra i intracelularne tečnosti, i tako sprečava prolazak jona natrijuma, kalijuma i hlora ispod njihovog koncentracionog gradijenta. Pri prolasku nervnog impulsa električna sprovodljivost nervne membrane se uvećava približno sto puta, dozvoljavajući prolazak jona natrijuma i kalcijuma, što obezbeđuje energiju za sprovođenje impulsa duž nerva. Nervna vlakna su podeljena u tri kategorije : A, B i C. Nervna vlakna A tipa su dalje podeljena na četiri podkategorije<sup>11</sup> : alfa, beta, gama i delta. A-alfa nervna vlakna su najveća i sprovode motorne impulse. A-beta vlakna inervišu određene mišiće i prvenstveno sprovode pritisak i lagani dodir. A-gama vlakna inervišu mišićna vretena za propriocepciju zglobova . A-delta vlakna su najmanja nervna vlakna A tipa i sprovode bolne (oštar bol) i temperaturne senzacije i znake oštećenja tkiva. B vlakna su preganglionska, simpatička nervna vlakna, manja od vlakana A tipa. Sva vlakna A i B tipa su mijelinska nervna vlakna. Nervna vlakna C tipa su najmanja, nemijelinska i provode bol, temperaturu i postganglionsku autonomnu funkciju. Bolni stimulusi prenose se putem A-delta i C nervnih vlakana.<sup>12</sup> Mijelinska nervna vlakna pokrivena su spiralno obmotanim omotačem od lipoproteina mijelina, koji je specijalizovana forma Švanovih (Schwann) ćelija. Svako mijelinsko nervno vlakno je obmotano svojim omotačem. Mijelinski omotač osim lipida (75%) sadrži proteine (20%) i ugljene hidrate (5%). Između dve Švanove ćelije, na svakih 0,5-3 mm nalaze se male površine bez mijelinskog omotača, koja se nazivaju Ranvijerovim suženjima. Nemijelinska nervna vlakna su takođe okružena omotačem od Švanovih ćelija, pri čemu grupa nemijelinskih vlakana ima isti omotač. Zbog izolacionog svojstva mijelinskog omotača, mijelinski nervi provode impulse mnogo brže od nemijelinskih nerava iste veličine.

Periferni nerv se sastoji od mnoštva nervnih vlakana (aksona), koja su grupisana u nervne snopove ili fascikule, koji su okruženi ćelijskim omotačem, perineurijumom. Prostor između perineurijuma i nervnih snopova naziva se endoneurijum i sadrži kapilare, fibroblaste, mast-ćelije i snopove kolagena. Više fascikula okruženo je vezivnim omotačem-epinurijumom.<sup>13</sup>

## 2.2 FIZIOLOGIJA PERIFERNIH NERAVA

Funkcija nerava je da prenose poruke iz jednog dela u drugi deo tela, koje su u obliku električnog akcionog potencijala i nazivaju se impulsima. Akcioni potencijal je prolazna depolarizacija membrane, koja je rezultat kratkotrajnog povećanja permeabilnosti membrane za natrijum, a obično i za odloženo povećanje permeabilnosti za kalijum. Impulsi mogu biti inicirani hemijskim, termičkim, mehaničkim ili električnim nadražajima. Kada nadražaj inicira impuls u nervnom vlaknu, amplituda i oblik impulsa ostaju nepromenjeni bez obzira na promene u kvalitetu ili snazi nadražaja. Impuls ostaje isti dok prolazi kroz nerv, jer energija koja se koristi za njegovo širenje potiče iz energije koja se oslobađa duž nerva, a ne jedino iz početnog nadražaja. Nerv poseduje potencijal mirovanja ( $-70\text{mV}$ ) duž nervne membrane, koji potiče od razlike u koncentraciji jona na obe strane membrane (unutrašnjost je negativna). Kada nadražaj pobudi nerv najpre nastaje početna faza *spore depolarizacije*, u kojoj električni potencijal unutar nerva postaje manje negativan. Pošto opadajući električni potencijal dostigne kritični nivo, nastupa ekstremno brza faza depolarizacije koja se naziva prag stimulacije ili prag paljenja. Ova faza *brze depolarizacije* izaziva promenu električnog potencijala duž membrane, pa je unutrašnjost nerva sada pozitivna ( $+40\text{mV}$ ). Posle depolarizacije, dolazi *faza repolarizacije*, u kojoj unutrašnji električni potencijal postepeno postaje negativan, dok se ne uspostavi početni potencijal mirovanja od  $-70\text{mV}$ . Ceo ovaj proces depolarizacije i repolarizacije traje oko 1 msec. Prethodni niz događaja zavisi od dva važna faktora: koncentracije elektrolita u aksoplazmi i ekstracelularnoj tečnosti i permeabilnosti nervne membrane za jone natrijuma i kalijuma.

U stanju mirovanja nervna membrana je neznatno propustljiva za jone natrijuma, dok joni kalijuma i hlora slobodno prolaze. Kalijum ostaje u aksoplazmi uprkos mogućnosti da slobodno prolazi nervnu membranu i uprkos njegovom koncentracionom gradijentu (intracelularna koncentracija  $\text{K}^+$  je oko 27 puta veća u odnosu na ekstracelularnu), jer negativni naboj nervne membrane zadržava pozitivno naelektrisane jone kalijuma elektrostatskim privlačenjem. Hlor ostaje van nervne membrane (iako je ekstracelularna koncentracija  $\text{Cl}^-$  oko 11 puta veća u odnosu na intracelularnu), zbog suprotnog elektrostatičkog uticaja. Natrijum migrira u unutrašnjost jer su i koncentracioni (veća je koncentracija ekstracelularno oko 14 puta) i elektrostatički gradijent (pozitivni joni  $\text{Na}^+$  privlače se negativnim intracelularnim potencijalom), naklonjeni takvoj migraciji. Masivan



ulazak jona natrijuma sprečava jedino činjenica da je nervna membrana u stanju mirovanja relativno neprolazna za natrijum.

Ekscitacija nerva vodi ka povećanju permeabilnosti nervne membrane za jone natrijuma. Ovo se postiže prolaznim širenjem jonskih kanala u membrani, dovoljno da dozvoli nesmetan prolaz natrijumovih jona. Natrijumski (jonski) kanali su molekularne strukture koje posreduju prolasku natrijuma. Kanal je najverovatnije lipoglikoprotein, čvrsto postavljen u membrani, unutrašnjeg dijametra  $0,3 \times 0,5$  nm.<sup>14</sup> Jonski kanali mogu biti pasivni, aktivni i voltažno- zavisni, koji se otvaraju ili zatvaraju u zavisnosti od razlike u membranskom potencijalu. Voltažno- zavisni kanali sastoje se od  $\alpha$ - podjedinice i jedne ili dve  $\beta$ -podjedinice.  $\alpha$ - podjedinica je sastavljena od 4 oblasti (D1-4), koje sadrže 6 heličnih trans-membranskih segmenata (S1-6).<sup>15</sup> Brz prodor jona natrijuma u unutrašnjost nervne ćelije izaziva depolarizaciju nervne membrane od nivoa mirovanja do praga paljenja od približno -50 do -60 mV. To smanjenje negativnog transmembranskog potencijala od 15 mV (od -70 do -55 npr.) je neophodno za postizanje praga stimulacije- razlika napona manja od 15 mV neće inicirati impuls. Kod normalnog nerva prag stimulacije je konstantan. Izlaganje nerva dejstvu lokalnog anestetika podiže prag stimulacije, što znači da više natrijumovih jona mora da prođe kroz membranu da bi se negativni transmembranski potencijal snizio do nivoa kada će nastupiti depolarizacija. Kada je postignut prag stimulacije permeabilnost membrane za natrijumove jone naglo raste i oni brzo ulaze u aksoplazmu. Na kraju depolarizacije (vrh akcionog potencijala) električni potencijal nerva je promenjen i iznosi +40 mV. Proces depolarizacije traje oko 0,3 msec.

Akcioni potencijal je završen kada je membrana repolarizovana, što je prouzrokovano prestankom povećane permeabilnosti za natrijum. Takođe je povećana permeabilnost kalijuma, što dovodi do brže repolarizacije membrane. Kretanje natrijumovih jona u ćeliju za vreme depolarizacije i kalijumovih jona iz ćelije za vreme repolarizacije su pasivni jer se kreću u skladu sa koncentracionim gradijentom. Manje količine natrijuma unutar nervne ćelije i kalijuma van ćelije, koje zaostanu pošto se potencijal membrane vrati na početni nivo (-70 mV), prebacuju se aktivnim transferom („natrijumska pumpa“) uz utrošak energije dobijene iz adenzin trifosfata (ATP).<sup>15</sup> Za ceo proces repolarizacije potrebno je 0,7 msec.

Neposredno po inicijaciji akcionog potencijala, određeno vreme nerv nije u stanju da odgovori na još jedan nadražaj, bez obzira na njegovu jačinu. Ovaj period se označava kao apsolutni refraktorni period i traje otprilike koliko i akcioni potencijal. Na njega se nastavlja

relativni refraktorni period u kome novi impuls može biti iniciran samo jačim nadražajem nego uobičajeno.<sup>10</sup>

Posle nastanka akcionog potencijala, impuls se kreće duž površine aksona. Nadražaj remeti ravnotežu nervne membrane u mirovanju i dolazi do trenutne izmene transmembranskog potencijala: negativno naelektrisana unutrašnjost ćelije prelazi u pozitivno, a spoljašnjost ćelije iz pozitivnog u negativno naelektisanje. Ta nova ravnoteža naelektrisanja u delu nerva izaziva lokalnu struju koja se kreće od depolarizovanog segmenta ka susednom segmentu u mirovanju. Prošireni impuls putuje duž nervne membrane prema CNS-u, a njegovo širenje se razlikuje kod nemijelinskih i mijelinskih nerava. Širenje impulsa kod nemijelinskih nervnih vlakana se karakteriše kao relativno spor proces (1,2 m/sec) u poređenju sa brzinom širenja impulsa kod mijelinskih vlakana (14,8- 120 m/sec za A vlakna).<sup>16</sup> Sprovođenje impulsa kod mijelinskih vlakana odvija se samo na Ranvijerovim suženjima, tako da se impulsi prenose skokovito. Ovaj način prenosa impulsa je energetski efikasniji, nego kod nemijelinskih vlakana. Sa povećanjem dijametra aksona povećava se i debljina mijelinskog omotača i rastojanje između Ranvijerovih suženja, pa je brzina sprovođenja veća kod debljih aksona. U slučaju da je sprovođenje impulsa blokirano na jednom suženju, lokalna struja će preskočiti to suženje i izazvati depolarizaciju na sledećem suženju. Da bi se izazvala prava blokada nerva, potrebno je da je bar 8-10 mm dužine nerva pokriveno anestetičkim rastvorom.<sup>17</sup>

## 3. BOL

Bol se definiše prema Međunarodnoj asocijaciji za proučavanje bola (International Association for the Study of Pain- IASP) kao „neprijatno senzorno i emocionalno iskustvo koje je posledica stvarnog ili potencijalnog oštećenja tkiva“. <sup>18</sup> Glavni aspekt ove definicije je da se bol definiše u odnosu na ljudsko iskustvo. Priroda i jačina bola su posledice i senzornih događaja koji nastaju posle oštećenja tkiva i afektivno-kognitivnih mehanizama.

Jedan od aspekata bola je nocicepcija, koja je kompleksna serija elektrohemijskih događaja koji se dešavaju između mesta oštećenja tkiva i percepcije bola. Nocicepcija se sastoji od četiri procesa: <sup>19</sup>

- transdukcije, dešava se kada štetni nadražaj deluje na slobodne nervne završetke u različitim tkivima, što dovodi do depolarizacije i stvaranja nervnog impulsa.
- transmisije, odnosno prenošenje tih nervnih impulsa kroz centralni nervni sistem
- modulacije, podrazumeva aktivnost CNS-a koja prigušuje i kontroliše dolazne bolne signale
- percepcije, gde se transdukcija, transmisija i modulacija razvijaju u subjektivno, senzorno i emocionalno bolno iskustvo.

### 3.1 ANATOMSKA OSNOVA BOLA

Glavna inervacija orofacijalnih struktura dolazi od trigeminalnog nerva, koji je mešovit i sadrži senzorne i motorne nerve. Senzorna vlakna polaze sa periferije unutar tri glavne grane do svojih ćelijskih tela u trigeminalnom ganglionu, koji je smešten na podu srednje kranijalne fose. Od ganglionu, senzorna nervna vlakna pružaju se centralno do trigeminalnog jedra u moždanom stablu u nivou ponsa. Štetni nadražaji se detektuju terminalnim završecima nociceptivnih aferentnih nervnih vlakana: A- $\delta$  (mijelinska, brzo sprovodna) i C vlakna (nemijelinska, sporo provodna). Ovi nociceptori se nalaze u mukozi, koži, periostu, mišićima i zubnoj pulpi. Prvi neuron koji prenosi informaciju se naziva primarni aferentni neuron ili neuron prvog reda, i on prima nadražaj sa senzornog receptora. Impulsi koje prenosi trigeminalni nerv ulaze direktno u moždano stablo u region ponsa u sinapsi sa

trigeminalnim spinalnim jedrom. Ovaj trigeminalni kompleks produžava se od ponsa do gornje cervikalne moždine, i može se podeliti na glavno senzorno jedro i jedro spinalnog trakta. Spinalni trakt je podeljen na subnucleus oralis, subnucleus interpolaris i subnucleus caudalis. Veruje se da subnucleus caudalis ima ulogu u trigeminalnim nociceptivnim mehanizmima i da je homolog substanciji gelatinosi kičmene moždine.<sup>20</sup> Trigeminalni neuroni drugog reda pružaju se do talamusa od sinapsi sa primarnim aferentnim neuronima u subnucleusu caudalisu. Kao i u dorzalnim rogovima, ovi interneuroni predstavljaju tri tipa prenosnih ćelija: a) neurone širokog opsega koji su odgovorni i za štetne nadražaje kao i za nadražaje dodira; b) neurone koji reaguju jedino na štetne nadražaje iz A- $\delta$  i C-vlakana; i c) neurone mehano-receptora koji ne primaju bolni nadražaj, ali reaguju na blag dodir koji se prenosi velikim mijelinskim A-vlaknima. Najveći broj aferentnih neurona drugog reda u spinalnom dorzalnom rogu i trigeminalnom jedru, prelaze na kontralateralnu stranu i penju se spinothalmičkim i trigeminotalamičkim putem do talamusa, gde se povezuju sa neuronima trećeg reda. Ovi neuroni se zatim pružaju do različitih regija u senzornom cerebralnom korteksu i do limbičkog prosencephalona. Ovi impulsi učestvuju u senzornoj i emocionalnoj komponenti bola.<sup>21</sup> Različite strukture CNS-a učestvuju u senzornom i emocionalnom aspektu bola, iako imaju zajednički mehanizam na periferiji, gde A- $\delta$  i C-vlakana imaju ulogu nociceptora. Diferencijacija ova dva procesa počinje u dorzalnom rogu kičmene moždine: senzorna transmisija ide spinothalmičkim putem, a emocionalna komponenta se prenosi spinoretikularnim putem koji vodi do limbičkih regiona.<sup>22</sup> Limbički sistem ima važnu ulogu u ispoljavanju emocija, a sastoji se od limbičkog korteksa, amigdale i hipokampusu.

### 3.2 MODULACIJA BOLNOG IMPULSA

Melzack i Wall su predložili, takozvanu teoriju kapije koja predstavlja moguće objašnjenje neurofizioloških osnova modulacije bola.<sup>23</sup> Osnovu ove teorije čini činjenica da impuls stvoren bolnim stimulusom biva modifikovan pri njegovom prolasku od perifernog nervnog vlakna do neurona u kičmenoj moždini dejstvom jednog specijalizovanog mehanizma zvanog kapija. Objašnjenje ovog mehanizma bilo bi da bolni impuls može proći ka mozgu samo ako je kapija otvorena. Ako je ona, međjutim, zatvorena ili delimično otvorena impuls ne ide ka višim centrima. Otvorenost kapije zavisi od uravnoteženosti aktivnosti u malim i velikim aferentnim neuronima i u dugim descedentnim vlaknima koja silaze iz viših centara.<sup>23</sup>

Identifikovane su četiri regije CNS-a koje učestvuju u modulaciji bolnog impulsa, prigušujući i kontrolišući dolazeće bolne signale:

- Spinalni nivo- mehanizam kapije na prvom sinaptičkom prenosu u dorzalnom rogu može da spreči bolne signale da dospeju do centralnog neurona. U ovaj mehanizam uključena su A- vlakna, čija stimulacija aktivira ćelije supstancije gelatinoze koja zatvara kapiju za bolne impulse.<sup>24</sup>
- Periakvaduktalna siva masa- ima ulogu u pokretanju silaznog kontrolnog sistema koji deluje na trigeminalne i spinalne neurone. Ova siva masa sadrži značajnu količinu endogenih opioidnih peptida.<sup>25</sup>
- Rostralna ventromedijalna medula, koja obuhvata i nucleus raphe magnus i retikularnu supstancu
- Dorzo-lateralni pontomezencefalični tegmentum, koji sadrži neurone koji se prostiru direktno do dorzalnih rogova

### 3.3 NEUROFIZIOLOGIJA I NEUROFARMAKOLOGIJA POSTOPERATIVNOG BOLA

Akutni bol je posledica aktivacije nociceptivnih senzornih završetaka u oštećenom tkivu. Direktni bolna aktivacija najčešće nestane vrlo brzo sa povlačenjem štetnog stimulusa, ali sam bol može trajati znatno duže, ponekad i danima. U slučaju hirurškog uklanjanja impaktiranog umnjaka, bol koji traje satima i danima posle završetka intervencije ne potiče direktno od početnog oštećenja, već od kasnijeg razvoja serije promena u perifernom tkivu i trigeminalnom jedru. Hiperalgzija (povećana osetljivost na bol) i alodinija (bol koji je izazvan stimulusom koji normalno ne provocira bol) često pogoršavaju bol u različitom vremenskom periodu posle operacije, a posledica su povećane osetljivosti nociceptora (periferna senzibilizacija) i pojačanog odgovora neurona u CNS-u (centralna senzibilizacija).<sup>26,27</sup> Hiperalgzija je prisutna i na mestu operativne rane, ali i u okolnom tkivu koje nije oštećeno. Kod ovih pacijenata hiperalgzija se karakteriše spontanim bolovima, smanjenim pragom bola i povećanom percepcijom bola na nadražaj.<sup>28</sup> Periferna senzibilizacija nastaje usled promena u samom tkivu posle povrede. Kao posledica izazvane inflamacije dolazi do oslobađanja brojnih hemijskih medijatora koji senzibilišu nociceptivne završetke u

tkivu, zbog čega oni generišu senzorne impulse i na stimulse koji bi uobičajeno bili suviše slabi. Periferna senzibilizacija se dešava isključivo na nociceptivnim završetcima A- $\delta$  i C- vlakana u perifernom tkivu, što povećava osetljivost mukoze (hiperalgezija i alodinija) i bolnost tkiva, posebno na pokret, izazivajući trizmus posle hirurškog uklanjanja umnjaka.<sup>29</sup> Centralna senzibilizacija predstavlja abnormalno pojačanje dolazećih senzornih signala u CNS-u, pre svega u kičmenoj moždini ili trigeminalnom jedru. Pored pojačanja signala nociceptora, pojačava i signal A- $\beta$  senzornih vlakana, što dovodi do toga da se dodir oseća kao bol.<sup>30</sup> Akutni bolni nadražaj izaziva posebno centralnu senzibilizaciju impulsa koji se prenose preko nociceptivnih senzornih C- vlakana, pri čemu se oslobađaju transmitteri supstanca P, peptid srodan kalcitoninu (calcitonin gene-related peptide, CGRP), glutamat i aspartat.<sup>21</sup>

Hirurška intervencija aktivira inflamatorni proces koji je složena serija biohemijskih i ćelijskih događaja koji uključuju raznovrsne medijatore zapaljenja i algogene supstance, a koji izazivaju vaskularne i neuralne efekte.<sup>31</sup> Vaskularni efekti su vazodilatacija i povećana propustljivost krvnih sudova što dovodi do edema. Neuralni efekti uključuju aktivaciju ili senzibilizaciju nociceptora. Neki od ovih medijatora su dati u tabeli 3.1

**Tabela 3.1** Efekat medijatora zapaljenja na nociceptore i bol<sup>21</sup>

Medijator	Efekat na nociceptore	Efekat na bol
Kalijum	aktivira	++
ATP	aktivira	++
Serotonin	aktivira	++
Bradikinin	aktivira	+++
Histamin	aktivira	+
Prostaglandini	<i>senzibiliše</i>	$\pm$
Leukotrieni	<i>senzibiliše</i>	$\pm$
Supstanca P	<i>senzibiliše</i>	$\pm$
CGRP	<i>senzibiliše</i>	$\pm$

Produžena sinteza ili oslobađanje ovih medijatora zapaljenja doprinosi produženju inflamatornog bola u oralnoj hirurugiji.<sup>21</sup> Algogene supstance potiču iz bar tri izvora: iz samih oštećenih ćelija, ekstravazacijom plazme i migracijom limfocita ili iz nociceptora. Oštećenjem ćelija tkiva oslobađa se intracelularni sadržaj. Supstance najčešće umešane u brzi odgovor na oštećenje tkiva i bol su kalijum i adenozin trifosfat (ATP). Povećana koncentracija kalijuma usled njegovog oslobađanja iz citozola, putem kalijumovih kanala dovodi do ekscitacije neurona i nociceptora. ATP otvara nespecifične katjonske kanale na senzornim neuronima, čime se stvara direktna veza između ATP-a oslobođenog iz povređenog tkiva i ekscitacije senzornih neurona.<sup>32</sup> Ostale algogene supstance se moraju sintetisati ili ćelije koje ih sadrže moraju doći do mesta tkivnog oštećenja, gde dolazi do nagomilavanja ili oslobađanja algogenih supstanci. Bradikinin i serotonin su supstance koje se oslobađaju posle oštećenja tkiva, a koje su u stanju da izazovu bol. Bradikinin se sintetise u plazmi posle povrede krvnih sudova, kao sporedni produkt kaskadne reakcije koagulacije. Enzim prekalikrein se pretvara u kalikrein, koji deluje na kininogen, prekursor bradikinina, koji se oslobađa u tkivima. Bradikinin ima široko proinflatorno dejstvo: on je snažan aktivator nociceptora, povećava vaskularnu propustljivost, pojačava vazodilataciju i izaziva hemotaksu leukocita.<sup>33</sup> Bradikinin je prisutan u inflamatornom eksudatu i izaziva bol kada je dat intradermalno, intra-arterijski ili intraperitonealno.<sup>33-36</sup> Serotonin se oslobađa iz aktivisanih trombocita i mast-ćelija, a nalazi se u inflamatornom eksudatu u velikoj koncentraciji.<sup>37</sup> U stanju je da aktivira nociceptore i da potencira efekat ostalih medijatora zapaljenja.<sup>37</sup> Važnu grupu supstanci koje učestvuju u inflamaciji čine prostaglandini, leukotrieni i tromboksani, koji su poznati pod zajedničkim imenom eikosanoidi, a koji nastaju metabolizmom arahidonske kiseline iz oštećenih ćelijskih zidova.<sup>37,38</sup> Prostaglandini, prostaciklini i tromboksani nastaju iz arahidonske kiseline putem enzima ciklo-oksigenaze (COX), a leukotrieni putem lipo-oksigenaze.<sup>38</sup> Postoje dve forme COX enzima: COX-1 koja je povezana sa protektivnom ulogom prostaglandina i COX-2 forma koja je povezana uglavnom sa inflamacijom i bolom. Postoje dokazi da prostaglandini E serije, a predominantno PGE<sub>2</sub>, učestvuju u hiperalgeziji kod akutnog zapaljenja.<sup>39</sup> PGE<sub>2</sub> senzibilise receptore na aferentnim nervnim završetcima na dejstvo histamina i bradikinina, koji opet stimuliše oslobađanje prostaglandina.<sup>40,41</sup> Mnogi drugi produkti ciklo-oksigenaze su otkriveni u inflamatornim lezijama, ali se veći značaj pridaje prostaciklinima, koji izazivaju brzu ali kratkotrajnu (1h) hiperalgeziju<sup>42</sup>, dok ona izazvana PGE<sub>2</sub> nastupa sporije ali traje preko 3 časa.<sup>41</sup> Od značaja je i leukotien B<sub>4</sub>.<sup>37</sup> Pored hemijskih medijatora koji se oslobađaju iz oštećenih ćelija, ili se sintetisu u povređenoj zoni, i sami nociceptori oslobađaju supstance

koje povećavaju bolnu osetljivost. Sinteza i oslobađanje neuropeptida iz primarnog aferentnog neurona i simpatičkog postgangijskog neurona, poznata je kao neurogena inflamacija, čiji su efekti vazodilatacija, povećana permeabilnost krvnih sudova, hiperalgezija i oslobađanje histamina iz mast-ćelija.<sup>43</sup> Najpoznatiji neuropeptidi su supstanca P i CGRP, koji se sintetišu u telu nervne ćelije A- $\delta$  i C-vlakana. Ovi neuropeptidi se nalaze u većoj koncentraciji u perifernim tkivima kao što su zubna pulpa i periapikalno tkivo i moduliraju inflamaciju menjajući otpuštanje histamina i prostaglandina PGE<sub>2</sub>.<sup>21</sup> Hargreaves i sar. su u svojoj studiji<sup>44-46</sup> detektovali sve prethodno navedene medijatore u tkivnom dijalizatu koji potiče iz ekstrakcione rane posle hirurškog uklanjanja umnjaka, i pokazali da primena nesteroidnih antiinflamatornih lekova (NSAIL) i steroida značajno smanjuju prisustvo medijatora u tkivu.

Veliki broj algogenih supstanci, kao i kompleksan neuroanatomski modulatorni sistem ukazuju da postoji više načina za kontrolu postoperativnog bola, koja je moguća na sledeće načine:<sup>21</sup>

- Farmakološki
  - sprečavanjem nastanka bolnog nadražaja na mestu povrede (primena NSAIL npr.)
  - blokiranjem bolnog impulsa duž perifernog nerva (primena lokalnih anestetika)
  - prevencija centralne senzibilizacije (primena opioida, antagonista NMDA receptora- ketamin npr.)
  - multimodalna analgezija- kombinacija različitih modaliteta analgezije
- Psihološki- hipnoza, relaksacija i druge bihevioralne terapije
- Fizički- akupunktura, TENS

Od prethodno navedenih metoda kontrole bola u oralnoj hirurgiji, najširu primenu nalazi farmakološki pristup i to pre svega primena lokalnih anestetika i analgetika, dok se ostali načini kontrole bola retko ili izuzetno retko koriste u svakodnevnoj praksi, sa manje ili više uspeha.



## 4. LOKALNI ANESTETICI

### 4.1 ISTORIJSKI RAZVOJ LOKALNIH ANESTETIKA

Primena lokalne anestezije, jednog od najvećih otkrića medicinske nauke je rezultat kako pronalaska odgovarajućih lekova tako i razvoja pogodnog šprica. Polovinom 19.veka ideja o špricu kao cevi sa klipom unutar nje, više nije bila nova i dosta je korišćena kao klistir, ali sama veličina nije omogućavala precizno deponovanje malih količina rastvora. Charles Gabriel Prevaz je 1852.godine u Lionu osmislio srebrnu šuplju iglu koju je kombinovao sa staklenim špicem male zapremine (oko 1.5ml), a škotlandanin Alexander Wood je godinu dana kasnije razvio šuplju metalnu iglu.<sup>47</sup> Razvoj šprica omogućio je deponovanje lokalnih anestetičkih rastvora u blizinu nervnog tkiva.

Osvajanjem Perua od strane Franciska Pizzara tridesetih godina 16. veka, svojstva jedne biljke koju je lokalno stanovništvo smatralo božanskom, postala su poznata i evropljanima. Tu biljku nazivali su *khoka* (u prevodu biljka) i odatle potiče termin *coca* u Evropi, a halucinogeni efekat pri žvakanju njenog lista bio je poznat starosedeocima Južne Amerike hiljadama godina p.n.e. dok njeno uzgajanje datira nekih 700 godina p.n.e. Španski lekar iz tog doba Nikolas Bautista Alfaro objavio je 1574.godine tekst u kome opisuje oblik, upotrebu i efekte koke, a prvi pisani dokument u kome je pomenut anestetički efekat koke potiče iz 1653.godine kada španski jezuita Bernabe Cobo navodi da se zubobolja može ublažiti žvakanjem lišća koke.<sup>48</sup> Iako se u Evropi pisalo o stimulativnim efektima koke, Samuel Percy je bio prvi koji je 1856. godine predložio upotrebu lišća koke kao

anestetika.<sup>47</sup> Nemački hemičar Albert Niemann je 1859-1860. godine izolovao glavni alkaloid odnosno aktivnu komponentu, koju je nazvao kokain. Niemann je primetio da kokain izaziva utrnulost jezika, dok bečki farmakolog Karl Damian Ritter von Schroff opisuje neosetljivost kože nakon aplikacije kokaina. Wilhelm Lossen 1865.godine otkriva tačnu molekularnu formulu kokaina ( $-C_{17}H_{21}NO_4-$ ), a strukturnu formulu 1898.godine Richard Willstaeter, koji je sa saradnicima prvi sintetisao veštački kokain 1923. Von Arnep sa Univerziteta u Virzburgu (Würzburg), 1880.godine objavljuje rad u kome predlaže upotrebu kokaina kao anestetika u hirurgiji.<sup>48</sup> Na uvođenje kokaina u kliničku praksu čekalo se skoro četvrt veka od njegovog otkrića. Svoju ideju o upotrebi kokaina kao lokalnog anestetika, Sigmund Freud iznosi svom kolegi i prijatelju Carl-u Koller-u, koji je 1884.godine prvi primenio rastvor kokaina kao lokalni anestetik u toku operacije na oku.<sup>49</sup> Svega tri meseca kasnije, u New York Medical Journal-u od 6.decembra 1884.godine dr Richard Hall i dr William Stewart Halsted objavljuju svoja iskustva sa primenom kokaina u stomatologiji. Hall je u stvari bio prvi pacijent kome je aplikovan lokalni anestetik zbog popravke zuba- trpeći jake bolove pri popravci centralnog inciziva on je ubedio svog zubara dr Nash-a da mu u blizinu infraorbitalnog foramena ubrizga 0,5 ml 4% kokain hidrohlorida, pri čemu je nastupila utrnulost polovine gornje usne i obraza koja je trajala 26 minuta.<sup>49</sup> Dr Halsted je prvi izveo blok anesteziju za n.alveolaris inferior, najpre aplikujući rastvor kokaina studentu medicine, a potom ponavljajući eksperiment i dr Hall-u. Nakon prvih publikovanih saopštenja, počela je šira primena kokaina kao lokalnog anestetika, često i u veoma visokim koncentracijama od 10-30%, što dovodi do mnogobrojnih incidenata vezanih za njegovu primenu. Tako se prva saopštenja o uspešnoj primeni kokaina skoro poklapaju sa izveštajima o njegovom neželjenom dejstvu. Već 1885.godine Index Medicus registruje četiri publikacije vezane za teške toksične reakcije centralnog nervnog sistema i respiratorni arrest posle primene kokaina.<sup>47</sup> Do 1891.godine zabeleženo je dve stotine slučajeva ekstremne intoksikacije i 13 smrtnih slučajeva nakon aplikacije kokaina, što je svakako samo deo od ukupnog broja teških intoksikacija koje nisu publikovane. Osim toksičnih efekata kokain je izazivao i zavisnost a njegove žrtve bili su i pioniri u njegovoj primeni Freud i Halsted koji su postali kokainski zavisnici. Ubrzo je euforija oko upotrebe kokaina prerasla u razočarenje, pa je bilo potrebno pronaći novi i manje toksičan lokalni anestetik. Ubrzo je otkriven alkaloid nazvan tropokain ali ni on ni nešto kasnije sintetisani anestetici kao što su eukain, holokain i ortoform nisu imali značajnih prednosti u odnosu na kokain. 1898. godine nemački hemičar Alfred Einhorn sintetiše prvi amino amidni lokalni anestetik koji naziva nirvaquine,

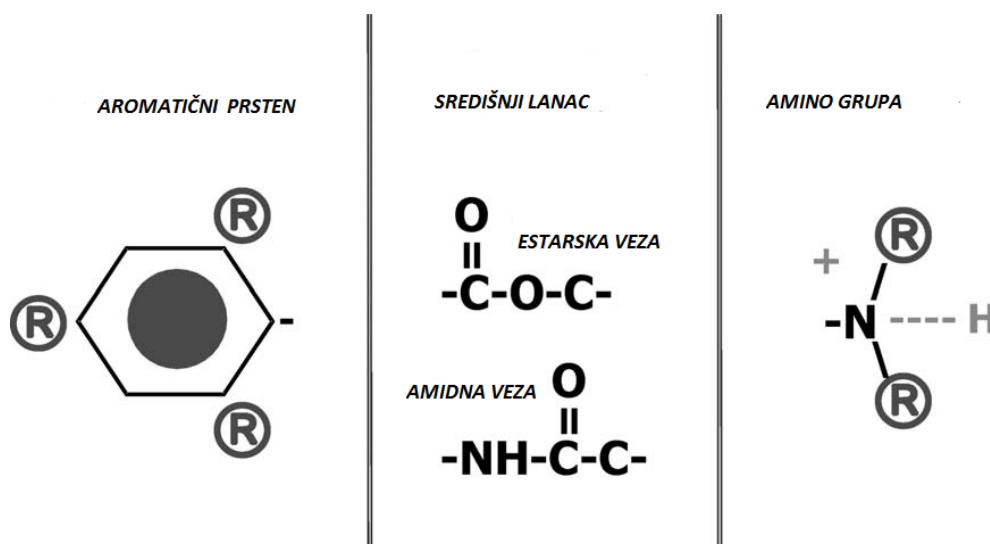
ali je njegova upotreba ubrzo stopirana zbog iritantnog dejstva na tkivo. Einhorn se ponovo vraća razvoju amino estarskih anestetika i 1900.godine sintetise benzokain a krajem 1904. i novokain (za vreme Prvog svetskog rata preimenovan u prokain) koji otvara novo poglavlje u lokalnoj anesteziji i ulazi u masovnu upotrebu te ubrzo postaje standardni lokalni anestetik.<sup>50</sup> Iako bezbedan za upotrebu prokain je najveće nedostatke imao u kratkom anestetičkom dejstvu (zbog toga mu je dodavan adrenalin u većim koncentracijama) i velikom potencijalu za izazivanje alergijskih reakcija. Iz prokaina su do 1931.godine sintetisani hloroprokain i tetrakain koji su takođe ušli u upotrebu pre svega za epiduralnu anesteziju, ali je njihova upotreba tokom godina napuštena kao i cinhokain koji je zbog toksičnosti vrlo brzo povučen sa tržišta.

Prvi amidni anestetik koji je ušao u kliničku praksu sintetisali su 1944.godine Nils Löfgren i Bengt Lundquist i nazvali ga lidokain,<sup>50</sup> čime je razvoj lokalnih anestetika ušao u novu eru. Lidokain je vrlo brzo postao najkorišćeniji lokalni anestetik, a to je u stomatološkoj praksi i danas, pre svega zbog bezbednosti u primeni, zadovoljavajućem anestetičkom efektu i izuzetno retkim alergijskim reakcijama. Svi lokalni anestetici uvedeni u upotrebu u narednom periodu bili su amidnog tipa: 1957.godine Ekenstam i saradnici sintetisu mepivakain i bupivakain (anestetik dugog dejstva), 1960. Löfgren i Tegner razvijaju prilokain, a 1972.godine Adams i saradnici sintetisu etidokain, koji je uglavnom korišćen u Americi.<sup>47</sup> Iste godine publikovan je i prvi rad o artikainu. Pojedini anestetici su zbog neželjenih efekata vrlo kratko korišćeni, poput efokaina koji je izazivao degeneraciju nerava. Dalji razvoj lokalnih anestetika odvijao se u pravcu smanjenja neuro i kardiotoksičnosti, pre svega anestetika dugog dejstva. Otprilike u isto vreme (1996.godine) u praksu su uvedeni levobupivakain i ropivakain koji je prvi lokalni anestetik čijoj su kliničkoj primeni prethodile brojne toksikološke studije.

## 4.2 FARMAKOLOGIJA LOKALNIH ANESTETIKA

### 4.2.1 MOLEKULARNA STRUKTURA LOKALNIH ANESTETIKA

Molekularna struktura svih lokalnih anestetika sastoji se od tri komponente. Svi lokalni anestetici koji se nalaze u kliničkoj upotrebi u svojoj molekularnoj strukturi sadrže lipofilni aromatični prsten koji je povezan sa hidrofilnom amino grupom preko kratkog alkilnog središnjeg lanca (Slika 4.1).



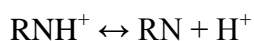
Slika 4.1 Šema hemijske strukture lokalnih anestetika<sup>52</sup>

Svaka od ovih komponenti doprinosi posebnim kliničkim svojstvima molekula lokalnog anestetika. Kako središnji lanac može da sadrži amidnu ( $\text{-HNC-}$ ) ili estarsku ( $\text{-CO-}$ ) vezu, svi lokalni anestetici su klasifikovani u dve grupe: amino-amidnu i amino-estersku grupu ili skraćeno na amide i estre. Najveći deo molekula lokalnog anestetika čini lipofilni prsten, aromatične strukture, izveden iz benzojeve kiseline, anilina ili tiofena (artikain). S obzirom da je i membrana nervnih ćelija lipidna sredina, ovaj deo molekula uključen je u prolazak lokalnog anestetika kroz membranu nervnih ćelija i u direktnoj je vezi sa potentnošću anestetika. Hidrofilni deo molekula je amino derivat etil alkohola ili sirćetne

kiseline i najveći broj lokalnih anestetika su tercijarni amini, dok su svega par njih sekundarni amini. Ova hidrofilna grupa ima presudnu ulogu u blokadi natrijumskih kanala.<sup>11</sup> Lokalni anestetici kao što je benzokain, a koji ne sadrže hidrofilni deo nisu pogodni za infiltracione tehnike, već isključivo za površinsku anesteziju. Središnja veza koja određuje tip lokalnog anestetika, ima takođe ulogu u aktivnosti anestetika- ukoliko je dužina lanca između 3 i 7 ekvivalenata ugljenika izražena je anestetička aktivnost, koja naglo opada ukoliko je središnja veza duža ili kraća.<sup>12</sup> Središnja veza takođe igra značajnu ulogu u biotransformaciji lokalnog anestetika i omogućava reverzibilnost dejstva, bez čega bi metabolizam anestetika bio veoma otežan a toksičnost veoma izražena.

Lokalni anestetici po svojim hemijskim osobinama predstavljaju slabe baze, slabo rastvorljive u vodi i veoma nestabilne u kontaktu sa vazduhom. Njihova  $pK_a$  se kreće u granicama od 7,5 do 10. Kao takvi oni su neupotrebljivi u kliničkoj praksi, te se za upotrebu pripremaju kao soli koje se lako rastvaraju u vodi i stabilne su u rastvoru. Najčešće se pripremaju kao soli hlorovodonične kiseline (HCl), uglavnom rastvorene u sterilnoj vodi. pH vrednost lokalnog anestetičkog rastvora iznosi između 5,0 i 6,0, osim u slučaju kada je dodat adrenalin kao vazokonstriktor, te je zbog stabilnosti takvog rastvora pH snižena na vrednost oko 3. Veliki uticaj na efikasnost lokalnog anestetika ima upravo pH vrednost rastvora kao i pH vrednost tkiva na mestu aplikacije. Acidifikacija tkiva u značajnoj meri smanjuje dejstvo lokalnog anestetika, što je iz kliničke prakse veoma poznato pri upotrebi lokalnog anestetika u inflamiranom tkivu. Pri zapaljenjskim procesima produkuju se kisele materije koje snižavaju pH inflamirane regije na vrednost 5 do 6 (pH vrednost normalnog tkiva iznosi 7,4). Ovo sniženje pH vrednosti na mestu dejstva lokalnog anestetika stvara nelagodnost (osećaj pečenja) pri ubrizgavanju kao i sporije nastupanje anestetičkog dejstva. Nasuprot tome sa alkalizacijom (povećanjem pH vrednosti) lokalnog anestetičkog rastvora, ubrzava se nastupanje anestetičkog dejstva, povećava efikasnost dejstva i aplikaciju anestetika čini manje neprijatnom.<sup>10</sup> Uprkos varijacijama pH vrednosti ekstracelularnih tečnosti, pH u unutrašnjosti nerva ostaje prilično stabilna, pa je normalno funkcionisanje nerva nepromenjeno. Ipak, sposobnost lokalnog anestetika da blokira sprovođenje nervnih impulsa je značajno izmenjena promenama u ekstracelularnoj pH vrednosti.

Lokalni anestetici u rastvoru nalaze se u hemijskoj ravnoteži između nejonizovane baze (RN), rastvorljive u mastima i jonizovanog oblika- katjona ( $RNH^+$ ) koji je rastvorljiv u vodi:



Relativni odnos svakog jonskog oblika u rastvoru varira u zavisnosti od pH rastvora ili okolnog tkiva. Pri nižoj pH veći deo anestetičkog rastvora je u jonizovanom obliku ( $\text{RNH}^+ > \text{RN} + \text{H}^+$ ), dok sa povećanjem pH preovladava nejonizovani oblik, ( $\text{RNH}^+ < \text{RN} + \text{H}^+$ ). Relativni odnos jonskih oblika takođe zavisi od pKa-disocijacione konstante određenog lokalnog anestetika. Pri specifičnoj pH (pKa), koncentracija nejonizovanog oblika jednaka je koncentraciji jonizovanog oblika lokalnog anestetika, a njihov odnos određen je Henderson-Hasselbalch-ovom jednačinom:

$$\log(\text{katjonski oblik} / \text{nejonizovani oblik}) = \text{pKa} - \text{pH}$$

Dva faktora koja utiču na dejstvo lokalnog anestetika su difuzija anestetika kroz nervni omotač i vezivanje za receptore u jonskim kanalima. Nejonizovani oblik (RN), koji je liposolubiln, odgovoran je za difuziju kroz omotač nerva. Anestetički rastvori koji lakše difunduju kroz tkivo koje okružuje nerv imaju prednost u kliničkoj praksi. Lokalni anestetik sa visokom pKa ima malo molekula u nejonizovanom obliku pri tkivnoj pH vrednosti od 7,4 i njegovo anestetičko dejstvo će biti slabo usled malog broja baznih molekula koji mogu da prođu kroz nervnu membranu. Lokalni anestetik sa nižom pKa (ispod 7.5) ima veoma veliki broj lipofilnih molekula, ali će i njegovo anestetičko dejstvo biti slabo jer pri intracelularnoj pH od 7,4 samo mali broj baznih molekula će ponovo disociirati u katjonsku formu koja se vezuje za receptore. pH ekstracelularne tečnosti određuje lakoću sa kojom lokalni anestetik prođe od mesta aplikacije u aksoplazmu nervne ćelije. Intracelularna pH je stabilna i ne zavisi od ekstracelularne pH, i razlika među njima je od velikog značaja za kontrolu bola, kada su prisutni infekcija ili inflamacija.<sup>10</sup> U tom slučaju je teško postići adekvatnu blokadu nerva zbog odsustva molekula koji mogu da prođu nervnu membranu (RN), kao i zbog povećane apsorpcije molekula anestetika usled pojačane cirkulacije u toj regiji.

pH lokalnog anestetičkog rastvora utiče i na brzinu nastupanja anestezije. Najveći broj lokalnih anestetika bez vazokonstriktora ima pH između 5,5 i 7 i kada se ubrizgaju u tkivo veliki puferski kapacitet tkivne tečnosti brzo vrati pH na mestu ubrizgavanja na normalnih 7,4. Lokalni anestetički rastvori koji sadrže vazokonstriktor imaju nižu pH vrednost, da bi se sprečila oksidacija vazokonstriktora. Iako tkivo ima veliki puferski potencijal, posle ubrizgavanja anestetika sa vazokonstriktorom, potrebno mu je više vremena da bi vratio pH tkiva na normalnu vrednost. U tom periodu lokalni anestetik ne može efektivno da deluje, što rezultuje sporijim nastupanjem dejstva lokalnog anestetika sa vazokonstriktorom u poređenju sa istim anestetikom koji ga ne sadrži.<sup>10</sup>

Posle ubrizgavanja u meko tkivo blizu nerva, lokalni anestetik za vreme ove početne faze, kreće se sa ekstraneuralnog mesta aplikacije ka nervu (kao i u ostalim pravcima). U ovom procesu difuzije, perineurijum predstavlja najveću prepreku prodiranju lokalnog anestetika. Stepem difuzije određuje nekoliko faktora od kojih je najznačajniji *koncentracioni gradijent*- što je veća početna koncentracija lokalnog anestetika, brža će biti difuzija molekula i brže će nastupiti anestetičko dejstvo. Lokalni anestetik dopire najpre do fascikula bližih površini nerva koji su izloženi većoj koncentraciji anestetika i najčešće su blokirani vrlo brzo posle ubrizgavanja anestetika. Fascikuli koji se nalaze bliže centralnom delu nerva izloženi su dejstvu anestetika kasnije i u manjoj koncentraciji, zbog veće razdaljine i većeg broja barijera koje anestetik prolazi. Ovo može objasniti kliničku situaciju neadekvatne pulparne anestezije, uz istovremeno prisustvo adekvatne anestezije mekih tkiva. Potpuni sprovodni blok svih nervnih vlakana perifernog nerva zahteva da je deponovana adekvatna zapremina kao i adekvatna koncentracija lokalnog anestetika. Nervna vlakna koja su bliže površini nerva imaju tendenciju da inervišu proksimalne regije (npr. molarna regija kod mandibularne anestezije), dok centralna vlakna više inervišu distalne tačke distribucije nerva (npr. centralni i lateralni sekutići kod mandibularne anestezije). Deo ubrizganog lokalnog anestetika difunduje ka i u nerv, ali ipak značajna količina difunduje od nerva, pri čemu deo anestetika biva apsorbovan u mišiće i masno tkivo, deo se rastvori u intersticijalnoj tečnosti, a jedan deo uklonjen sa mesta ubrizgavanja putem kapilara i limfom. Svi ovi procesi smanjuju koncentraciju lokalnog anestetika van nerva, ali koncentracija anestetika unutar nerva se uvećava sa napredovanjem difuzije. Ovi procesi se odvijaju sve dok se ne uspostavi ravnoteža između intra- i ekstraneuralne koncentracije lokalnog anestetičkog rastvora.

*Indukciono vreme* se definiše kao period od deponovanja anestetičkog rastvora do potpune sprovodne blokade. Nekoliko faktora utiče na indukciono vreme svakog lokalnog anestetika: koncentracija anestetika, pH anestetičkog rastvora, difuzina konstanta anestetika i anatomske barijere nerava.

Na kliničke karakteristike lokalnog anestetika utiču njegovi fizikohemijski faktori: disocijaciona konstanta ( $pK_a$ ), rastvorljivost u mastima, stepen vezivanja za proteine i vazoaktivnost. Od ovih faktora zavise jačina, dužina dejstva, brzina nastupanja anestetičkog dejstva, kao i toksičnost lokalnog anestetika.<sup>51</sup>

*Disocijaciona konstanta ( $pK_a$ )* predstavlja onu vrednost pH pri kojoj je 50% anestetika u katjonskom (jonizovanom) obliku koji je rastvorljiv u vodi, a 50% u baznom

(nejonizovanom) obliku koji je rastvorljiv u mastima. Od disocijacione konstante (pKa) svakog anestetika zavisi brzina nastupanja anestetičkog dejstva, koja zavisi od koncentracije molekula koji se nalaze u nejonizovanom obliku.<sup>50</sup> Da bi difundovali kroz ćelijsku membranu, molekuli lokalnog anestetika moraju da budu u nejonizovanom (baznom) obliku, u kojem je njihova rastvorljivost u mastima izraženija. pKa svih lokalnih anestetika koji se nalaze u kliničkoj upotrebi je veća od 7,4 (koliko je fiziološka pH tkiva), i zato je veći deo molekula anestetika kada su ubrizgani u normalno tkivo u katjonskom (jonizovanom) obliku.<sup>52</sup> Što je viša pKa lokalnog anestetika, manji je broj molekula koji su u liposolubilnom obliku (nejonizovan oblik), što će usporiti brzinu nastupanja anestetičkog dejstva. Dakle, lokalni anestetici sa nižom pKa imaju kraće vreme nastupanja anestetičkog dejstva u poređenju sa anestheticima sa višom pKa. Kod inflamiranog tkiva njegova pH je još niža od fiziološke (7,4) pa je koncentracija jonizovanog oblika još veća, što je jedno od objašnjenja za otežano anesteziiranje inflamiranog tkiva.<sup>15</sup>

*Rastvorljivost u mastima* (liposolubilnost) određuje sposobnost lokalnog anestetika da difunduje kroz nervnu membranu koja je bogata mastima i dopre do ciljnih receptora.<sup>15</sup> Sa produženjem alifatičnog ugljeničnog lanca molekula lokalnog anestetika povećava se i liposolubilnost.<sup>53</sup> Povećana rastvorljivost u mastima dozvoljava lokalnom anestetiku da lakše prođe kroz nervnu membranu (koja inače sadži 90% lipida).<sup>10</sup> Ovo se odražava na povećanu potentnost lokalnog anestetika. Veći broj molekula koji su prošli nervnu membranu znači i jači anestetički efekat, zato možemo reći da rastvorljivost u mastima lokalnog anestetika određuje njegovu jačinu. Lokalni anestetici sa većom liposolubilnošću izazivaju efektivniju blokadu sprovodljivosti pri manjoj koncentraciji (niža koncentracija rastvora ili manja deponovana količina) u odnosu na lokalne anestetičke rastvore koji su manje rastvorljivi u mastima.<sup>53</sup> Rastvorljivost u mastima određuje i da li je lokalni anestetik efikasan za površinsku anesteziiju.

*Stepen vezivanja za protein* određuje dužinu dejstva molekula lokalnog anestetika. Posle prolaska kroz omotač nerva, dolazi do ponovnog uspostavljanja ravnoteže između baznog i katjonskog oblika. U natrijumskim kanalima katjoni ( $\text{RNH}^+$ ) se vezuju za receptore. Proteini čine približno 10% nervne membrane i lokalni anestetici koji imaju veći stepen vezivanja za proteine (npr. bupivakain, 95%), bolje se vezuju za proteinske receptore i imaju duže anestetičko dejstvo,<sup>10,11</sup> od lokalnih anestetika sa manjim stepenom vezivanja za proteine (mepivakain 55%).<sup>52</sup> Lokalni anestetici se vezuju za plazma (albumin,  $\alpha_1$ -acid glikoprotein) i tkivne proteine. Osim stepena vezivanja za proteine lokalnog anestetika, i



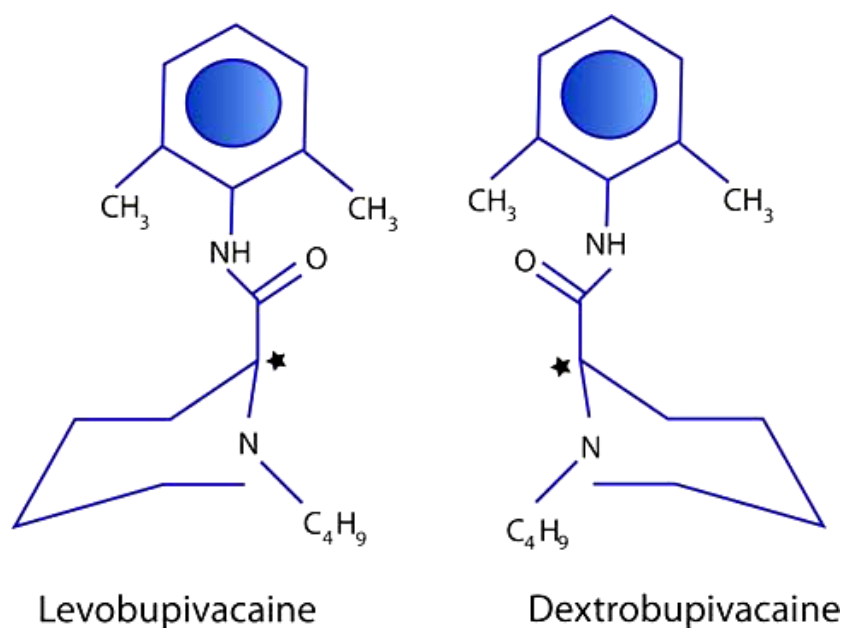
drugi faktori kao što su potentnost, ubrizgana doza, dodatak vazokonstriktora, vaskularizovanost tkiva i nivo metabolizma utiču na dužinu anestetičkog dejstva. Pored dužine dejstva, veliki klinički značaj ima i brzina kojom se molekuli lokalnog anestetika uklanjaju sa njihovih ciljnih receptora.<sup>15</sup> Stepenn vezivanja za proteine može da varira, povećavajući se pri traumama, većim hirurškim intervencijama, hroničnom zapaljenju, kanceru i uremiji,<sup>54</sup> i suprotno, opada za vreme trudnoće, kod novorođenčadi i upotrebe kontraceptiva. Sa sistemskom apsorpcijom lokalnih anestetika, njihov nivo u plazmi se polako povećava. U slučaju akcidentalnog intravenskog ubrizgavanja lokalnog anestetika, može doći do naglog porasta nivoa u plazmi, što može izazvati teži oblik toksičnosti kardiovaskularnog i centralnog nervnog sistema.<sup>15</sup>

*Vazoaktivnost* utiče na potentnost lokalnog anestetika i dužinu anestetičkog dejstva. Većina lokalnih anestetika ispoljava bifazni efekat na krvne sudove sa vazokonstrikcijom pri veoma niskim koncentracijama i vazodilatacijom pri koncentracijama koje se klinički koriste.<sup>15</sup> Svi lokalni anestetici sa izuzetkom kokaina i ropivakaina<sup>12,53</sup> izazivaju vazodilataciju na mestu aplikacije. Vazokonstriktorni efekat ropivakaina je izraženiji pri manjim koncentracijama, što može smanjiti potrebu za dodavanjem vazokonstriktora.<sup>55-57</sup>

#### 4.2.2 STEREOHEMIJA LOKALNIH ANESTETIKA

Napredak u razvoju novih lokalnih anestetika dugog dejstva iz amidne grupe zasnovan je na činjenici da većina molekula lokalnih anestetika ima hiralan centar koji je određen postojanjem atoma ugljenika povezanog sa četiri različita molekula. Ovi trodimenzionalni stereoizomeri imaju identičnu hemijsku sastavu, ali se razlikuju u prostornoj orijentaciji.<sup>58</sup> Istraživanja usmerena ka mogućim etiološkim mehanizmima kardiotoksičnosti izazvane lokalnim anesticima, ukazala su da levorotatorni izomer (S-) ima manji potencijal za izazivanje sistemske toksičnosti u poređenju sa dekstrorotatornim izomerom (R+) lokalnog anestetika.<sup>60-63</sup> Ovo opažanje dovelo je do razvoja pojedinačnih stereoizomera, levobupivakaina i ropivakaina, koji je i prvi uveden u kliničku upotrebu 1996. godine. Zbog svoje trodimenzionalne strukture molekuli lokalnih anestetika mogu posedovati stereospecifičnost, sa dva molekula enantiomera koji mogu postojati u dve različite prostorne konfiguracije, kao leva i desna rukavica. Od amidnih lokalnih anestetika koji su najčešće u upotrebi samo lidokain nije 'hiralan' već egzistira kao jedan strukturni entitet na

molekularnom nivou. Termin hiralnost se koristi u opisivanju enantiomera. Prilokain, mepivakain, i bupivakain poseduju 'asimetrični' atom ugljenika, te se pri klasičnim proizvodnim postupcima u rastvoru nalaze podjednake količine 'S' i 'R' izomera. Jedino se ropivakain i levobupivakain ('S' izomer bupivakaina) proizvode kao "čisti" 'S' izomeri. Hemijski, hiralni sastav je onaj koji sadrži bar jedan tetra koordinisan atom ugljenika (ili sumpora) za koji su vezana četiri različita atoma ili hemijske grupe. Ako molekul sadrži jedan takav "asimetričan" atom ugljenika, moguća su dva različita prostorna uređenja, svaki kao lik u ogledalu drugom.<sup>64</sup> (slika 4.2)



**Slika 4.2** Molekularna struktura levobupivakaina i dekstrobupivakaina. Zvezdicom je označen asimetričan atom ugljenika<sup>58</sup>

Ovi "stereo-izomeri" su molekuli sa identičnim sastavom i hemijskim osobinama, ali njihova različita prostorna orijentacija znači da se ne poklapaju kada su jedan naspram drugog. Par takvih stereo-izomera se naziva enantiomeri, i svaki rotira polarizovanu svetlost jednakom jačinom, ali u suprotnom smeru. Prema važećoj nomenklaturi označavaju se sa 'S' (sinister= levo) i 'R' (rectus= desno), a u odnosu kako rotiraju polarizovanu svetlost obeležavaju se sa "+" (u smeru kazaljke na satu) i "-". Kada sastav sadrži ekvimolekularne količine dva enantiomera označava se kao 'racemat' ili 'racemska' smesa, a većina lokalnih anestetika se kao takvi nalaze na tržištu (osim levobupivakaina i ropivakaina). Enantiomeri imaju identične fiziko-hemijske osobine, pa tako imaju i istu pKa i liposolubilnost.<sup>64</sup> Ipak, razlikuju se kvantitativno i kvalitativno u odnosu na farmakokinetičke i farmakodinamske osobine, usled

stereoselektivnih interakcija na molekularnom mestu dejstva leka. R- i S-enantiomeri lokalnih anestetika imaju različiti afinitet za različite jonske kanale natrijuma, kalijuma i kalcijuma, što za rezultat ima značajno manju toksičnost S-enantiomera za kardiovaskularni i centralni nervni sistem.<sup>65</sup> Oba enantiomera bupivakaina mogu izazvati ozbiljnu KV i CNS toksičnost, ali je toksični potencijal R-bupivakaina veći nego S-bupivakaina.<sup>66</sup> Lokalni anestetici sa S- konfiguracijom imaju znatne praktične prednosti, a ropivakain je uveden u kliničku upotrebu upravo zbog poboljšane sigurnosti.<sup>67</sup>

### 4.2.3 FARMAKOKINETIKA LOKALNIH ANESTETIKA

#### *Apsorpcija lokalnih anestetika*

Kada se ubrizgaju u meko tkivo, lokalni anestetici ispoljavaju farmakološko dejstvo na okolne krvne sudove. Svi lokalni anestetici imaju određen stepen vazoaktivnosti, pri čemu najveći broj njih izaziva vazodilataciju u većoj ili manjoj meri, dok pojedini mogu izazvati vazokonstrikciju.<sup>10</sup> U manjem stepenu, vazoaktivnost lokalnog anestetika može zavistiti od koncentracije anestetičkog rastvora.<sup>68</sup> Klinički značaj vazodilatacije se ogleda u brzini apsorpcije lokalnog anestetika u krvotok, što smanjuje njegovo anestetičko dejstvo, ali povećava njegovu koncentraciju u krvi što može dovesti do neželjenih efekata. Brzina kojom se lokalni anestetik apsorbuje u krvotok varira u zavisnosti i od načina primene. Posle unošenja lokalnog anestetika oralnim putem, oni se (osim kokaina) vrlo malo ili se uopšte ne apsorbuju iz gastrointestinalnog trakta. Uz to, najveći broj lokalnih anestetika (posebno lidokain) podleže značajnom hepatičkom efektu prvog prolaza posle oralne primene, do koga dolazi posle apsorpcije anestetika iz gastrointestinalnog trakta u enterohepatičku cirkulaciju, pri čemu se približno 72% od doze lidokaina koja dospe u jetru transformiše u neaktivne metabolite.<sup>69</sup> Ovo je posebno otežalo primenu lidokaina kao antiaritmika oralnim putem. Posle primene na mukoznim membranama, lokalni anestetik se apsorbuje različitom brzinom u zavisnosti od mesta primene: sa trahealne mukoze apsorpcija je brza (skoro kao posle intravenske primene), sa faringealne mukoze je sporija, dok je sa ezofagealne ili mukoze bešike apsorpcija još sporija. Aplikovani na intaktnu kožu, lokalni anestetici ne ispoljavaju svoje dejstvo osim ako koža nije oštećena (opekotine, povrede). U poslednjih 20 godina na tržištu se nalazi EMLA (eutetic mixture of local anesthetics), 5% krema koji sadrži jednake količine lidokaina i prilokaina, koja može obezbediti površinsku anesteziju na intaktnoj koži

u određenoj meri. Prvenstveno se koristi kod pedijatrijskih pacijenata pri venepunkciji, vakcinaciji, uklanjanju sutura, lumbarnoj punkciji, kod manjih ginekoloških, uroloških, dermatoloških intervencija. Takođe je korišćen i intraoralno.<sup>70,71</sup> Brzina apsorpcije lokalnog anestetika posle ubrizgavanja (subkutano, intramuskularno ili intravenski) zavisi od vaskularizovanosti mesta gde je ubrizgan, kao i od njegove vazoaktivnosti. Intravensko ubrizgavanje lokalnog anestetika dovodi do najbržeg porasta koncentracije u krvi i koristi se u lečenju ventrikularne aritmije. Brzo ubrizgavanje lokalnog anestetika intravenski može izazvati ozbiljne toksične reakcije.

### ***Distribucija lokalnih anestetika***

Sa apsorpcijom u krvotok, lokalni anestetik se distribuira do svih tkiva, prevashodno do dobro prokrvljenih organa i regija kao što su mozak, bubrezi, srce, pluća, glava, a zatim i u manje prokrvljena tkiva kao što su koža, skeletni mišići i masno tkivo.<sup>15</sup> Nivo lokalnog anestetika u krvi zavisi od sledećih faktora<sup>10</sup>: brzina apsorpcije anestetika u kardiovaskularni sistem, brzina distribucije anestetika u tkiva (brža kod zdravih osoba) i eliminacije anestetika kroz metabolizam i ekskreciju. Brzina kojom se lokalni anestetik uklanja iz cirkulacije opisuje se kao eliminacioni poluživot anestetika. To je vreme koje je potrebno da se nivo lokalnog anestetika u krvi smanji za 50%. Svi lokalni anestetici prolaze moždanu barijeru, kao i placentu i ulaze u cirkulaciju fetusa. Estarski lokalni anestetici usled brze hidrolize u krvi ne prolaze placentu u velikoj meri, dok se amidni anestetici značajno razlikuju u brzini prolaska kroz placentu i stepenu fetalne retencije.<sup>15</sup> Povećano vezivanje za proteine kod majke, smanjuje količinu lokalnog anestetika koja difunduje kroz placentu. Prisustvo lokalnih anestetika je takođe detektovano i u mleku porodilje.<sup>72</sup>

### ***Metabolizam lokalnih anestetika***

Postoji značajna razlika u metabolizmu estarskih i amidnih lokalnih anestetika. Estarski lokalni anestetici podležu hidrolizi u plazmi od strane nespecifičnih esteraza, uglavnom pseudoholinesteraze. Naravno, i među anestheticima estarske grupe postoje razlike u brzini hidrolize- tetrakain se 16 puta sporije hidrolizuje od hloroprokaina, od čega zavisi i njihova toksičnost.<sup>10</sup> Metaboliti nemaju anestetičko dejstvo, ali pojedini (p-aminobenzoeva kiselina, PABA) mogu biti alergeni. Kod pacijenata sa atipičnom pseudoholinesterazom postoji povećani rizik od razvoja toksičnih efekata usled produženog prisustva veće koncentracije lokalnog anestetika u krvi. Među estarskim anestheticima, kokain je izuzetak jer se metaboliše u jetri, a njegovi metaboliti su prisutni u urinu i 24-36 h posle primene.<sup>15</sup>

Amidni lokalni anestetici imaju kompleksniji metabolizam u poređenju sa estarskim anestheticima. Najveći deo metabolizma amidnih lokalnih anestetika odvija se u jetri, a u manjem procentu (1-6%) se odvija preko bubrega i eventualno pluća. U jetri podležu kompleksnom procesu biotransformacije od strane mikrozomalnih enzima (CYP450), koji je praćen renalnom ekskrecijom. Faza I uključuje hidrosilaciju, N-dealkilaciju i metilaciju, a nastavlja se fazom II u kojoj se metaboliti vezuju za amino kiselinama u manje aktivne i neaktivne metabolite.<sup>15</sup> Brzina metabolizma umnogome zavisi od protoka krvi kroz jetru, a razlikuje se između pojedinih lokalnih anestetika, pri čemu je metabolizam prilokaina i etidokaina najbrži, srednje brzine kod lidokaina i mepivakaina, a najsporiji je kod ropivakaina i bupivakaina.<sup>15</sup> Pacijenti kod kojih je hepatski protok krvi manji nego uobičajeno (hipotenzija, kongestivna bolest srca) kao i sa lošom funkcijom jetre (ciroza), izloženi su povećanom riziku od toksičnosti usled sporijeg metabolizma. Metaboliti pojedinih lokalnih anestetika amidne grupe mogu imati značajnu kliničku aktivnost u slučaju njihove akumulacije u krvi, što je moguće kod bubrežnih i srčanih bolesnika ili produžene primene anestetika. Jedan od primera farmakološki aktivnih metabolita je povremeno ispoljavanje sedativnog efekta posle aplikacije lidokaina, koji sam ne izaziva sedaciju, ali se smatra da su uzročnici njegovi metaboliti monoetilglicinsilidid i glicinsilidid.<sup>73</sup>

### ***Ekskrecija***

Ekskrecija obe vrste lokalnih anestetika i njihovih metabolita primarno se odvija putem bubrega. U određenom procentu, u urinu se može naći nepromenjen anestetik. Kod estarskih lokalnih anestetika ovaj procenat je mali jer oni skoro u potpunosti podležu hidrolizi u plazmi (prokain se nalazi u urinu u nepromenjenom obliku u količini od 2%). Zbog složenijeg metabolizma, amidni lokalni anestetici se nalaze nepromenjeni u urinu u nešto većem procentu nego estri (lidokain oko 3%).

### ***Prestanak dejstva lokalnog anestetika***

Prestanak nervne blokade izazvane lokalnim anestetikom odvija se putem istih difuzionih obrazaca, samo u obrnutom smeru. Ekstraneuralna koncentracija lokalnog anestetika stalno opada putem njegove difuzije, disperzije i apsorpcije, dok intraneuralna koncentracija lokalnog anestetika ostaje relativno stabilna. Pošto intraneuralna koncentracija nadmaši ekstraneuralnu koncentraciju lokalnog anestetika, njegovi molekuli počinju da difunduju van nerva. Lokalni anestetik najpre napušta fascikule bliže omotaču od onih u jezgru. Oporavak od blok anestezije javlja se prvo u proksimalno inervisanim regijama

(npr. treći molari pre centralnih sekutića). Koncentracija lokalnog anestetika postepeno opada u središnjim vlaknima. Prestanak anestezije je obično sporiji proces nego nastupanje anestezije, jer je lokalni anestetik vezan za receptore u natrijumskim kanalima i oslobađa se sporije nego što je apsorbovan.

### ***Tahifilaksa***

Relativno često se u toku stomatoloških, a posebno oralnohirurških intervencija, javlja potreba da se zbog dužine intervencije ponovo ubrizga lokalni anestetik. Najčešće, ponovljeno ubrizgavanje anestetika dovodi do brzog uspostavljanja duboke anestezije, pošto je određena količina lokalnog anestetika još uvek prisutna u samom nervu. Međutim, u pojedinim situacijama posle ponovnog ubrizgavanja anestetika ne dolazi do adekvatne anesteziranosti. U tim situacijama dešava se proces poznat kao tahifilaksa. Tahifilaksa se definiše kao povećana tolerantnost na lek koji se primenjuje više puta.<sup>10</sup> Veća je verovatnoća da će se razviti ukoliko je uspostavljena funkcija nerva pre ponovljenog ubrizgavanja anestetika. Do pojave tahifilakse dolazi najverovatnije usled sledećih faktora: razvoja edema, lokalizovanog krvarenja, stvaranja ugruška, transudacije, hipernatremije i smanjene vrednosti pH tkiva.<sup>74</sup>

#### ***4.2.4 NAČIN I MESTO DELOVANJA LOKALNIH ANESTETIKA***

Lokalni anestetici mogu ometati proces ekscitacije u nervnoj membrani na jedan od sledećih načina:<sup>10</sup>

- smanjenjem baznog potencijala mirovanja nervne membrane
- smanjenjem početnog potencijala
- smanjenjem brzine depolarizacije
- produžavanjem repolarizacije

Primarni efekti lokalnih anestetika ispoljavaju se za vreme faze depolarizacije akcionog potencijala.<sup>75</sup> Ovi efekti uključuju smanjenje brzine depolarizacije, posebno u fazi spore depolarizacije, zbog čega ćelijska depolarizacija nije dovoljna da smanji membranski potencijal nervnih vlakana do praga stimulacije, pa ne dolazi do razvijanja akcionog potencijala. Pritom nema pratećih promena u brzini repolarizacije.

Lokalni anestetici ispoljavaju svoje farmakološko dejstvo na nervnoj membrani. U prošlosti je publikovano više teorija koje su pokušale da objasne mehanizam dejstva lokalnih anestetika. Neke od njih, kao što su acetilholinska teorija (u kojoj se tvrdilo da je acetilholin umešan u sprovodljivost duž tela neurona<sup>76</sup>), teorija uklanjanja kalcijuma (nervna blokada je izazvana uklanjanjem kalcijuma sa mesta na membrani koja kontrolišu permeabilnost natrijuma<sup>77</sup>) i teorija površinskog naboja (lokalni anestetici menjaju električni potencijal površine membrane<sup>78</sup>), vremenom su odbačene. Danas su aktuelne dve teorije, teorija ekspanzije membrane i teorija specifičnih receptora, koja ima širu podršku u stručnoj literaturi. Teorija ekspanzije membrane polazi od stanovišta da molekuli lokalnog anestetika difunduju na hidrofobnim regionima ekcitolabilne membrane, izazivajući opšti poremećaj u strukturi membrane, šireći određene regione membrane i tako sprečavaju povećanje permeabilnosti natrijumovih jona.<sup>79,80</sup> Lokalni anestetici koji su izraženo liposolubilni lako prolaze lipidni deo ćelijske membrane, dovodeći do promena u konfiguraciji lipoproteinskog matriksa nervne membrane, što rezultuje smanjenjem dijametra natrijumskih kanala i inhibicije i provodljivosti natrijuma i ekscitacije neurona.<sup>10</sup> Utvrđeno je da se nervna membrana širi i postaje fluidnija kada je izložena dejstvu lokalnog anestetika, ali nema dokaza da je nervna provodljivost u potpunosti blokirana samim širenjem membrane.

Teorija specifičnih receptora, koja je najšire prihvaćena, predlaže da lokalni anestetici deluju vezivanjem za specifične receptore na natrijumskim kanalima.<sup>81</sup> Dejstvo anestetika je direktno, a ne putem promena u opštim svojstvima ćelijske membrane. Biohemijske i fiziološke studije ukazuju da specifična receptorska mesta postoje i na spoljašnjoj i na unutrašnjoj površini natrijumskih kanala.<sup>82,83</sup> Kada lokalni anestetik zauzme receptore, smanjuje se permeabilnost natrijumskih kanala i nastaje prekid sprovodljivosti nerva.

Lokalni anestetici su klasifikovani na osnovu njihove sposobnosti da reaguju na specifičnim receptorima u natrijumskim kanalima. Postoji bar četiri mesta u natrijumskim kanalima na kojima anestetici mogu uticati na nervnu sprovodljivost: unutar natrijumskih kanala (tercijarni amini lokalni anestetici), na spoljašnjoj površini natrijumskih kanala (tetradotoksin, saksitoksin), na aktivacionim i neaktivacionim kapijama (otrov škorpije).<sup>10</sup>

Takman je 1975 godine podelio lokalne anestetike na 4 klase po mogućem mehanizmu dejstva:<sup>84</sup>

A klasa obuhvata one koji deluju na spoljašnjem otvoru natrijumskog kanala. U ovoj grupi nema lokalnih anestetika koji se klinički primenjuju. Na ovaj način deluju prirodni toksini tetrodotoksin i saksitoksin.

B klasa obuhvata one supstance koje deluju na aksoplazmičnom (unutrašnjem) kraju natrijumskih kanala. Nema čistih predstavnika B klase u kliničkoj upotrebi.

C klasa obuhvata supstance koje deluju fizičko-hemijskim mehanizmom – inkorporacijom anestetika u nervnu membranu, što dovodi do poremećaja u strukturi membrane sa povećanjem zapremine membrane i fizičke kompresije natrijumskih otvora. Ova teorija je poznata kao teorija ekspanzije membrane ili teorija kritičnog volumena, i primenljiva je do izvesnog stepena na sve najčešće korišćene anestetike, ali je glavni mehanizam dejstva za benzokain i prokain.

BC klasu čine oni lokalni anestetici koji deluju i na receptor na aksoplazmičnom kraju natrijumskog kanala i fiziko-hemijskim mehanizmom na nervnu membranu. Prema ovoj teoriji manji deo anestetičkog dejstva je usled inkorporacije molekula lokalnog anestetika u nervnu membranu i sledstvene ekspanzije membrane. Ostatak molekula lokalnog anestetika u nejonizovanom obliku prolazi kroz natrijumske kanale. Na aksoplazmičnom kraju kanala prelaze u katjonski oblik, koji svojim pripajanjem za otvor sprečavaju prolaz natrijuma i tako sprečavaju transmisiju nervnih impulsa. Na ovaj način deluje većina lokalnih anestetika koji se klinički upotrebljavaju.

Kod mijelinskih nervnih vlakana jedino mesto na kome molekuli lokalnog anestetika imaju pristup nervnoj membrani su Ranvijerova suženja, gde se natrijumski kanali nalaze u velikom broju. Izmene jona do kojih dolazi za vreme sprovođenja impulsa takođe se javljaju jedino na suženjima. Zbog mogućnosti da impuls preskoči ili zaobiđe jedan ili dva blokirana suženja i nastavi put, neophodno je da je bar dva ili tri susedna suženja budu blokirana.<sup>10</sup> Gustina natrijumskih kanala se razlikuje kod nemijelinskih i mijelinskih nervnih vlakana: kod malih nemijelinskih vlakana iznosi oko  $35/\mu\text{m}^2$ , dok na Ranvijerovim suženjima može biti i do  $20.000/\mu\text{m}^2$ . Zbog toga su mijelinska vlakna prijemčivija za blokadu od nemijelinskih vlakana, jer blokada dva suženja povećava verovatnoću prekida impulsa, a blokada tri ili više suženja dovodi do skoro sigurnog prekida prenošenja nervnih impulsa. Kod nemijelinskih nervnih vlakana blokada impulsa povećava se sa dužinom vlakna izloženog dejstvu lokalnog anestetika.<sup>85</sup>



Primarno dejstvo lokalnih anestetika u izazivanju blokade sprovodljivosti je smanjenje permeabilnosti jonskih kanala za natrijumove jone ( $\text{Na}^+$ ). Lokalni anestetici selektivno inhibiraju permeabilnost natrijuma, čija je vrednost uobičajeno 5-6 puta veća od minimalne vrednosti neophodne za sprovođenje impulsa.<sup>10</sup> Lokalni anestetici blokiraju nervnu sprovodljivost reverzibilnim vezivanjem za D4-S6 deo  $\alpha$ -podjedinice voltažno zavisnih natrijumskih kanala u nervnoj membrani.<sup>15</sup> Oni smanjuju i brzinu pojave akcionog potencijala i njegovu sprovodnu brzinu. Lokalni anestetici takođe izazivaju veoma blago smanjenje provodljivosti kalijuma kroz nervnu membranu. Za jone kalcijuma ( $\text{Ca}^{++}$ ) koji se nalaze vezani unutar ćelijske membrane se smatra da imaju regulatornu ulogu u kretanju natrijumovih jona kroz nervnu membranu. Oslobođanje jona kalcijuma sa receptora u jonskim kanalima, može biti primarni faktor koji je odgovoran za povećanu permeabilnost nervne membrane za natrijum.<sup>12</sup> Ovo predstavlja prvi korak u depolarizaciji nervne membrane. Molekuli lokalnih anestetika mogu delovati kompetitivnim antagonizmom sa kalcijumom na nekim mestima na nervnoj membrani.<sup>10</sup>

Po dosadašnjem shvatanju mehanizam dejstva lokalnih anestetika bi se odvijao na sledeći način:

Izmeštanje jona kalcijuma iz receptora u natrijumskim kanalima

→ vezivanje molekula lokalnog anestetika za te receptore

→ blokada natrijumskih kanala

→ opadanje provodljivosti natrijuma

→ smanjenje brzine depolarizacije

→ nemogućnost dostizanja praga stimulacije

→ izostanak razvitka propagiranog akcionog potencijala → blokada provodljivosti

Mehanizam pri kome joni natrijuma ulaze u aksoplazmu nerva, time izazivajući akcioni potencijal, je izmenjen dejstvom lokalnih anestetika. Nervna membrana ostaje u polarizovanom stanju jer ne dolazi do pokretanja jona i razvoja akcionog potencijala. Električni potencijal membrane ostaje nepromenjen, pa ne dolazi do širenja impulsa. Kada lokalni anestetik dospe u natrijumske kanale dolazi do prekida nervne aktivnosti i blokade sprovodljivosti. Da bi ova blokada bila efikasna, 75 % natrijumskih kanala treba da bude inaktivisano.<sup>85</sup> Natrijumski kanali se nalaze u aktivnom-otvorenom, neaktivnom-zatvorenom i stanju mirovanja (zatvorenom) za vreme različitih faza akcionog potencijala. U aktivnom (otvorenom) stanju natrijumski kanali su u stanju da prenose impulse.<sup>86</sup> Lokalni anestetici se

vezuju za otvorene kanale i prevode ih u neaktivno ili zatvoreno stanje. Brzina ulaska i izlaska molekula lokalnog anestetika je specifična za svaki lokalni anestetik. Lokalni anestetici intermedijarnog dejstva (lidokain, mepivakain) imaju profil "brzo unutra- brzo napolje" (fast-in fast-out), dok anestetici dugog dejstva (bupivakain) imaju profil dejstva "brzo unutra- sporo napolje" (fast-in slow-out).<sup>85</sup>

### 4.3 POŽELJNE OSOBINE LOKALNIH ANESTETIKA

Lokalna anestezija se definiše kao gubitak osećaja u ograničenoj regiji tela, izazvan depresijom ekscitacije na nervnim završecima ili inhibicijom provodljivosti u perifernim nervima.<sup>87</sup> Postoji više načina da se izazove lokalna anestezija: mehanička trauma, niska temperatura, anoksija, hemijska iritacija, neurolitični agensi (alkohol, fenol) ili lokalnih anestetika. U kliničkoj praksi se koriste samo one supstance ili metode koje izazivaju prolazno i potpuno reverzibilno stanje anestezije. Osobine koje bi trebalo da poseduje lokalni anestetik su:<sup>10</sup>

1. Da ne izaziva iritaciju tkiva u koje je ubrizgan
2. Da ne izaziva permanentnu promenu nervnih struktura
3. Da ima malu sistemsku toksičnost
4. Da je efikasan i pri infiltraciji i pri površinskoj anesteziji
5. Početak anestetičkog dejstva treba da nastupa brzo
6. Dužina anestetičkog dejstva treba da je dovoljno duga da dozvoli obavljanje intervencije, ali da ne zahteva produžen oporavak
7. Potentnost anestetika treba da je dovoljna da izazove kompletnu anesteziju bez upotrebe štetnih koncentracija
8. Da ne izaziva alergijske reakcije
9. Da je stabilan u rastvoru i da se brzo biotransformiše u organizmu
10. Da je sterilan ili da ga je moguće sterilisati

## 4.4 KLINIČKI PARAMETRI ANESTETIČKOG DEJSTVA LOKALNIH ANESTETIKA

Osnovni parametri anestetičkog dejstva na osnovu kojih se mogu međusobno komparirati lokalni anestetici su: frekvencija anestezije, latentni period, širina anestetičkog polja, intenzitet anestezije i trajanje anestezije;<sup>88</sup>

**Frekvencija anestezije** predstavlja učestalost nastupanja potpune anestezije i određuje se na osnovu odnosa broja slučajeva u kojima je postignuta anestezija i ukupnog broja tretiranih slučajeva

**Latentni period** je vreme koje protekne od momenta aplikacije anestetičkog rastvora do pojave prvih simptoma anestezije.

**Širina anestetičkog polja** predstavlja prostranstvo anestezije tkiva postignute aplikacijom anestetičkog rastvora.

**Intenzitet anestezije** osnovna je mera potencije lokalnog anestetika, koja predstavlja specifičnu sposobnost anestetičkog sredstva da onemogući prenošenje nervnih impulsa. Zavisí ne samo od objektivnih znakova anestezije, već i od subjektivne procene ispitanika, te je parametar koji je najteže tačno proceniti.

**Trajanje anestezije** označava vreme od momenta nastanka do momenta prestanka anestezije.

Selekcija lokalnog anestetika pri izvođenju stomatološke intervencije treba da se bazira na četiri kriterijuma:<sup>89</sup>

- dužina intervencije
- potreba za hemostazom
- potreba za postoperativnom kontrolom bola
- kontraindikacije u odnosu na pojedine lokalne anestetike i vazokonstriktore

## 4.5 VRSTE LOKALNIH ANESTETIKA

Kao što je već prethodno spomenuto, lokalne anestetike koji su bili ili još uvek se nalaze u kliničkoj upotrebi možemo prema njihovom hemijskom sastavu podeliti na estarske i amidne lokalne anestetike. Estarski lokalni anestetici se danas veoma retko koriste, pre svega za površinsku primenu, dok je njihova upotreba u stomatologiji napuštena. Danas se na tržištu nalaze samo lokalni anestetici amidnog tipa, koji u odnosu na estarske imaju veću anestetičku efikasnost i manji rizik od izazivanja alergijskih reakcija. Prikaz najznačajnijih estarskih anestetika ovde je dat iz istorijskih razloga.

### 4.5.1 LOKALNI ANESTETICI ESTARSKE GRUPE

#### *Kokain*

Kokain (2- $\beta$ -carbomethoxy-3- $\beta$ -benzoxytropan) je estar benzoeve kiseline, prirodnog porekla, koji se nalazi u lišću biljaka *Eritroxylon coca* i *Eritroxylon truxillense*. To je bezbojno kristalno jedinjenje, rastvorljivo u većini organskih rastvarača, dok se u vodi slabo rastvara. pKa kokaina iznosi 8,5. Njegovo anestetičko dejstvo sporo nastupa i kratko traje, a od ostalih lokalnih anestetika se izdvaja izraženim vazokonstriktornim dejstvom. Kokain blokira ponovno presinaptičko vezivanje noradrenalina (norepinefrina) i dopamina, što povećava njihovu koncentraciju na sinapsama.<sup>90</sup> Ovo za posledicu ima hipertenziju, tahikardiju, aritmiju i ishemiju miokarda. Najteži toksični efekti kokaina na kardiovaskularni sistem mogući su i kod mladih i potpuno zdravih pacijenata. Njegovo dejstvo na CNS je u početku stimulatивно, sa ekscitacijama, tremorom i euforijom, što kasnije prelazi u disforiju i konfuziju. Toksičnost kokaina je povećana zbog sporijeg metabolizma u odnosu na druge lokalne anestetike.<sup>15</sup> Maksimalna doza je 3mg/kg, odnosno do maksimalnih 200mg, mada su teške toksične reakcije moguće i pri vrlo malim dozama.<sup>12</sup> Zbog izraženih toksičnih efekata kao i zbog stvaranja zavisnosti, upotreba kokaina je vrlo brzo napuštena. Danas se još ponegde koristi kao površinski anestetik, pre svega endonazalno, u obliku kokain hidrohlorida kao 1%, 4% i eventualno 10% rastvor.

### **Prokain**

Prokain (2-dietil-4-aminoetil-p-aminobenzoat) je prvi sintetisani lokalni anestetik za infiltracionu anesteziju koji je ušao u kliničku upotrebu. Sintetisao ga je Alfred Einhorn 1904. godine, kao zamenu za kokain. Prvobitno nazvan novokain, postao je sinonim za lokalnu anesteziju i našao široku kliničku primenu, pre svega zbog izrazito manje toksičnosti u odnosu na kokain.<sup>15</sup> Anestetička svojstva prokaina su sporo nastupanje anestezije (zadovoljavajuća anestezija postiže se tek nakon 5-15 minuta), kratkotrajan anestetički efekat i slaba potentnost. pKa prokaina iznosi 9,1, pH rastvora kreće u granicama 5,0-6,5 dok je u rastvoru sa vazokonstriktorom 3,5-5,5. Zbog vrlo kratkog poluživota, prokain ima malu toksičnost. Maksimalna preporučena doza za periferne nervne blokove iznosi 1000mg.<sup>11</sup> Prokain izaziva na mestu primene najveći vazodilatatorni efekat od svih lokalnih anestetika koji su bili ili su još uvek u upotrebi. Zbog toga se koristi za lečenje arteriospazma izazvanog akcidentalnim intravenskim ubrizgavanjem lekova. Metaboliše se brzo u krvi putem pseudoholinesteraze, a izlučuje se putem urina u najvećoj meri (90%) kao paraaminobenzoeva kiselina (PABA).<sup>11</sup> U odnosu na lokalne anestetike amidnog tipa, prokain znatno češće izaziva alergijske reakcije, što je posledica prisustva paraamino grupe u benzoevom prstenu. Zbog slabe resorpcije sa sluzokože nije pogodan za površinsku anesteziju. Za stomatološku primenu korišćen je u koncentracijama 2% i 4%. Na severnoameričkom tržištu korišćen je u stomatologiji i u kombinaciji sa propoksikainom (0,4% propoxycaine/ 2%procaine). Propoksikain je takođe lokalni anestetik estarskog tipa, razvijen 1952.godine (Clinton i Laskowski), ali zbog svoje visoke toksičnosti nikada nije korišćen kao samostalan anestetik, već isključivo kao dodatak prokainu u cilju poboljšanja anestetičkih svojstava.<sup>91</sup> Prokain se zbog izraženih nedostataka u odnosu na amidne lokalne anestetike više ne koristi za primenu u stomatologiji. Na tržištu se nalazio pod različitim zaštićenim imenima (*Novocain, Neocain, Procain-Dentasil* i dr.).

### **Hloroprokain**

Hloroprokain (2-dietilaminoetil-4-2-hlorobenzoat) je sintetisan 1952.godine kao zamena za prokain, čiji je derivat, a od koga je rastvorljiviji u mastima i potentniji.<sup>11</sup> Klinički se odlikuje brzim nastupanjem anestetičkog dejstva i kratkim trajanjem anestezije. Polu-život hloroprokaina u plazmi je kratak, te je i toksičnost srazmerno mala. pKa hloroprokaina iznosi 9,0 a pH pripremljenog anestetičkog rastvora 2,5-4,0. Toksična doza hloroprokaina se kreće

od 800-1000mg.<sup>92</sup> Hloroprokain je korišćen za epiduralnu anesteziju i periferne blokove. Neželjeni efekti koji su se javljali prilikom primene ovog anestetika za epiduralnu anesteziju, pripisani su antioksidansu metabisulfitu, kao i kasnije dodavanoj EDTA.<sup>15</sup> Najpoznatije zaštićeno ime hloroprokaina je *Nesacaine*.

### ***Tetrakain***

Tetrakain je estarski lokalni anestetik, derivat prokaina, uveden u kliničku praksu 1932.godine. Odlikuje se sporijim nastupanjem anestetičkog dejstva i znatno dužim (60-180 min.) anestetičkim efektom u odnosu na prokain. On je najpotentniji (5 puta u odnosu na kokain) i lokalni anestetik sa najdužim dejstvom među estarskim anestheticima.<sup>12</sup> pKa tetrakaina iznosi 8,6 a pH anestetičkog rastvora se kreće između 4,5 i 6,5. Zbog znatno sporijeg metabolizma u odnosu na druge estarske anestetike, tetrakain se odlikuje izraženijom sistemskom toksičnošću.<sup>11</sup> Toksična doza iznosi maksimalnih 120mg. Za infiltracione tehnike se zato koristio u niskim koncentracijama (0,15%), dok je u savremenoj kliničkoj praksi njegova upotreba ograničena isključivo na površinsku anesteziju zbog dobre penetracije u tkiva u koncentracijama najčešće od 0,5-2% do maksimalno 4%. Zbog brze resorpcije sa mukozne membrane postoji rizik od povećane toksičnosti tetrakaina. Na tržištu se nalazi pod zaštićenim imenima *Gingicaine*, *Pontocaine*, *Amethocaine*.

### ***Benzokain***

Benzokain (etil p-aminobenzoat) je derivat prokaina koji ne sadrži amino grupu na kraju alifatičnog lanca. On je sekundarni amin za razliku od ostalih lokalnih anestetika za kliničku upotrebu koji su tercijarni amini.<sup>91</sup> Benzokain je veoma slabo rastvorljiv u vodi, te je pogodan samo za površinsku primenu. Zbog spore resorpcije sa mesta primene, njegova toksičnost je mala i moguće ga je koristiti na ulcerisanoj površini ili direktno na rani. pKa benzokaina iznosi 3,5 a pH preparata između 4,5 i 6,0. Procenjena toksična doza se kreće između 200-300mg. Preterana upotreba benzokaina kod dece može izazvati methemoglobinemiju.<sup>91</sup> Na tržištu je kao samostalan ili u kombinaciji sa drugim površinskim lokalnim anestheticima, pod različitim zaštićenim imenima (*Americaine*, *Cetacaine*, *Contralgin*).

## 4.5.2 LOKALNI ANESTETICI AMIDNE GRUPE

Lokalni anestetici amidne grupe danas nalaze široku primenu u stomatologiji kao i u svim hirurškim granama medicine. Zbog svojih mnogobrojnih prednosti oni su u potpunosti potisnuli estarske lokalne anestetike iz kliničke prakse.

Prema dužini dejstva mogu se podeliti na lokalne anestetike kratkog dejstva, srednje dužine dejstva i lokalne anestetike dugog dejstva.

### 4.5.2.1 LOKALNI ANESTETICI KRATKOG DEJSTVA

#### I SREDNJE DUŽINE DEJSTVA

##### ***Lidokain***

Lidokain (2-dietilamino-2',6-acetoxylidid hidrohlorid) je prvi sintetisani lokalni anestetik amidne grupe koji je ušao u kliničku upotrebu. Sintetisao ga je 1943.godine švedski naučnik Nils Löfgren, a u kliničku praksu uveden je 1948.godine. Lidokain se odlikuje brzim nastupanjem i zadovoljavajućom dužinom anestetičkog dejstva, niskim potencijalom toksičnosti i izazivanja alergijskih reakcija. Prave alergijske reakcije na lidokain su ekstremno retke, mada su moguće. Zbog tih svojih osobina, koje ga približavaju idealnom lokalnom anestetiku, lidokain je vrlo brzo postao najkorišćeniji lokalni anestetik kako u stomatologiji, tako i u medicini. Lidokain danas predstavlja „zlatni standard“ prema kome se upoređuju novosintetisani lokalni anestetici.<sup>91</sup>

Lidokain ima pKa vrednost 7,7 a pH rastvora varira između 5,0 i 6,5 u čistom rastvoru, odnosno 2,0-3,5 u rastvoru sa vazokonstriktorom. Ima dva puta veću potentnost u odnosu na prokain, ali mu je za toliko uvećana i toksičnost, dok na mestu aplikovanja izaziva znatno manju vazodilataciju od prokaina, ali ipak veću u odnosu na prilokain ili mepivakain.<sup>15</sup> Lidokain se u stomatologiji koristi u koncentraciji od 2%, najčešće uz dodatak adrenalina kao vazokonstriktora čija koncentracija varira između 1:50.000 i 1:200.000, ali najčešće iznosi 1:80.000 i 1:100.000. Maksimalna doza koja se može aplikovati odrasloj osobi iznosi 3-4mg/kg a maksimalno 300mg, dok je ona znatno veća u slučaju da anestetički

rastvor sadrži adrenalin- 7mg/kg, odnosno maksimalno 500mg.<sup>93</sup> ADA (American Dental Association) preporučuje maksimalnu dozu od 4,4mg/kg bez obzira da li se u anestetičkom rastvoru nalazi vazokonstriktor.<sup>91</sup>

Sposobnost vezivanja za proteine je relativno slaba, tako da lidokain spada u grupu lokalnih anestetika kratke i srednje dužine dejstva, a ponovljena aplikacija može dovesti do pojave tahifilakse.<sup>91</sup> Nastupanje anestetičkog dejstva pri terminalnim tehnikama iznosi manje od 2 minuta, a pri blok anesteziji od 2-4 minuta.<sup>93</sup> Dužina dejstva lidokaina, zbog njegovog vazodilatatornog efekta, ograničava pulpalnu anesteziju na svega 10-tak minuta, dok je ona znatno duža kod lidokaina sa adrenalinom i iznosi oko 60 minuta pri izvođenju terminalnih tehnika, do 90 minuta pri sprovodnim tehnikama u mandibuli.<sup>91</sup> Utrnulost mekih tkiva može potrajati i preko tri časa. Metabolizam lidokaina se u najvećoj meri odvija u jetri, pri čemu oko 90% biva ekskretovano u obliku raznih metabolita, a manji deo (oko 10%) se izluči nepromenjeno. Lidokain se dealkiliše u jetri preko enzima oksidaze na monoetilglicin ksilidid i glicin ksilidid, koji zadržavaju lokalnu anestetičku aktivnost, a dalje se metabolišu na monoetilglicin i ksilidid koji se u najvećem procentu (oko 75%) izlučuje putem urina kao naredni metabolit 4-hidroksi-2,6-dimetilanilin. Eliminacioni polu-život lidokaina iznosi 45-60 minuta.

Lidokain nalazi široku primenu kao lokalni anestetik u svim hirurškim granama medicine u koncentracijama koje variraju od 0,5-5% u zavisnosti od tehnike anestezije i mesta primene. Jedini je lokalni anestetik koji se često koristi i parenteralno, najčešće kao antiaritmik klase 1b (u koncentraciji 1%), pri supresiji štetnih refleksa (kašalj), simpatičke stimulacije i dr.<sup>11</sup> Zbog dobre penetracije kroz tkiva koristi se i za površinsku anesteziju u obliku gela ili spreja u koncentracijama 4-10%. Na tržištu se nalazi pod raznim zaštićenim imenima: Xylocaine, Xylestesin, Lidokain, Lignospan, Lignocaine, Octocaine.

### ***Artikain***

Artikain je lokalni anestetik amidnog tipa sintetisan 1969.godine (H.Rusching i sar.) pod generičkim imenom kartikain, i pod tim imenom je korišćen sve do 1984.godine kada je preimenovan u artikain.<sup>94</sup> U kliničku upotrebu ušao je najpre u Evropi: 1976.godine u Nemačkoj i Švajcarskoj, 1978. u Holandiji, a dve godine kasnije i u Austriji i Španiji. U Kanadi je dostupan na tržištu od 1983. a u SAD tek od 2000.godine. U Srbiji se koristi još od



sredine 80-ih godina prošlog veka. Iako je na početku kliničke primene artikaina bilo tvrdnji da ima veću sposobnost difuzije kroz meka i tvrda tkiva u odnosu na ostale lokalne anestetike, kasnije kontrolisane studije su to demantovale.<sup>91</sup>

Artikain (3-N-propylamino-propionylamino-2-carbomethoxy-4-methylthiophene) je prvi i jedini anestetik amidnog tipa koji u strukturi sadrži tiofenski prsten kao lipofilni deo molekula. To povećava njegovu rastvorljivost u mastima koja je ista kao kod prilokaina.<sup>94</sup> Takođe, artikain za razliku od ostalih amidnih anestetika sadrži i estarsku grupu, te se njegov metabolizam odvija i u plazmi putem nespecifične holinesteraze kao i u jetri.<sup>95</sup> Degradacija artikaina započinje hidrolizom karboksilne i estarske grupe pri čemu nastaje slobodna karboksilna kiselina, a zatim se reakcija može nastaviti na nekoliko načina: raspadom karboksilne kiseline, formiranjem acido-amidne grupe unutrašnjom ciklizacijom i oksidacijom. Ekskrecija se vrši putem bubrega, pri čemu je 5-10% u nepromenjenom obliku, a najveći deo su metaboliti. Fiziko-hemijske osobine artikaina su slične ostalim lokalnim anestheticima: toksičnost i vazodilatatorni efekat su jednaki lidokainu, dok je od njega potentniji 1.5 puta, pKa iznosi 7,8 a pH rastvora sa vazokonstriktorom varira od 4,4-5,4 u zavisnosti od njegove koncentracije.<sup>91</sup> Step en vezivanja za proteine je dosta visok- 95%. Artikain se u stomatologiji koristi kao 4% rastvor, isključivo u kombinaciji sa vazokonstriktorom, najčešće adrenalinom u koncentracijama od 1:100.000 i 1:200.000. Anestetičko dejstvo 4% artikaina sa adrenalinom 1:200.000 vrlo brzo nastupa: posle 1-2 minuta pri terminalnoj anesteziji i nakon 2-3 minuta pri mandibularnoj sprovodnoj anesteziji, a ove vrednosti su slične i kod rastvora sa adrenalinom 1:100.000. Dužina pulparne analgezije za 4% artikain sa adrenalinom 1:200.000 iznosi 45-60 minuta a utrnulost mekih tkiva od 2-5 h u zavisnosti od mesta i tehnike aplikacije. Ove vrednosti su za artikain 1:100.000 nešto duže i iznose 60-75 minuta i 3-6 h. Poluživot artikaina iznosi 1.25 h. Maksimalna preporučena doza kod odrasle osobe iznosi 7mg/kg do maksimalnih 500mg. Kod dece od 4-12 godina maksimalna doza je 5mg/kg. Pri aplikaciji većih doza artikaina moguća je pojava methemoglobinemije<sup>15</sup>, te je kontraindikovana njegova primena kod pacijenata sa idiopatskom ili urođenom methemoglobinemijom, kao i kod pacijenata sa anemijom, kardioloških i respiratornih bolesnika kod kojih postoji hipoksija (ASA III i IV), te kod pacijenata alergičnih na lekove koji sadrže sumpor.<sup>91</sup>

Na tržištu se nalazi pod različitim zaštićenim imenima: Ultracaine DS, Septanest, Ubistesin, Rudocaine, Cystocain DS, Septocaine, Astracaine.

### ***Mepivakain***

Mepivakain (1-methyl 2', 6'-piperocoloxylydide hydrochloride) je amidni lokalni anestetik strukturno sličan bupivakainu i ropivakainu. Sintetisan je 1957.godine (Ekenstam i Egner) i bio je drugi amidni anestetik uveden u kliničku praksu. Od 1960.godine koristi se i u stomatologiji kao 2% rastvor sa sintetičkim vazopresorom levonordefrinom, a od 1961.godine i kao 3% rastvor bez vazokonstriktora. Potentnost mepivakaina jednaka je lidokainu, od koga je nešto manje toksičan, a na mestu aplikacije izaziva vrlo blagu vazodilataciju.<sup>15</sup> Metabolizam mepivakaina se odvija u jetri, pri čemu procesi hidrosilacije i N-demetilacije igraju značajnu ulogu njegovoj razgradnji. Ekskrecija se odvija preko bubrega, dok se 1-16% anestetika izluči u nepromenjenom obliku. Disocijaciona konstanta (pKa) iznosi 7.6, pH čistog rastvora 4.5, a pH rastvora sa vazokonstriktorom 3-3.5. Anestetičko dejstvo nastupa brzo, posle 1,5-2 minuta. Poluživot anestetika je skoro 2 h. Mepivakain se koristi u koncentracijama od 0,5-2% za veći broj regionalnih tehnika anestezije, uključujući i intravenoznu regionalnu anesteziju. U stomatologiji se najčešće koristi kao 2% rastvor sa levonordefrinom 1:20.000 ili adrenalinom 1:100.000, odnosno kao 3% rastvor bez vazokonstriktora. Treba napomenuti da levonordefrin ne obezbeđuje jednako dobru hemostazu kao adrenalin. Maksimalna preporučena doza za odraslu osobu iznosi 6,6 mg/kg do maksimalnih 400 mg/kg.<sup>85</sup> Malamed<sup>91</sup> preporučuje nešto nižu maksimalnu dozu- 4,4 mg/kg (max. 300 mg/kg). Blagi vazodilatatorni efekat mepivakaina obezbeđuje duže dejstvo u odnosu na većinu lokalnih anestetika kada se koriste u rastvoru bez vazokonstriktora. 3% mepivakain obezbeđuje 20 (terminalna) do 40 minuta (blok anestezija) pulparne analgezije, odnosno 2-3 h utrnulosti mekih tkiva. 2% rastvor mepivakaina sa vazokonstriktorom ima sličnu dubinu i dužinu dejstva kao lidokain sa adrenalinom: pulparna anestezija traje približno 60 minuta, a utrnulost mekih tkiva 3-5 časova.<sup>91</sup> Tro-postotni mepivakain bez vazokonstriktora je pogodan za kraće stomatološke intervencije kod pacijenata kod kojih nije poželjna upotreba istih. Mepivakain bez vazokonstriktora se često koristi kao lokalni anestetik u dečijoj stomatologiji, kao i kod starijih pacijenata.

Na tržištu se nalazi pod zaštićenim imenima kao Scandonest, Carbocaine, Polocaine.

### ***Prilokain***

Prilokain je amidni lokalni anestetik sintetisan 1953.godine od strane Löfgrena i Tegnera, ali je opisan tek 1960. Prokain hlorid (2-propilamino-O-propionotoluidid hidrohlorid) je sekundarni amid, analog lidokaina sa istom potentnošću, neznatno sporijim nastupanjem anestetičkog dejstva (2-4 min.), ali sa nešto dužim trajanjem anestetičkog dejstva i manjom toksičnošću u odnosu na lidokain.<sup>96,97</sup> U hemijskoj strukturi prilokaina izostaje aromatična metil grupa koja je prisutna u većini lokalnih anestetika amidne grupe. Metabolizam prilokaina se u značajnoj meri razlikuje od metabolizma lidokaina i mepivakaina. Kao sekundarni amin prilokain se hidrolizuje putem hepatične amidaze u ortotoluidin i N-propilalanin, sa ugljen-dioksidom kao glavnim produktom razgradnje.<sup>15</sup> U manjem stepenu metabolizam prilokaina se odvija i u bubrezima i plućima. Brza razgradnja prilokaina i sledstveno brzo opadanje koncentracije u plazmi čine ovaj anestetik i do 40% manje toksičnim u odnosu na lidokain. Toksičnost prilokaina se ispoljava uobičajenim znacima i simptomima za predoziranje lokalnim anesticima, a kraće traju i manje su ozbiljni u odnosu na lidokain<sup>98</sup> te se često koristi za intravensku regionalnu anesteziju. Pri korišćenju većih doza prilokaina njegov metabolit, ortotoluidin može uzrokovati stvaranje methemoglobina što vodi u methemoglobinemiju. Ekskrecija prilokaina se odvija uglavnom preko bubrega, renalni klirens je brži nego kod ostalih amidnih anestetika, a neznatne su količine nepromenjenog prilokaina u mokraći. pKa prilokaina iznosi 7.9, dok je pH čistog rastvora 4.5 a rastvora sa vazokonstriktorom od 3-4. Na mestu aplikacije prilokain izaziva vazodilataciju koja je manja u odnosu na lidokain a veća u poređenju sa mepivakainom.<sup>85</sup> Poluživot prilokaina iznosi 1.6 časova. U stomatologiji se koristi u 4% koncentraciji sa ili bez vazokonstriktora. Kao vazokonstriktor se koriste adrenalin u koncentraciji 1:200.000 ili felipresin koji je derivat vazopresina, a čija primena ima značaja u slučajevima kada nije poželjna primena simpatikomimetika. Dužina anestetičkog dejstva prilokaina bez vazokonstriktora iznosi od 10 min. za terminalnu do 60 minuta pulparne anestezije pri sprovodnoj anesteziji, dok utrnulost mekih tkiva varira od 1,5- 4 h. Za rastvor prilokaina sa vazokonstriktorom ove vrednosti su očekivano veće i kreću se od 60-90 minuta za pulparnu anesteziju i 3 do eventualno 8 h utrnulosti mekih tkiva. Prilokain se zajedno sa lidokainom nalazi i u EMLA (eutethic mixture of local anesthetics) kremi koja se koristi kao topikalni anestetik za kožu pri venepunkciji. Maksimalna preporučena doza za prilokain sa ili bez vazokonstriktora iznosi 6 mg/kg do apsolutnog maksimuma od 400 mg.<sup>91</sup>

Relativna kontraindikacija za primenu prilokaina postoji kod pacijenata sa idiopatskom ili kongenitalnom methemoglobinemijom, hemoglobinopatijom, anemijom kao i kod kardioloških i respiratornih oboljenja praćenih hipoksijom, te kod pacijenata koji koriste acetaminofen ili fenacetin.

Na tržištu se nalazi pod zaštićenim imenom Citanest.

#### 4.5.2.2 AMIDNI LOKALNI ANESTETICI DUGOG DEJSTVA

##### ***Etidokain***

Etidokain (2-N-etilpropilamino-butiro-2,6-ksilidid hidrohlorid) je amidni lokalni anestetik dugog dejstva, sintetisan 1971. godine (Adams), a uveden u kliničku upotrebu godinu dana kasnije. Strukturno je sličan lidokainu od koga je približno četiri puta potentniji, ali isto toliko i toksičniji nakon intravenske primene, a oko dva puta toksičniji posle subkutane aplikacije.<sup>91</sup> U odnosu na bupivakain ima istu kardiotoksičnost. Metabolizam etidokaina se odvija u jetri gde podleže procesu N-dealkilacije, i u manjoj meri procesu hidroksilacije aromatičnog prstena. Ekskrecija etidokaina i njegovih metabolita se primarno vrši putem bubrega. Disocijaciona konstanta pKa etidokaina iznosi 7.7 što utiče na brzo nastupanje anestetičkog efekta (1,5-3 minuta), što je vrlo slično lidokainu, mepivakainu i prilokainu.<sup>99</sup> pH rastvora etidokaina iznosi 4.5 dok je ova vrednost rastvora koji sadrži vazokonstriktor u rasponu od 3-3,5.<sup>mal</sup> Poluživot etidokaina iznosi 2,6 h. Vazodilatatorni efekat etidokaina je izraženiji u poređenju sa lidokainom, prilokainom i mepivakainom, a čak ni dodati vazokonstriktor anestetičkom rastvoru ne obezbeđuje zadovoljavajuću hemostazu.<sup>100</sup> Kao posledica visoke rastvorljivosti u mastima, osim povećanog potencijala za razvoj toksičnosti CNS, etidokain izaziva i intenzivnu motornu blokadu, što je ograničilo njegovu upotrebu na hirurške intervencije gde je poželjna relaksacija skeletne muskulature.<sup>15</sup> Njegova šira upotreba je prevashodno bila u SAD, dok je u Evropi manje korišćen. Za stomatološku upotrebu se koristi kao 1,5% rastvor sa adrenalinom u koncentraciji 1:200.000, a indikovano je uglavnom kod oralnohirurških intervencija koje zahtevaju duže anestetičko dejstvo. Pulparna anestezija veoma varira u dužini i dubini nakon supraperiostalne infiltracije, dok je nakon blok anestezije značajno duža i iznosi 90-180 minuta. Utrnulost mekih tkiva traje između 4 i 9 časova. Maksimalna preporučena doza od strane proizvođača

za etidokain sa adrenalinom je 8 mg/kg, do apsolutnih 400 mg, dok pojedini autori preporučuju 5,5 mg/kg. Maksimalna doza za etidokain bez adrenalina je 4 mg/kg (maksimalno 300 mg)<sup>99</sup>, mada ima preporuka i za nižu dozu, 2-3 mg/kg (max. 200-300 mg).<sup>91</sup>

Na tržištu se nalazi pod zaštićenim imenom Duranest.

### ***Bupivakain***

Bupivakain (1-butyl-2',6'-pipekoloksilidid hidrohlorid) je butil derivat N-alkil pipekoloksilidina, strukturno sličan mepivakainu od koga se razlikuje po zameni butil grupe metil grupom (C<sub>4</sub> umesto C<sub>1</sub>) na aminskom kraju molekula. Bupivakain je prvi amino-amidni lokalni anestetik dugog dejstva, sintetisan 1957.godine od strane Ekenstam-a. U kliničku upotrebu uveden je 1963.godine, jer je prvobitno odbačen pošto je utvrđeno da je četiri puta toksičniji od mepivakaina, sa kojim je zajedno sintetisan. Uprkos maloj strukturnoj razlici, bupivakain je oko 35 puta liposolubilniji od mepivakaina<sup>100</sup>, što ima za posledicu da je 4 puta potentniji, kako od mepivakaina, tako i u poređenju sa lidokainom i prilokainom. Takođe je oko 4 puta toksičniji od lidokaina.<sup>91</sup> Bupivakain se metaboliše u jetri putem amidaza, dok se ekskrecija odvija preko bubrega, pri čemu se i do 16% izlučuje u nepromenjenom obliku.<sup>91</sup> Poluživot bupivakaina iznosi 2.7 h. Vazodilatatorni efekat bupivakaina je veći u odnosu na lidokain, prilokain i mepivakain. Veća vrednost disocijacione konstante (pKa =8.1) u odnosu na većinu amidnih lokalnih anestetika, ima za posledicu i duže nastupanje anestetičkog efekta. Ova razlika nema veći klinički značaj kada je u pitanju infiltraciona anestezija, gde su lipidne barijere minimalne, mada ponekad nastupa tek posle 6-10 minuta, a kod pojedinih tehnika i posle 20 minuta. Utrnulost mekih tkiva nakon aplikacije bupivakaina sa adrenalinom korišćenjem standarne blok tehnike za n.alveolaris inferior nastupa posle 2-5 minuta.<sup>91</sup> pH vrednost rastvora bupivakaina se kreće između 4,5 i 6, dok pH rastvora sa dodatim vazokonstriktorom iznosi od 3-4,5. Bupivakain ima produženo anestetičko dejstvo, što je posledica veoma visokog stepena vezivanja za proteine koji iznosi oko 95%.<sup>101</sup> Dužina anestetičkog dejstva zavisi od koncentracije rastvora, prisustva vazokonstriktora i mesta aplikacije odnosno primenjene tehnike anestezije, ali je u proseku oko tri puta duža u odnosu na lidokain sa adrenalinom. Pulparna anestezija nakon aplikacije 0,5% bupivakaina sa adrenalinom 1:200.000 traje između 90 i 180 minuta, a može dostići i vrednost od 240 minuta<sup>102</sup> kod mandibularne anestezije. Utrnulost mekih tkiva traje između 4 i 9 časova. Bupivakain se koristi u koncentracijama od 0,25-0,75%. Manje koncentracije anestetičkog

rastvora obezbeđuju uglavnom senzornu blokadu, dok se motorna blokada povećava sa porastom koncentracije. U stomatologiji se koristi u koncentraciji od 0,5% sa ili bez adrenalina. Od 1982.godine na severno-američkom tržištu je dostupan i u kertridžima za stomatološku upotrebu. Maksimalna preporučena doza za bupivakain je najmanja od svih lokalnih anestetika koji se trenutno koriste u kliničkoj praksi i iznosi od 1-2 mg/kg (maksimalno 150 mg). Uprava za hranu i lekove SAD (Food and Drug Administration-FDA) dala je preporuku za maksimalnu dozu 0,5% bupivakaina sa adrenalinom 1:200.000 od 90 mg za upotrebu u stomatologiji.<sup>91</sup> Toksični efekti bupivakaina se ispoljavaju uglavnom pri većim dozama koje se izuzetno retko koriste u oralnoj hirurgiji. Posebno je izražen toksični efekat bupivakaina na kardiovaskularni sistem. Bupivakain ispoljava selektivnu kardio-toksičnost unutar natrijumskih kanala miokarda. Kao i etidokain, bupivakain ulazi brzo u natrijumske kanale za vreme sistole, ali ih sporo napušta za vreme diastole, što dovodi do akumulacije.<sup>103</sup> Ne primenjuje se kod dece mlađe od 12 godina.

Bupivakain nalazi primenu u stomatologiji pre svega kod oralnohirurških intervencija kod kojih je poželjno produženo anestetičko/analgetičko dejstvo lokalnog anestetika (hirurgija ekstrakcija impaktiranih zuba, rekonstruktivni i implantološki zahvati), kako zbog dužine same intervencije, tako i zbog postoperativnih bolova. Moguća je njegova primena i u lečenju neuralgija, endodonciji a koristi se u značajnoj meri u plastičnoj hirurgiji lica.

Na tržištu se nalazi pod zaštićenim imenima Marcaine, Sensorcaine, Vixelit.

### ***Levobupivakain***

Levobupivakain je amidni lokalni anestetik dugog dejstva koji je S(-) izomer bupivakaina. Standardni bupivakain je racemska smesa dva izomera (S i R), koji imaju slično anestetičko dejstvo, ali S-izomer pokazuje manju kardio i CNS toksičnost u brojnim studijama.<sup>15</sup> Kada je u pitanju anestetičko dejstvo, brojne studije na laboratorijskim životinjama i dobrovoljcima ukazuju da je levobupivakain jednako potentan anestetik kao bupivakain i da izaziva sličnu senzornu i motornu blokadu nerava.<sup>101</sup> Farmakokinetički podaci o levobupivakainu su prilično limitirani. Levobupivakain se intenzivno vezuje za proteine (97%), dok njegov pluzivot iznosi 1.3 h. Metabolizam levobupivakaina odvija se preko citohrom P450 sistema, a ekskrecija preko urina (71%) i fecesa (24%).<sup>65</sup> Maksimalna preporučena doza za levobupivakain iznosi 150 mg. Iskustva sa primenom levobupivakaina u

stomatologiji i oralnoj hirurgiji su veoma ograničena, ali ukazuju na slično anestetičko dejstvo u poređenju sa bupivakainom- nakon sprovedne anestezije za n.alveolaris inferior 0,5% levobupivakainom sa adrenalinom 1:200.000, utrnulost donje usne nastupala je prosečno posle 1,5 minuta, a trajala je prosečno 612 minuta ( maksimalno 740 min.), dok je pulparna anestezija u regiji molara nastupala posle 4 min. a prosečno je trajala preko 300 minuta.<sup>104</sup>

Na tržištu se nalazi pod zaštićenim imenom Chirocaine.

#### 4.5.2.3 ROPIVAKAIN

Ropivakain (1-propil-2',6'-piperidoksilidid hidrohlorid monohidrat) je amidni lokalni anestetik dugog dejstva, koji pripada grupi *n*-alkil-substituisanih piperidil-ksilidina. Ova grupa, kojoj pored ropivakaina pripadaju i njemu u hemijskoj strukturi vrlo slični bupivakain i mepivakain, sintetisana je 1957.godine (Ekenstam), ali je prednost u komercijalizaciji data bupivakainu.<sup>105</sup> Ropivakain je u kliničku praksu uveden tek 1996.godine, sa ciljem da se redukuje toksični potencijal bupivakaina, koji je do tada predstavljao najšire korišćeni lokalni anestetik dugog dejstva. Ropivakain je prvi lokalni anestetik čijoj kliničkoj upotrebi su prethodila brojna toksikološka istraživanja. Hemijska struktura ova tri lokalna anestetika predstavlja kombinaciju piperidinskog prstena kokaina sa ksilidinom iz lidokaina.<sup>106</sup> U molekulu ropivakaina, četvoro-ugljenični bočni lanac bupivakaina ili jedno-ugljenični lanac mepivakaina, zamenjen je tri-ugljeničnim lancem na atomu azota piperidinskog prstena. Jedina razlika u hemijskoj strukturi je u stvari u dužini ovog lanca- bupivakain sadrži butil grupu, ropivakain propil, a mepivakain metil grupu, što utiče na liposolubilnost molekula anestetika koja opada sa smanjenjem dužine lanca.<sup>107</sup> Glavne fizikohemijske razlike između ovih metil-, propil-, i butil-analoga su u molekularnoj težini i lipofilnosti. Najteži molekul među njima je bupivakain koji je ujedno i najlipofilniji, što utiče na brzinu nastupanja i dužinu trajanja anestetičkog dejstva, kao i toksičnost. Disocijaciona konstanta (pKa) ropivakaina iznosi 8.1, što je jednako bupivakainu a nešto više od mepivakaina (7.6). Nastupanje anestezije kao i trajanje anestetičkog efekta slično je kao kod bupivakaina.<sup>106</sup> Utrnulost mekih tkiva traje i preko 9h nakon aplikacije ropivakaina sprovednim tehnikama.<sup>65</sup> Sličan je i stepen vezivanja za proteine kod ova dva anestetika- ropivakain 95%, bupivakain 94%. Ropivakain se razlikuje od bupivakaina po većem plazma klirensu (0.73 L/min prema 0.58 L/min), kao i značajno kraćem polu-životu (111 min. prema

162 min). Metabolizam ropivakaina se uglavnom odvija u jetri, gde podleže procesu hidroksilacije od strane sistema citohrom P450. Njegovi najzastupljeniji metaboliti 3-hidroksi- i 4-hidroksi-ropivakain zadržavaju određenu lokalno-anestetičku aktivnost.<sup>108</sup> Ekskrecija se odvija uglavnom preko urina, a u manjoj meri putem fecesa, pri čemu se zanemarljiv deo (oko 1%) ekskretuje nepromenjen u urinu. U odnosu na bupivakain, ropivakain izaziva manju motornu blokadu, što je posledica njegove manje liposolubilnosti, te shodno tome otežanog prodiranja kroz deblje mijelinske ovojnice motornih nerava.<sup>106</sup> Ova osobina je pogodna pri određenim hirurškim intervencijama, gde je poželjno očuvanje motorike.

Molekuli lokalnih anestetika, kao posledicu njihove trodimenzionalne strukture, poseduju stereospecifičnost sa dva enantiomera, molekula koji mogu postojati u dve različite prostorne konfiguracije, poput levo i desno-ruke rukavice. Levo i desno-strani enantiomeri obeležavaju se terminima S i R (sinister i rectus), dok se prefiksi L i D ili "+" i "-" odnose na pravac u kojem enantiomeri rotiraju polarizovanu svetlost. Lokalni anestetici iz grupe piperkolil ksilidina su hiralni lekovi jer njihovi molekuli sadrže „asimetrični“ atom ugljenika, te mogu imati levo- i desnostranu konfiguraciju. I dok se bupivakain i mepivakain koriste kao racemske smese koje sadrže jednake količine levo- i desnostranih izomera, ropivakain (S-enantiomer propivakaina) je prvi lokalni anestetik u kliničkoj upotrebi kao čisti enantiomer, koji sadrži 99,5% S(-) izomera. Iako je pojam hiralnosti dugo poznat u hemiji, komercijalna priprema rastvora samo jednog enantiomera hiralnog molekula koji je optički čist, postala je moguća tek sa tehnološkim napretkom u ekstrahovanju i stereoselektivnoj sintezi. Fizikohemijske osobine dva molekula enantiomera su potpuno iste, ali oni mogu imati suštinski različit afinitet bilo za mesto delovanja ili za mesta uključena u nastanak neželjenih efekata. R- i S-enantiomeri lokalnih anestetika imaju različit afinitet za natrijumske, kalijumske i kalcijumske kanale, što se odražava na značajno smanjenu kardio- i CNS-toksičnost S-enantiomera u poređenju sa R-enantiomerima.<sup>66</sup> Zbog manje rastvorljivosti u mastima, ropivakain se odlikuje značajno nižom sistemskom toksičnošću u poređenju sa bupivakainom<sup>107</sup>, a neželjeni efekti nakon akcidentalne intravenske aplikacije se lakše tretiraju. U odnosu na lidokain toksičnost je veća.<sup>109</sup> Značajan broj studija na životinjama, kao i kliničkih studija ukazuju da je kardiodepresivni efekat ropivakaina nižeg intenziteta i kraćeg trajanja u poređenju sa bupivakainom.<sup>100,110,111</sup> Iako su potrebne veće doze ropivakaina u poređenju sa bupivakainom, da bi izazvale kardiovaskularni kolaps i konvulzije, ispoljavanje sistemskih toksičnih efekata je moguće u kliničkim



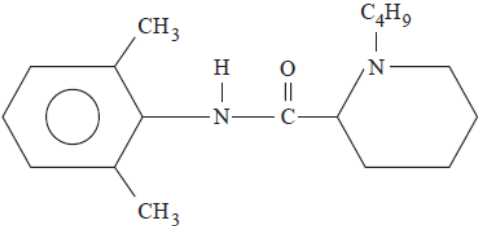
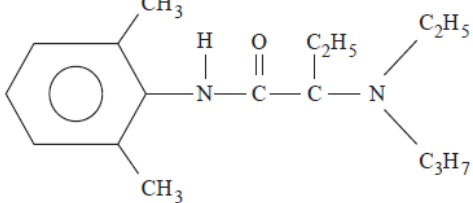
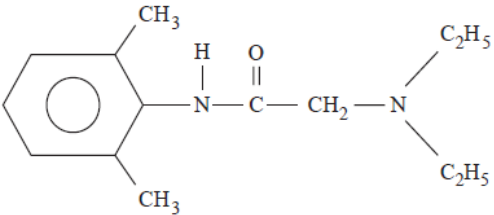
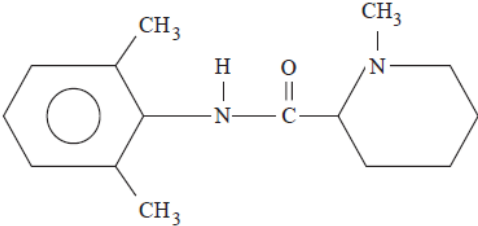
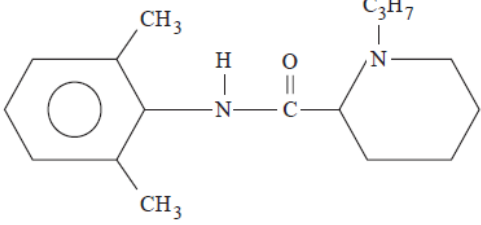
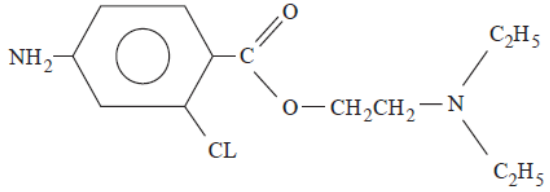
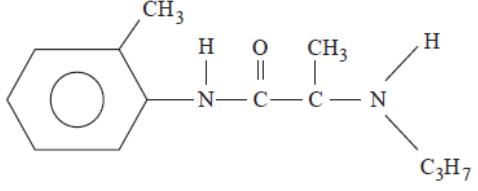
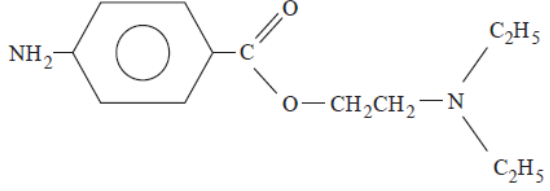
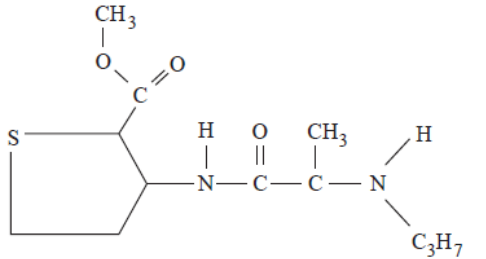
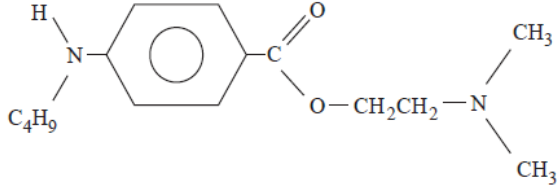
uslovima.<sup>15</sup> Maksimalna preporučena doza ropivakaina iznosi 150-200 mg, odnosno 1-2,5 mg/kg u zavisnosti od mesta aplikacije.<sup>12</sup>

Pri hirurškim intervencijama, posebno značajna može biti njegova osobina da izaziva vazokonstrikciju u određenoj meri, a vazokonstriktorni efekat je izraženiji kod rastvora ropivakaina manje koncentracije (0,25% i 0,5%) u poređenju sa 1% rastvorom.<sup>105,112-115</sup> Poređenja radi, ostali lokalni anestetici amidne grupe izazivaju vazodilataciju u većoj ili manjoj meri.

Iako je na tržištu znatno kraće u poređenju sa drugim lokalnim anestheticima, ropivakain je našao svoje mesto u svim hirurškim granama, kako u postizanju analgezije u toku intervencije, tako i u postoperativnom periodu. Iskustva sa primenom ropivakaina u oralnohirurškim intervencijama su za sada još uvek nedovoljna, a prema dostupnim podacima u stručnoj literaturi, za primenu u stomatologiji najpogodniji je u koncentraciji 0,75%.<sup>109</sup>

Na tržištu se nalazi pod zaštićenim imenom Naropin (Astra Zeneca), u koncentracijama anestetičkog rastvora 0,25%, 0,5%, 0,75% i 1%, svi bez vazokonstriktora.

Na slici 4.3 prikazane su strukturne formule lokalnih anestetika

<p style="text-align: center;"><b>BUPIVAKAIN</b></p> 	<p style="text-align: center;"><b>ETIDOKAIN</b></p> 
<p style="text-align: center;"><b>LIDOKAIN</b></p> 	<p style="text-align: center;"><b>MEPIVAKAIN</b></p> 
<p style="text-align: center;"><b>ROIPIVAKAIN</b></p> 	<p style="text-align: center;"><b>2-HLOROPROKAIN</b></p> 
<p style="text-align: center;"><b>PRILOKAIN</b></p> 	<p style="text-align: center;"><b>PROKAIN</b></p> 
<p style="text-align: center;"><b>ARTIKAIN</b></p> 	<p style="text-align: center;"><b>TETRAKAIN</b></p> 

Slika 4.3 Strukturne formule lokalnih anestetika<sup>15</sup>

## 4.6 VAZOKONSTRIKTORI U LOKALNIM ANESTETIČKIM RASTVORIMA

Istorija primene vazokonstriktora počinje sa Abel-ovim otkrićem adrenalina 1897.godine i prvim stručnim radom o njegovoj upotrebi u hirurgiji (Braun 1903.god), kako bi se produžilo dejstvo lokalnog anestetika kokaina. Lokalni anestetici koji se danas nalaze u kliničkoj upotrebi u većoj ili manjoj meri izazivaju vazodilatatorni efekat i povećavaju protok krvi u tkivu u koje su ubrizgani. Stepem vazodilatacije varira u zavisnosti od tipa anestetika od izraženog (prokain) do minimalnog (mepivakain), kao i od individualne reakcije pacijenta. Sa uvođenjem ropivakaina u praksu, primećen je njegov blagi vazokonstriktorni efekat. Kao posledica povećanog protoka krvi u tkivu posle aplikacije lokalnog anestetika javljaju se sledeće reakcije:<sup>116</sup>

1. Povećan stepen apsorpcije lokalnog anestetika u kardiovaskularni sistem i uklanjanje istog sa mesta aplikacije
2. Povećanje nivoa lokalnog anestetika u plazmi, što povećava rizik od ispoljavanja toksičnosti anestetika
3. Smanjenje dužine trajanja i dubine anestezije kao posledica brže difuzije na mestu aplikacije
4. Povećano krvarenje na mestu aplikacije lokalnog anestetika zbog povećane prokrvljenosti tkiva.

Zbog prethodno navedenih neželjenih reakcija koje se javljaju posle upotrebe „čistog“ lokalnog anestetičkog rastvora, njima se dodaju vazokonstriktori iz sledećih razloga:<sup>117</sup>

1. Konstrukcijom krvnih sudova smanjuje se protok krvi
2. Usporena je apsorpcija lokalnog anestetika u kardiovaskularni sistem, što snižava njegovu koncentraciju u krvi i tako smanjuje rizik od ispoljavanja toksičnih efekata anestetika
3. Lokalno anestetičko sredstvo u većoj koncentraciji i u dužem vremenskom periodu ostaje u i oko nerva produžavajući dužinu anestezije
4. Vazokonstriktori smanjuju gubitak krvi tokom hirurških intervencija i povećavaju preglednost operativnog polja.

Vazokonstriktorna sredstva koja se nalaze u sastavu lokalnih anestetičkih rastvora mogu se podeliti na grupu simpatikomimetičkih amina i grupu derivata vazopresina. Simpatikomimetici se dalje mogu podeliti prema njihovoj hemijskoj strukturi i načinu dejstva. Klasifikacija simpatikomimetika prema hemijskoj strukturi se odnosi na prisustvo kateholnog (orto-dihidroksibenzen) jezgra. Ukoliko sadrže i amino grupu ( $\text{NH}_2$ ) na alifatičnoj strani lanca nazivaju se kateholaminima, a ovoj grupi pripadaju najčešće korišćeni vazokonstriktori u anestetičkim rastvorima- adrenalin i noradrenalin, koji su prirodni kateholamini, kao i levonordefrin koji je sintetski. Vazokonstriktori koji ne poseduju OH grupe u aromatičnom prstenu su nekateholi (amfetamin, efedrin, fenilefrin i dr.). Prema načinu dejstva simpatikomimetički amini podeljeni su u tri grupe: sa direktnim dejstvom- koji ispoljavaju svoje dejstvo direktno na adrenergičkim receptorima (u koje se ubrajaju i adrenalin, noradrenalin, levonordefrin), sa indirektnim dejstvom- koji deluju oslobađajući noradrenalin iz adrenergičkih nervnih završetaka, i vazokonstriktori mešanog dejstva- deluju i direktnim i indirektnim putem. Adrenergički receptori koji se nalaze u većini tkiva podeljeni su na alfa ( $\alpha$ ) i beta ( $\beta$ ) receptore. Dejstvom simpatikomimetika na  $\alpha$  receptore dolazi do kontrakcije glatkih mišića u krvnim sudovima (vazokonstrikcija), dok dejstvo na  $\beta$  receptore (koji se nalaze u srcu, bronhijama) izaziva vazodilataciju, bronhodilataciju i pojačanje srčane radnje. Nasuprot simpatikomimeticima, derivati vazopresina ne deluju na  $\alpha$  i  $\beta$  receptore, već vazokonstrikciju izazivaju selektivnim dejstvom na muskulaturu venskog dela kapilara.<sup>118</sup>

**Adrenalin (epinefrin)** je najkorišćeniji vazokonstriktor u sastavu lokalnih anestetičkih rastvora, gde je prisutan u koncentracijama od 1:50.000 do 1:300.000, najčešće 1:80.000, 1:100.000 i 1:200.000. Adrenalin je endogeni kateholamin, koji se luči iz srži nadbubrežnih žlezda direktno u krvotok u količini koja u stanju mirovanja organizma iznosi  $0,07\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ,<sup>88</sup> dok se znatno povećava pri nadražaju adrenergičkog sistema (strah, bol, napor, stres). Vazokonstriktorni efekat posledica je vezivanja i stimulacije  $\alpha_1$ - i  $\alpha_2$ - adrenergičkih receptora koji se nalaze u zidovima arteriola. Ovi receptori se primarno nalaze u krvnim sudovima kože, sluzokože i bubrega. Adrenalin stimuliše  $\beta_1$ - adrenergičke receptore u miokardu i pozitivno utiče na snagu i brzinu kontrakcije srčanog mišića. Adrenalin takođe deluje na  $\beta_2$ - adrenergičke receptore i uzrokuje vazodilataciju u tkivima kao što su skeletni mišići, koji predominantno imaju  $\beta_2$ - adrenergičke receptore u odnosu na  $\alpha$  receptore. U tkivima koja imaju približan broj  $\alpha$  i  $\beta$  receptora,  $\beta$  efekat adrenalina je predominantan zbog veće osetljivosti  $\beta$  receptora na adrenalin. Zato pri manjim dozama adrenalina ( $1-2\mu\text{g}/\text{min}$ ), u skeletnim mišićima dolazi do vazodilatacije, umerene doze ( $2-10\mu\text{g}/\text{min}$ ) stimulišu i  $\beta_1$ -i  $\beta_2$ -

receptore, dok veće doze ( $>10\mu\text{g}/\text{min}$ ), izazivaju vazokonstrikciju zbog stimulacije  $\alpha$  receptora.<sup>119</sup> U kliničkim uslovima adrenalin se često koristi kao vazokonstriktor za uspostavljanje hemostaze pri hirurškim intervencijama. Ubrizgavanje adrenalina direktno u operativno mesto, zbog visoke koncentracije u tkivu dovodi do predominantne stimulacije  $\alpha$  receptora i uspostavljanja hemostaze. Sa opadanjem nivoa adrenalina u tkivu tokom vremena preovlađuje stimulacija  $\beta_2$ - receptora što dovodi do vazodilatacije i mogućeg krvarenja i do 6 časova nakon operacije.<sup>118</sup> Adrenalin je snažan dilatator (efekat na  $\beta_2$ -receptore) glatkih mišića u bronhiolama, te je lek izbora kod akutnog bronhospazma. Stimulacija CNS nastupa tek pri velikim dozama, koje daleko prevazilaze uobičajene terapijske doze. Adrenalin povećava potrošnju u svim tkivima i stimuliše glikogenolizu u jetri i skeletnim mišićima, izazivajući povećanje nivoa šećera u krvi pri koncentraciji adrenalina u plazmi od 150-200 pg/ml, za šta je potrebno upotrebiti bar četiri ampule lokalnog anestetika sa adrenalinom 1:100.000.<sup>120</sup> Dejstvo adrenalina se završava primarno njegovom resorpcijom od strane adrenergičkih nerava, dok se preostali deo vrlo brzo metaboliše u cirkulaciji, jetri, CNS-u i bubrezima preko enzima katehol-O-metiltransferaze (COMT) i monoamino-oksidge (MAO), tako da je poluživot adrenalina kratak.<sup>102</sup> Klinički efekat intravenski ubrizganog adrenalina u bolusu traje manje od 3 minuta.<sup>119</sup> Vrlo mala količina adrenalina (oko 1%) se izlučuje putem urina u nepromenjenom obliku.<sup>116</sup> Adrenalin se u kliničkoj praksi koristi u terapiji akutnih alergijskih reakcija, bronhospazma, kardiak aresta, kao vazokonstriktor za hemostazu, za izazivanje midrijaze i naravno kao dodatak lokalnim anesticima u cilju smanjenja njihove toksičnosti i produženja anestetičkog dejstva. Predoziranje adrenalinom klinički se manifestuje stimulacijom CNS-a: anksioznost, povećan strah, napetost, nemir, glavobolja, tremor, vrtoglavica, bledilo, otežano disanje i palpitacije. Sa povećanjem nivoa adrenalina u krvi češće su srčane disaritmije, što retko može dovesti do ventrikularne fibrilacije.<sup>121</sup> Dramatično povećanje krvnog pritiska je moguće, kao i učestalost anginoznih napada kod pacijenata sa srčanom insuficijencijom. Zbog brze inaktivacije adrenalina stimulatorna faza u slučaju predoziranja je vrlo kratka. Kontraindikovana je primena adrenalina kod pacijenata sa nekontrolisanim hipertireoidizmom.

**Noradrenalin (norepinefrin)** je endogeni kateholamin, strukturno vrlo sličan adrenalinu, koji se luči iz srži nadbubrežnih žlezda i u sinapsama postganglijskih adrenergičkih nerava, gde se i skladišti. Svoje dejstvo ostvaruje uglavnom preko  $\alpha$  receptora (90%) i  $\beta$  receptora u srcu (10%). Noradrenalin ima sledeće dejstvo na kardiovaskularni sistem: povećava sistolni i dijastolni krvni pritisak, smanjuje brzinu otkucaja srca (usled

refleksne akcije karotidnih i aortnih baroreceptora i n.vagusa zbog povećanja krvnog pritiska), povećava udarni volumen i protok krvi kroz koronarne arterije usled vazodilatacije.<sup>116</sup> Stimulacijom  $\alpha$  receptora izaziva vazokonstrikciju u koži. Za razliku od adrenalina ne izaziva relaksaciju glatke muskulature u bronhijama, te klinički nije efikasan u terapiji bronhospazma. Na CNS deluje stimulatивно tek u velikim dozama, a znaci predoziranja su slični kao kod adrenalina. Dejstvo noradrenalina prestaje njegovom resorpcijom na završecima adrenergičkih nerava i oksidacijom preko monoamino-oksidge (MAO). Egzogeni noradrenalin se inaktivise enzimom katehol-O-metiltransferaza (COMT). Kliničke manifestacije predoziranja noradrenalinom su slične kao kod adrenalina ali su manje učestale. Visoki nivo noradrenalina u krvi izaziva primetno povećanje krvnog pritiska, glavobolju, anginozne napade kod rizičnih pacijenata i srčane disaritmije. Ubrizgavanje noradrenalina u tkivo može izazvati nekrozu zbog intenzivne stimulacije  $\alpha$  receptora. Zato treba izbegavati njegovu primenu na palatumu u cilju uspostavljanja hemostaze.<sup>116</sup>

Noradrenalin se više ne koristi kao vazokonstriktor u sastavu lokalnih anestetičkih rastvora u SAD, a u zemljama gde je dostupan nalazi se u koncentraciji 1:30.000. maksimalna preporučena doza za zdrave osobe iznosi 0,34 mg.

**Levonordefrin (Neo-Cobefrin)** je sintetski vazokonstriktor koji svoje dejstvo ostvaruje preko  $\alpha$  receptora (75%) i u manjem delu preko  $\beta$  receptora (25%). Kao vazopresor ima potentnost od svega 15% u poređenju sa adrenalinom.<sup>116</sup> Levonordefrin ima isti uticaj kao i adrenalin na KVS i CNS, ali u mnogo manjem stepenu.<sup>117</sup> Njegov metabolizam odvija se preko enzima katehol-O-metiltransferaze (COMT) i monoamino-oksidge (MAO). Neželjeni efekti su slični kao kod predoziranja adrenalinom, samo slabije izraženi. Pri većim dozama mogući su hipertenzija, tahikardija i anginozni napadi kod pacijenata sa koronarnom insuficijencijom. U lokalnim anestetičkim rastvorima nalazi se u koncentraciji 1:20.000 u kombinaciji sa mepivakainom. Maksimalna preporučena doza iznosi 1 mg.

**Fenilefrin (Neo-Sinefrin)** je sintetski simpatikomimetički amin, korišćen kao vazokonstriktor u koncentraciji 1:2500 u kombinaciji sa lokalnim anestetikom prokainom. Fenilefrin je najslabiji vazokonstriktor koji je korišćen u stomatologiji. Danas se koristi kao nazalni dekonjestant i u oftalmologiji za izazivanje midrijaze. Na kardiovaskularni sistem deluje izazivajući povećan krvni pritisak, refleksnu bradikardiju, vazokonstrikciju. Neželjeni efekti na CNS su minimalni, a mogući su glavobolja i ventrikularna disaritmija. Maksimalna preporučena doza je 4 mg za zdravu osobu.

**Felipresin (Oktapresin)** je sintetički analog antidiuretičkog hormona vazopresina. Felipresin spada u grupu nesimpatikomimetičkih amina i svoje vazokonstriktorno dejstvo ostvaruje direktnom stimulacijom glatkih mišića krvnih sudova. Felipresin značajno produžava dejstvo lokalne anestezije, ali ipak kraće u poređenju sa rastvorom koji sadrži adrenalin.<sup>12</sup> Izaziva nešto slabiji ishemični efekat, ali nema reaktivne vazodilatacije. Njegov efekat je izraženiji na vensku nego na arterijsku mikrocirkulaciju, te nije pogodan za hemostazu.<sup>116</sup> Felipresin nema direktnih efekata na miokard i ne izaziva aritmije. S obzirom da nema efekata na adrenergičke receptore može se bezbedno koristiti kod pacijenata sa hipertireoidozom, kao i kod pacijenata koji koriste MAO inhibitore ili triciklične antidepressive. Felipresin retko izaziva lokalnu iritaciju tkiva, a šanse za razvoj sistemskih reakcija su minimalne. Zbog strukturne sličnosti sa oksitocinom i antidiuretičkog i oksititičnog efekta kontraindikovano je za primenu kod trudnica.<sup>88</sup> U lokalnom anestetičkom rastvoru se nalazi u količini od 0,03 IU/ml (internacionalnih jedinica) u kombinaciji sa 3% prilokainom. Maksimalna doza kod kardioloških pacijenata je ograničena na 0,27 IU.

Primena vazokonstriktora u lokalnim anestetičkim rastvorima osim dobrih strana (jače i duže anestetičko dejstvo, smanjenje toksičnosti anestetika, bolja preglednost operativnog polja), kao i njihova primena kao zasebnih lekova, može imati i neželjena dejstva. Ekscitatorno dejstvo adrenalina na srce koje je poželjno u tretmanu urgentnih stanja (anafilaksa npr.), može biti štetno za pacijenta sa oboljenjem kardiovaskularnog sistema. Adrenalin indirektno utiče i na ekscitaciju CNS-a, kao što utiče i na metabolizam i na bronhialnu i gastrointestinalnu glatku muskulaturu.<sup>118</sup> I dok vazokonstriktori u lokalnom anestetičkom rastvoru imaju minimalan efekat na zdravu osobu,<sup>121</sup> kod pacijenata sa hipertenzijom, bolestima srca, hipokalijemijom, hipertireozom i kod nekih drugih oboljenja mogu prouzrokovati značajne promene, kao i kod pacijenata koji uzimaju određene lekove. U tim situacijama je neophodno ustanoviti težinu oboljenja i proceniti da li je moguća primena anestetika sa vazokonstriktorom. Često je potrebno zatražiti i konsultaciju njegovog lekara. Primena anestetika sa vazokonstriktorom nije apsolutno kontraindikovana kod pacijenata čije je oboljenje pod kontrolom (ASA II i III) i uz potrebne mere opreza pri aplikaciji rastvora-korišćenje vazokonstrikatora u minimalnim dozama uz laganu aplikaciju i prethodnu aspiraciju.<sup>116</sup> Kod pacijenata sa nekontrolisanom hipertenzijom kao i kod pacijenata sa teškim kardiovaskularnim oboljenjima (ASA IV+), kao što su pacijenti koji su imali infarkt miokarda u prethodnih 6 meseci, pacijenti koji svakodnevno imaju anginozne napade, pacijenti sa disaritmijama koji ne reaguju na datu terapiju, nije moguće sprovesti

stomatološku intervenciju bez prethodne stabilizacije oboljenja. Jedan od glavnih argumenata koji govore u prilog primene lokalnih anestetika sa vazokonstriktorom je da je količina endogenog adrenalina koji se izluči kao odgovor na nezadovoljavajuću anesteziju i stres mnogo veća nego ona koja dospe u cirkulaciju posle aplikacije anestetika sa vazokonstriktorom. Iako ima mišljenja koja ne podržavaju ovo stanovište, novije studije ukazuju da primena adrenalina kod kardiovaskularnih pacijenata nije kontraindikovana, ali ga treba ograničiti na 0,04 mg (dve ampule rastvora 1:100.000).<sup>122</sup>

Kod pacijenata koji koriste triciklične antidepresive ili  $\beta$  blokatore može doći do značajne interakcije između vazokonstriktora u lokalnom anestetičkom rastvoru i ovih lekova. Triciklični antidepresivi inhibiraju preuzimanje kateholamina na neuronima što dovodi do povećane koncentracije kateholamina na simpatičkim sinapsama i povećanja krvnog pritiska.<sup>102</sup> Zato se savetuje maksimalni limit od 0,05 mg adrenalina.<sup>93</sup> Kod ovih pacijenata primena noradrenalina i levonordefrina je apsolutno kontraindikovana. Ograničena primena adrenalina neophodna je i kod pacijenata koji koriste neselektivne  $\beta$  blokatore zbog mogućeg povećanja krvnog pritiska. Primena adrenalina kao vazokonstriktora nije poželjna kod pacijenata u opštoj anesteziji koji su primili halogenovane anestetike (halotan, metoksifluran, izofluran) zbog mogućih srčanih disaritmija.<sup>116</sup> U ovom slučaju, kao i kod kardiovaskularnih bolesnika moguća je primena lokalnih anestetičkih rastvora sa felipresinom.

### ***Supstance koje skraćuju dejstvo lokalnih anestetika***

U poslednjih nekoliko godina na tržište je uveden farmakološki agent fentolamin mesilat (phentolamine mesylate) koji deluje suprotno lokalnim anestheticima. Fentolamin mesilat (zaštićeno ime- OraVerse) je blokator alfa-receptora, i kada je ubrizgan na isto mesto gde i lokalni anestetik koji sadrži vazokonstriktor, izaziva vazodilataciju, što poboljšava apsorpciju lokalnog anestetika i skraćuje njegovo dejstvo.<sup>123</sup> Njegova primena može biti od koristi kod male dece (nije indikovano za primenu kod dece mlađe od 6 godina i lakše od 15 kg), i osoba sa posebnim potrebama, kod kojih postoji mogućnost od samopovređivanja usne posle mandibularne anestezije. Takođe, može naći primenu posle manjih stomatoloških intervencija, kod pacijenata kojima bi produžena utrnulost usne smetala u ishrani (dijabetičari) ili kod pacijenata koji imaju potrebu za verbalnom komunikacijom zbog prirode posla.<sup>52</sup>



## 4.7 TOKSIČNOST I NEŽELJENE REAKCIJE NA LOKALNE ANESTETIKE

U neželjene reakcije na lokalne anestetike spadaju sistemske toksične reakcije, lokalne reakcije, specifične neželjene reakcije na određene lokalne anestetike, alergija i zavisnost.<sup>124</sup> Neželjene reakcije koje se mogu ispoljiti posle primene lokalnih anestetičkih rastvora, pored reakcije na sam lokalni anestetik, mogu biti poreklom od aditiva koji se nalaze u samom anestetičkom rastvoru, pre svega od vazokonstriktora (najčešće adrenalin) i stabilizatora (metilparaben). Često su neželjene reakcije na aditive zastupljenije u kliničkoj praksi od neželjenih reakcija na sam lokalni anestetik. Neželjene reakcije na lokalne anestetičke rastvore koji se koriste u stomatologiji su retke, uzimajući u obzir veliki broj svakodnevnog aplikovanja lokalnih anestetika. Najveći broj neželjenih situacija u stomatološkoj ordinaciji su pre svega psihogene reakcije koje su posledica anksioznosti i straha koji postoje kod većine stomatoloških pacijenata, a koje se manifestuju na različite načine. Psihogene reakcije često su praćene znacima koji imitiraju toksične ili alergijske reakcije (urtikarija, bronhospazam, promene u srčanom ritmu i krvnom pritisku) i dovode u zabludu stomatologa o poreklu same reakcije.

### *Sistemska toksičnost*

Faktori koji utiču na pojavu sistemskih toksičnih reakcija zavise od:<sup>58</sup>

- opšteg stanja pacijenta i individualne osetljivosti na anestetički rastvor
- farmakokinetičkih svojstava anestetika (brzina resorpcije, raspodela, razgradnja i eliminacija)
- mesta i načina davanja anestetika
- prisustva vazokonstriktora
- doze lokalnog anestetika ubrizgane u tkivo

Lokalni anestetici se razlikuju od većine drugih farmakoloških sredstava, zato što se deponuju u blizinu ciljanih nervnih struktura. Uprkos tome, oni se absorbuju i značajne količine ubrizganog anestetika se uklanjaju sa mesta ubrizgavanja putem sistemske cirkulacije i dospevaju do udaljenih organa. Manje od 3% ubrizganog anestetika prodire u ciljani nerv, dok više od 90% dospeva u sistemsku cirkulaciju u roku od 30 minuta.<sup>125</sup> Distribucija lokalnog anestetika u organe zavisi od njihove prokrvljenosti, što dovodi do toga da gusto vaskularizovani organi, kao što su mozak, srce, pluća, jetra i bubrezi, budu izloženi delovanju nemetabolisanog lokalnog anestetika pri njegovoj maksimalnoj koncentraciji. Pluća imaju važnu ulogu u ublažavanju efekta anestetika na organe preuzimajući na sebe puni uticaj venske krvi bogate anestetikom. Iako pluća imaju sposobnost da brzo ekstrahuju lokalni anestetik, ona je ograničena. Najveći deo absorbovanog anestetika se metaboliše pri prolasku kroz jetru. Hepatički klirens zavisi od količnika hepatičke ekstrakcije i protoka krvi kroz jetru. Sa druge strane količnik hepatičke ekstrakcije zavisi od odnosa slobodnog i anestetika vezanog za proteine plazme. Lokalni anestetici se čvrsto vezuju za plazma proteine, umnogome ograničavajući slobodnu frakciju dostupnog anestetika, što je od kliničkog značaja jer je jedino slobodni ili nevezani deo aktivan. Kao i većina slabih baza, lokalni anestetici se uglavnom vezuju za  $\alpha_1$ -acid glikoprotein (AAG) čija se koncentracija povećava kod onkoloških pacijenata, infarkta miokarda, traume, hirurških intervencija, uremije, što utiče na količinu anestetika koji će se metabolisati u jetri i njegovu toksičnost.<sup>86</sup> Sistemska oboljenja praćena smanjenom funkcijom jetre i ekskretorne funkcije bubrega, povećavaju mogućnost nastanka sistemskih toksičnih reakcija. Kod osoba sa hepatičkom disfunkcijom, koncentracija anestetika se dvostruko povećava u odnosu na zdrave osobe.<sup>126</sup> Lidokain, koji se umereno vezuje za proteine, ima visok količnik hepatičke ekstrakcije (70-75% po prolazu). Klirens je stoga ograničen protokom i redukovan faktorima koji limitiraju protok krvi kroz jetru. Posredstvom uticaja na protok krvi kroz jetru, srčani učinak može menjati klirens lokalnog anestetika. Oboljenja srca redukujući protok krvi kroz jetru, smanjuju i klirens lidokaina. Nasuprot, klirens bupivakaina i ropivakaina (koji se u visokom procentu vezuju za proteine i imaju manji količnik hepatičke ekstrakcije <50% po prolazu) zavisi od koncentracije slobodnog anestetika.<sup>58</sup> Stanja slabog rada srca ne utiču u velikoj meri na koncentraciju u plazmi anestetika koji se u većoj meri vezuju za proteine, jer njihov klirens nije ograničen protokom. Oboljenja jetre mogu izmeniti klirens, menjajući količinu proteina plazme i stepen vezivanja za proteine, smanjujući enzimsku aktivnost jetre i redukujući protok krvi kroz jetru. U slučaju da je potrebno upotrebiti veće doze anestetika kod pacijenata sa oboljenjima jetre ili srca, potrebno je izvršiti redukciju u doziranju u

zavisnosti od stepena oboljenja. Kod pacijenata sa disfunkcijom bubrega, manji klirens i brža apsorpcija lokalnog anestetika dovode do povećanja koncentracije u plazmi.<sup>127</sup> Kod uremičnih pacijenata smanjen je klirens bupivakaina i ropivakaina, kao i klirens glavnog metabolita ropivakaina 2,6-pipekolilksilidida (čija je kardiotoksičnost oko polovine bupivakaina).<sup>128,129</sup> Povećanje koncentracije  $\alpha_1$ -acid glikoproteina (AAG) izazvano hirurškom intervencijom, kao i kod pacijenata sa uremijom, deluje kao protivteža prethodno navedenim faktorima i može sprečiti akumulaciju nevezanog anestetika do toksičnog nivoa.<sup>130</sup> U tabeli 4.1 su predstavljeni farmakokinetički parametri pojedinih lokalnih anestetika.

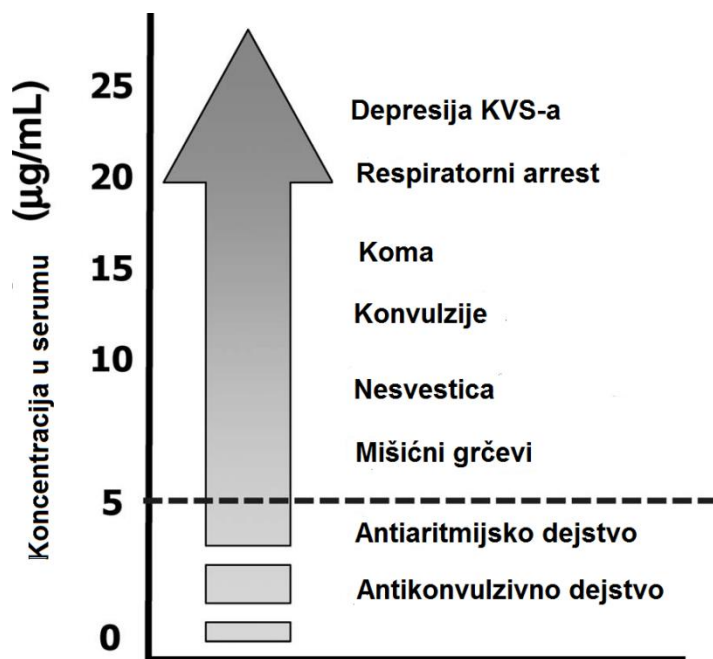
**Tabela 4.1** Farmakokinetički parametri lokalnih anestetika<sup>58</sup>

Lokalni anestetik	Klirens (L/min)	Polu-život (min)	Količnik hepatičke ekstrakcije
Lidokain	0.95	96	0.72
Etidokain	1.11	162	0.74
Mepivakain	0.78	114	0.51
Bupivakain	0.58	162	0.40
Ropivakain	0.73	111	0.40
Levobupivakain	0.47	108	0.67

Pored opšteg stanja pacijenta od velikog značaja za ispoljavanje sistemske toksičnosti lokalnog anestetika su i godine pacijenta koje utiču na brzinu apsorpcije, metabolizam i ekskreciju lokalnog anestetika, a koji su efikasniji kod mlađih osoba. Redukcija mišićne mase i količine vode u telu, zajedno sa povećanjem telesne masti, mogu povećati nivo distribucije u telu i produžiti klirens lipofilnih lokalnih anestetika.<sup>131</sup> Usporena cirkulacija i pogoršana funkcija organa, dodatno produžavaju klirens.<sup>127</sup> Kod starijih pacijenata funkcija jetre je značajno smanjena i u 65-oj godini života ona iznosi svega oko 60% vrednosti u odnosu na funkciju jetre u mladosti.<sup>132</sup> U toku trudnoće dolazi do niza fizioloških promena koje mogu povećati rizik za ispoljavanje toksičnog efekta lokalnog anestetika. Vezivanje bupivakaina za proteine plazme je značajno smanjeno<sup>133</sup>, što uvećava rizik, pojačana cirkulacija dovodi do brže absorpcije anestetika, a progesteron može povećati osetljivost aksona na blokadu.<sup>134</sup> Treba imati u vidu da pojedini lekovi (npr. propranolol) deluju supresivno na aktivnost

hepatičkih enzima i smanjujući hepatički klirens mogu indukovati visok nivo lokalnih anestetika u plazmi.<sup>12</sup>

Toksični potencijal lokalnog anestetika direktno zavisi od njegove liposolubilnosti. Sa porastom liposolubilnosti lokalnog anestetika sužava se bezbedna granica između poželjnog kliničkog dejstva i neželjenih reakcija. Step en depresije perifernog nervnog sistema i centralnog nervnog sistema (CNS) u direktnoj je vezi sa koncentracijom lokalnog anestetika u krvi. Lidokain se u manjim serumskim koncentracijama koristi u kliničkoj praksi za supresiju srčanih aritmija, ali u većim koncentracijama indukuje napade. Na slici 4.4 prikazano je sistemsko dejstvo lidokaina u zavisnosti od njegove koncentracije u serumu. Pri manjim dozama svi lokalni anestetici deluju antikonvulzivno i sedativno.<sup>85</sup> Sa povećanjem koncentracije lokalnih anestetika u plazmi dolazi i do ekscitacije CNS-a. Početni klinički znaci koji najavljuju toksičnost CNS-a su dezorijentacija, glavobolja, zujanje u ušima, uznemirenost, vrtoglavica, drhtavica, otežan govor, zamagljen vid, nistagmus. Muka, gađenje i povraćanje su česti znaci intoksikacije lokalnim anestheticima. Ukoliko je pacijent prethodno sediran, teško je prepoznati ove početne simptome. Sa porastom koncentracije lokalnih anestetika u plazmi, javlja se nekontrolisana mišićna aktivnost, koja može da prethodi toničko-kloničkim grčevima i potpunoj depresiji svesnih aktivnosti, a sa daljim porastom mogu se razviti respiratorna i vazomotorna depresija i koma.



Slika 4.4 Sistemsko dejstvo lidokaina<sup>102</sup>

Od kliničke je važnosti da kod lokalnih anestetika koji imaju visok stepen liposolubilnosti i vezivanja za proteine (bupivakain), početna faza može biti kratka i blaga, bez izraženih simptoma toksičnosti. Izgleda da je amigdala primarno neurofiziološko žarište konvulzivnih napada, dok hipokampus predstavlja sekundarno žarište.<sup>135</sup> Amigdala se nalazi u temporalnom lobusu, odmah ispod korteksa na medijalnoj strani i izgleda da je ključni element u obradi straha i agresije u koji dospevaju informacije iz svih senzornih sistema. Sistemska toksičnost lokalnih anestetika na kardiovaskularni sistem (KVS) najčešće je posledica ekstremno visoke ili koncentracije lokalnih anestetika u plazmi koja se naglo povećala. Pri nižim koncentracijama, aktivacija simpatičkog nervnog sistema za vreme ekscitatorne faze CNS-a može dovesti do hipertenzije i tahikardije. To može prikriti direktni depresivni efekat na miokardijum koji se javlja pri višim koncentracijama koji se karakteriše ventrikularnom aritmijom i izraženom kontraktilnom disfunkcijom, što na kraju vodi do kardiovaskularnog kolapsa. Znaci toksičnog efekta na CNS u najvećem broju slučajeva prethode znacima toksičnog efekta na KVS. Pojedini lokalni anestetici, pre svih oni dugog dejstva (bupivakain, etidokain) mogu izazvati toksične efekte na KVS bez prethodne ili slabo primetne toksičnosti na CNS.<sup>53</sup> Glavni mehanizam kardio-toksičnosti u vezi je sa blokadom natrijumskih kanala miokarda što vodi do produženja trajanja PR i QRS intervala izazivajući dozno zavisno produženje vremena provodljivosti i eventualno depresiju spontane aktivnosti sinusnog čvora. Duža blokada natrijumskih kanala dovodi do aritmija. Ovi elektrofiziološki efekti izazvani su direktnim negativnim dejstvom lokalnih anestetika. Blokada kalijumskih i kalcijumskih kanala takođe može doprineti kardiotoksičnom efektu.<sup>136</sup> Neizvesno je da li svi lokalni anestetici izazivaju srčani zastoj (cardiac arrest) na isti način. Po svoj prilici određeni lokalni anestetici izazivaju veću depresiju kontraktilnosti srca, dok drugi verovatnije izazivaju aritmije. U literaturi je prisutno konzistentno zapažanje da lokalni anestetici kraćeg dejstva i sa manjom potencijom (lidokain, mepivakain), imaju tendenciju da izazivaju depresiju srčane kontraktilnosti uglavnom bez aritmija.<sup>103</sup> Lokalni anestetici dugog dejstva i sa većom potencijom (bupivakain, levobupivakain, ropivakain), više su skloni izazivanju poremećaja provodljivosti uz srčane aritmije, sa ili bez očiglednog smanjenja kontraktilnosti. Pri eksperimentu sa lidokainom i bupivakainom na laboratorijskim životinjama, Clarkson i Hondeghem su razvili koncept da lidokain blokira natrijumске kanale na način „fast- in fast-out“ (brzo unutra brzo napolje), dok ih bupivakain pri niskim koncentracijama blokira na način „slow-in slow-out“ (sporo unutra sporo napolje), a pri visokim koncentracijama na način „fast-in slow-out“ (brzo unutra sporo napolje).<sup>137</sup> Za razliku od njih ropivakain blokira natrijumске kanale na način „fast-in medium-out“ (brzo unutra srednje napolje).<sup>138</sup>

Postoji pozitivan odnos između rastvorljivosti u mastima lokalnog anestetika i inhibicije srčane kontraktilnosti. Bupivakain je poznat po svojoj selektivnoj kardiotoksičnosti, koja je posledica njegove visoke liposolubilnosti. Od kliničkog je značaja da su doze koje izazivaju toksičnost CNS-a vrlo blizu dozama koje izazivaju ireverzibilni kardiovaskularni kolaps.<sup>139</sup> Bupivakain, levobupivakain i ropivakain imaju manji količnik doza koje mogu izazvati toksičnost KVS-a i doza koje mogu izazvati toksičnost CNS-a. (količnik KVS toksičnosti : CNS toksičnosti). Ovaj količnik je tipično veći kod manje potentnih lokalnih anestetika, kao što su lidokain i mepivakain.<sup>103</sup> Tretman toksičnih efekata lokalnih anestetika na CNS je lakši u odnosu na kardiovaskularne toksične efekte. Količnik KVS toksičnosti : CNS toksičnost može se smatrati indikatorom sigurnosti za određeni lokalni anestetik, te je kod anestetika sa većim količnikom moguće ranije otpočeti sa terapijom u cilju da se izbegne kardiovaskularna toksičnost, koja je mnogo opasnija za zdravlje pacijenta. U poređenju sa lidokainom bupivakain je četiri puta potentniji kao lokalni anestetik, ali je i devet puta smrtonosniji.<sup>53</sup>

Brojna ispitivanja koja su imala za cilj da otkriju moguće etiološke mehanizme kardiotoksičnosti lokalnih anestetika, ukazala su na potencijalne prednosti lokalnih anestetičkih rastvora koji sadrže pojedinačne enantiomere, kao i da S-izomeri imaju manji potencijal za izazivanje toksičnosti KVS-a i CNS-a u poređenju sa R-izomerom.<sup>59-63,140</sup> R- i S-enantiomeri lokalnih anestetika imaju različiti afinitet za jonske kanale natrijuma, kalijuma i kalcijuma.<sup>141</sup>

U tabeli 4.2 dat je uporedni prikaz dužine dejstva i toksičnosti izomera amidnih lokalnih anestetika. Kod bupivakaina i ropivakaina, manja je toksičnost 'S' izomera u poređenju sa 'R' izomerom, uz duže dejstvo 'S' izomera.

**Tabela 4.2** Uporedni prikaz dužine dejstva i toksičnosti R- i S-enantiomera različitih amidnih lokalnih anestetika<sup>50</sup> S- S enantiomer R- R enantiomer

Lokalni anestetik	dužina dejstva	toksičnost
<b><i>Etidokain</i></b>	S=R	S=R
<b><i>Mepivakain</i></b>	S>R	S=R
<b><i>Bupivakain</i></b>	S>R	S<R
<b><i>Ropivakain</i></b>	S>R	S<R

Studije na laboratorijskim životinjama pokazale su da levobupivakain i ropivakain imaju manji kako kardiotoksični potencijal, tako i cerebrotoksični potencijal u odnosu na bupivakain.<sup>142-144</sup> Iako je teško vrednovati i porediti studije na životinjama u odnosu na kliničke uslove, one mogu ukazati na prednosti S-enantiomera u poređenju na racemsku smesu istog lokalnog anestetika, a to potvrđuju i kliničke studije. U studijama na dobrovoljcima, doze ropivakaina i levobupivakaina koje su izazivale pojavu početnih znakova toksičnosti CNS-a bile su veće za 10-25% u odnosu na doze bupivakaina.<sup>145,146</sup>

U više prikaza slučajeva nenamernog intravaskularnog ubrizgavanja levobupivakaina ili ropivakaina, došlo je do potpunog oporavka i u svim slučajevima prethodila je toksičnost CNS-a.<sup>147-151</sup> Sistemska toksičnost levobupivakaina je između toksičnosti bupivakaina i ropivakaina.<sup>131</sup> Groban i saradnici<sup>152</sup> smatraju da je manja kardiotoksičnost ropivakaina u vezi sa njegovim vazokonstriktornim svojstvom.

Vaskularizovanost tkiva u velikoj meri utiče na stepen sistemske apsorpcije lokalnog anestetika. Što je veća prokrvljenost tkiva na mestu ubrizgavanja anestetika, brža će biti apsorpcija u cirkulaciju. Usna duplja, kao i cela facijalna regija su među najviše vaskularizovanim regijama celog tela, što povećava mogućnost brze sistemske apsorpcije lokalnog anestetika, pogotovu ako se ubrizga u kratkom vremenskom periodu. Gingiva alveolarnog nastavka maksile je naklonjena brznoj sistemskoj resorpciji.<sup>12</sup> Kod pojedinih tehnika lokalne anestezije u usnoj duplji, kao što su intraligamentarna i intraosealna tehnika, brzina prodora anestetika u cirkulaciju jednaka je kao kod intravazalnog ubrizgavanja.<sup>132</sup>

Lokalni anestetički rastvori koji se koriste u stomatologiji najčešće sadrže i vazokonstriktor, čija je uloga da obezbedi hemostazu u operativnom polju i da uspori apsorpciju anestetika. Usporena apsorpcija lokalnog anestetika produžava anesteziju, ali i smanjuje rizik od pojave sistemske toksičnosti. Adrenalin je najčešće korišćeni vazokonstriktor u lokalnim anestetičkim rastvorima, bez obzira da može izazvati znatnu stimulaciju srca. Adrenalin deluje kao agonist alfa, beta-1 i beta-2 receptora. Submukozno tkivo sadrži manje krvne sudove u kojima se nalaze samo alfa receptori. Veće sistemske arterije koje utiču na krvni pritisak sadrže daleko više beta-2 receptore, i sa apsorpcijom adrenalina i manje doze izazivaju dilataciju ovih krvnih sudova.<sup>52</sup> Iako se u lokalnim anestetičkim rastvorima najčešće nalazi u koncentraciji 1:100.000, koncentracije veće od 1:200.000 imaju vrlo malo ili uopšte nemaju prednosti. Veće koncentracije ne redukuju koncentraciju lokalnog anestetika u serumu.<sup>153,154</sup> Adrenalin u koncentraciji 1:200.000 u lokalnom anestetičkom rastvoru (5µg adrenalina/ ml anestetičkog rastvora) smanjuje

sistemska apsorpciju lokalnog anestetika za približno jednu trećinu.<sup>155</sup> Sa druge strane, pojedini autori smatraju da vazokonstriktori ne redukuju u značajnoj meri nivo lokalnog anestetika u cirkulaciji, a sami vazokonstriktori izazivaju toksične efekte.<sup>132</sup> Direktno ubrizgavanje adrenalina u venski sistem zdrave osobe izazvaće tahikardiju u roku od 20 sekundi<sup>156</sup>, a čak i kod zdravih osoba 120µg adrenalina može izazvati palpitacije.<sup>154</sup> I male doze adrenalina imaju efekat na kardiovaskularni sistem, samo je pitanje da li to predstavlja značajan rizik za pacijenta. Najveći uticaj adrenalina se najčešće uočava 5-10 minuta posle injekcije lokalnog anestetičkog rastvora koji sadrži adrenalin<sup>154</sup>, i on brzo opada usled brze razgradnje putem katehol-o-metiltransferaze. Eliminacioni polu-život većine kateholamina (u koje spada i adrenalin) je svega 1-3 minuta, i njihov hemodinamski uticaj kompletno opada 10-15 minuta posle ubrizgavanja.<sup>52</sup> Becker predlaže da se kod pacijenata čiji je medicinski status kompromitovan izmeri preoperativno krvni pritisak, a da se zatim prati na svakih 20-40µg ubrizganog adrenalina<sup>52</sup> (što odgovara 1-2 ampule lokalnog anestetičkog rastvora sa adrenalinom 1:100.000). Neželjeni toksični efekti vazokonstriktora javljaju se češće nego toksični efekti samih lokalnih anestetika. Treba napomenuti da povišene vrednosti endogenih kateholamina koji se luče direktno u krvotok u slučaju stresa, koji je prisutan u većini stomatoloških, a pogotovo oralnohirurških intervencija, uz unošenje dodatnih količina vazokonstriktora, mogu dovesti do toksičnih koncentracija u krvi. Same toksične reakcije na vazokonstriktor ne predstavljaju klasične toksične reakcije jer predstavljaju neželjene efekte povećane ekscitabilnosti kardiovaskularnog sistema.<sup>126</sup> U organizmu se u mirovanju sintetiše oko 0,2µg /kg/min adrenalina i oko 0,05 µg/kg/min noradrenalina. Pri stresnim događajima ta količina je znatno veća i kreće se do 2µg/kg/min adrenalina i do 0,5 µg/kg/min noradrenalina, koji za razliku od adrenalina deluje uglavnom na  $\alpha$ -receptore i u vrlo malo na  $\beta$ -receptore. Dejstvo noradrenalina je nepovoljnije na KVS jer brže povišava tenziju i ubrzava rad srca. Neželjene reakcije na dejstvo vazokonstriktora potiču uglavnom od KVS-a: palpitacije, tahikardija uz pojavu aritmije i porast sistolnog krvnog pritiska, pa i fibrilacija komora. Pacijenti se mogu žaliti na glavobolju, vrtoglavicu, skraćen dah, strah i osećaj panike, znojenje, bledilo, bol u sredogruđu.<sup>88,126</sup>

U razvoju toksičnih efekata lokalnih anestetika veoma značajno mesto ima maksimalna doza anestetika koja se sme ubrizgati pacijentu. Prema Scott-u i saradnicima<sup>153</sup> ukupna doza od 400 mg lidokaina ubrizgana submukozno, sistemska koncentraciju anestetika u serumu podiže do nivoa koji je znatno ispod toksičnog. Ovo je otprilike količina koja se nalazi u 10 ampula 2% lidokaina, što se uobičajeno navodi kao maksimalna doza. Iako se



ponekad mogu upotrebiti veće količine kada je anestetičkom rastvoru dodat vazokonstriktor, ovo je očigledno sigurna doza za lidokain.<sup>52</sup> Eliminacioni poluživot ( $T_{1/2\beta}$ ) za različite lokalne anestetike kreće se od 90 minuta za lidokain do više od 200 minuta za bupivakain. On počinje da opada pošto je koncentracija u serumu dostigla maksimum- približno 20 minuta za anestetik bez, i 20-30 minuta za anestetik sa vazokonstriktorom.<sup>153,154,157</sup> Potrebno je biti oprezan sa ovim vremenima jer niko ne može tačno predvideti serumsku koncentraciju u određenom periodu. Treba imati u vidu da hepaticka i renalna funkcija opadaju za 50% u uzrastu preko 65 godina,<sup>158</sup> kao i da beta-blokatori redukuju protok krvi kroz jetru. U ovom slučaju, artikain je izuzetak jer poseduje estarski bočni lanac i inaktivira se u serumu preko holinesteraze.<sup>52</sup> Kada je potrebno koristiti kombinaciju lokalnih anestetika, treba znati da sistemski efekti kombinacije anestetika slede princip sabiranja.<sup>159</sup> To bi praktično značilo da ukoliko je ubrizgana polovina maksimalne doze lidokaina, a potrebno je dodati bupivakain, njegovu maksimalnu dozu treba prepoloviti. Odnosno, ukupna doza za oba anestetika ne sme prekoračiti manju dozu od maksimalnih doza za pojedini anestetik.<sup>160</sup>

U tabeli 4.3 su date maksimalne preporučene doze za lokalne anestetike koji se danas koriste. Potrebno je imati u vidu da su ovo prosečne vrednosti i da do pojave toksičnih reakcija može doći i pri manjim dozama od preporučenog maksimuma, kao i da su veće doze korišćene bez pojave neželjenih efekata.<sup>156</sup>

**Tabela 4.3** Maksimalne preporučene doze lokalnih anestetika<sup>21,38,52</sup>

Lokalni anestetik	maksimalna doza sa vazokonstriktorom	maksimalan broj ampula od 1.8ml sa vazokonstriktorom	maksimalna doza bez vazokonstriktora
<b>Lidokain</b> <sup>38</sup>	7 mg/kg (do500mg)	13	4.5 mg/kg (do300mg)
<b>Artikain</b> <sup>38</sup>	7 mg/kg (do500mg)	7	/
<b>Mepivakain</b> <sup>38</sup>	6.6 mg/kg (do400mg)	11	4 mg/kg (do300mg)
<b>Bupivakain</b> <sup>38</sup>	2 mg/kg (do200mg)	10	1.5 mg/kg (do150mg)
<b>Prilokain</b> <sup>38</sup>	8 mg/kg (do500mg)	8	7 mg/kg (do400mg)
<b>Etidokain</b> <sup>52</sup>	5.5 mg/kg (do400mg)	/	4 mg/kg (do300mg)
<b>Ropivakain</b> <sup>21</sup>	/	/	2.5 mg/kg (do150mg)

### *Alergijske reakcije*

Alergija je stanje hipersenzitivnosti, stečeno izlaganjem organizma pojedinačnim alergenima, i ponovnim izlaganjem koje proizvodi pojačanu sposobnost reakcije.<sup>160</sup> Alergijske reakcije obuhvataju širok spektar kliničkih manifestacija, od blage i odložene reakcije koja može nastupiti i posle 48h od izlaganja alergenu, do neposredne reakcije opasne po život koja se razvije u sekundama posle izlaganja alergenu. Alergijska reakcija je izazvana imunim mehanizmima pri čemu su limfociti senzibilisani na antigen, i pri sledećem izlaganju, posreduju seriji patofizioloških promena. Gell i Coombs su prvi izvršili podelu alergijskih reakcija po tipovima od tipa I do IV, zasnovanu na specifičnim imunološkim mehanizmima. Alergijska reakcija tipa I nastaje neposredno posle provokacije, posredovana antitelima ili imunoglobulinom E (IgE) proizvedenim od strane B limfocita. Ovaj tip alergijske reakcije je najčešće izazvan komponentama anestetičkog rastvora. Znaci i simptomi alergijske reakcije po tipu I ispoljavaju se neposredno nakon aplikacije lokalnog anestetika. Usne i periorbitalni deo lica otiču, pacijent je agitiran i postoji generalizovani svrab, pogotovo na ekstremitetima. Može se javiti stezanje u grudima sa otežanim disanjem i šištanjem, a pad krvnog pritiska i filiforman puls uzrokuju bledilo. Prava anafilaktička reakcija prouzrokuje laringealni edem, bronhospazam i hipotenziju. Ostali karakteristični znaci i simptomi su urtikaria, angioedem, kihanje i pruritus. Alergijska reakcija tipa IV nastupa odloženo nekoliko dana posle provokacije, posredovana senzibilisanim T limfocitima. Ovaj tip je često izražen kao kontaktni dermatitis i predstavlja 80% pravih alergijskih reakcija na lokalni anestetik,<sup>161</sup> (obično kod stomatološkog osoblja) mada se retko javlja. Tip II i III za sada nisu opisani kod reakcija na lokalne anestetike. Da bi neki lek bio imunogen, mora biti velike molekularne mase i da je multivalentan, da bi ga prepoznale imune ćelije. To je slučaj sa proteinima, kao što je animalni insulin. Molekuli većine lekova su suviše mali da bi bili alergeni ali se vezuju za druge molekule koji imaju ulogu nosača. Takva je situacija sa molekulima lokalnih anestetika koji se lako vezuju za proteine i taj kompleks protein-lokalni anestetik može da se ponaša kao antigen.<sup>85</sup> Alergijske reakcije na lokalne anestetike su zaista retke ukoliko znamo da se njihova upotreba u svetu na dnevnom nivou meri milionima. Česta je i pojava da se neka druga neželjena reakcija pripisuje alergiji. Od svih neželjenih reakcija na lokalne anestetike, manje od 1% spada u alergijske reakcije.<sup>161</sup>

Incidenca alergije u populaciji nije zanemarljiva, ali je pojava alergijskih reakcija na lokalne anestetike značajno smanjena uvođenjem u kliničku upotrebu lokalnih anestetika amidnog tipa. Neoprezno je opisati estre kao više alergene od amida kada su u pitanju lokalni

anestetici, jer je estar samo hemijska veza i ne daje imunogenost jedinjenju. Pre je molekularna komponenta koja je spojena tom vezom „krivac“.<sup>52</sup> Zbog tog pogrešnog shvatanja, nekoliko sredstava je netačno obeleženo da mogu izazvati ukrštenu reakciju sa sulfonamidnim antibioticima. Artikain ne oslobađa metabolit nalik para-aminobenzojoj kiselini (PABA), i nema razloga za brigu u vezi ukrštene reakcije sa sulfonamidima.<sup>52</sup> Između različitih lokalnih anestetika amidne grupe postoji ograničena ukrštena reakcija<sup>161</sup>, te alergija na jedan amidni lokalni anestetik ne isključuje upotrebu drugog amidnog anestetika.<sup>93</sup> Alergijske reakcije posle ubrizgavanja lokalnog anestetičkog rastvora vrlo često su povezane sa prisustvom aditiva u samom rastvoru. Metilparaben ili propilparaben su često dodati anestetičkim rastvorima kao konzervansi, kako bi sprečili razvoj mikroorganizama. Mogu izazvati alergijsku reakciju obzirom da se metabolišu u para-aminobenzojevu kiselinu (PABA). Metilparaben se nalazi uglavnom u pakovanjima lokalnih anestetika za višekratnu upotrebu, dok je njegova upotreba u ampulama sa jednom dozom i kertridžima za stomatološku upotrebu uglavnom napuštena. Povećanoj senzibilizaciji na metilparaben doprinosi svakako i to što se vrlo često koristi kao bakteriostatik u drugim lekovima, kozmetičkim preparatima a koristi se i u prehrambenoj industriji. Aldrete i Johnson su u svom radu imali pozitivnu reakciju na metilparaben, ali ne i na amidne lokalne anestetike bez konzervansa.<sup>162</sup> Drugi aditiv u lokalnim anestetičkim rastvorima koji se često okrivljuje za izazivanje alergijskih reakcija je metabisulfit, koji se kao antioksidans nalazi jedino u rastvorima koji sadrže vazokonstriktor. Metabisulfit može izazvati reakciju kod osoba alergičnih na sulfite, ali ne postoji ukrštena reakcija sa sulfonamidnim antibioticima.<sup>93</sup> On je neorgansko jedinjenje ( $-SO_3$ ) koje izaziva alergijske reakcije, ali njegova imunogenost nije povezana sa jedinjenjima u vezi sa PABA.<sup>52</sup> Alergija na bisulfite koji su u sastavu lokalnih anestetičkih rastvora je opisana u stručnoj literaturi.<sup>163-165</sup> Povećan senzibilitet na metabisulfit je svakako i posledica njegove upotrebe u agronomiji, gde se koristi kao antioksidans naprskan na sveže voće i povrće, kako bi se očuvala njihova svežina i izgled. Pacijenti koji navode alergiju na takvu hranu mogu imati ukrštenu reakciju sa lokalnim anestheticima koji sadrže i vazokonstriktor.<sup>52</sup> Senzibilitet na bisulfite može biti prisutan kod atopičnih pacijenata i astmatičnih bolesnika kod kojih se može razviti teži oblik reakcije (bronhospazam).<sup>165,166</sup> Moguća je alergijska reakcija i na lokalne anestetike koji se koriste za površinsku aplikaciju. Ukoliko se u te svrhe koriste estarski anestetici, kao što je benzokain (prevažodno u SAD), moguća je pojava reakcije na mestu aplikacije, jer se benzokain ne absorbuje u cirkulaciju. Mnogi lokalni anestetici za površinsku primenu takođe sadrže metilparaben kao konzervans.

Zapažena je i kontaktna alergijska reakcija na EMLA (eutetska mikstura lidokaina i prilokaina).<sup>85</sup>

### ***Specifične neželjene reakcije na određene lokalne anestetike***

Methemoglobinemija je retka neželjena reakcija na pojedine lokalne anestetike u kojem dolazi do razvoja cijanozi sličnog stanja uz odsustvo kardioloških ili respiratornih nepravilnosti. Dva lokalna anestetika, prilokain i artikain, koja kada se ubrizgavaju u velikim dozama mogu dovesti do pojave methemoglobinemije, kao i benzokain koji se koristi za površinsku anesteziju. Methemoglobinemija je uzrokovana metabolitima ovih anestetika-metabolit prilokaina *o*-toluidin oksidiše gvožđe u hemoglobinu (iz  $\text{Fe}^{2+}$  u  $\text{Fe}^{3+}$ ) i tako izmenjen hem ne vezuje kiseonik a neizmenjeni hemovi na molekulu hemoglobina ne otpuštaju vezani kiseonik. Ovakav oblik hemoglobina se naziva methemoglobin, a stanje kada je prisutan u koncentraciji većoj od 1% naziva se methemoglobinemija. Pacijent postaje cijanotičan i simptomi se javljaju kada je methemoglobin u razmeri većoj od 15%.<sup>167</sup> Stanje životno ugrožava pacijenta kada nivo hemoglobina pređe 50-60%. Simptomi methemoglobinemije se obično javljaju 3-4 časa posle primene većih doza prilokaina (600mg) ili artikaina. Simptomi variraju u zavisnosti od nivoa methemoglobina, ali se kod većine pacijenata javle letargičnost i poremećaj disanja, mukoza i nokti postaju cijanotični, a koža pepeljasta. Dijagnoza methemoglobinemije se postavlja na osnovu prisustva cijanoze koja ne reaguje na primenu čistog kiseonika, a karakteristična je arterijska krv braon boje. Definitivni tretman podrazumeva sporu intravensku primenu 1% metilen-plavog (interesantno je da veće količine izazivaju methemoglobinemiju). Methemoglobinemija se uobičajeno ne javlja kod zdravih pacijenata ukoliko su primenjene doze lokalnih anestetika u granicama preporučenih doza. Kod pacijenata sa urođenom methemoglobinemijom primena artikaina i prilokaina predstavlja relativnu kontraindikaciju<sup>52</sup> i kod njih se preporučuje upotreba drugih lokalnih anestetika.

U specifične neželjene reakcije može se ubrojati i pojava trizmusa kod pojedinih pacijenata nakon primene etidokaina.<sup>168</sup>

### ***Lokalna toksičnost***

Posle ubrizgavanja lokalnih anestetičkih rastvora može doći do nekroze tkiva, koja može nastupiti zbog iritantne prirode samog rastvora, dejstva vazokonstriktora ili zbog ubrizgavanja veće količine anestetika pod pritiskom. Najčešće nastaje na pripojnoj mukozi, posebno na palatumu. Moguća je lokalno izazvana direktna neurotoksičnost posle primene lokalnih anestetičkih rastvora koji sadrže anestetik u većem procentu, kao što su 4% artikain ili prilokain. Sa uvođenjem artikaina u kliničku upotrebu primećena je povećana incidenca parestezija.<sup>169</sup> Garisto i saradnici<sup>170</sup> razmatrali su 248 prijavljenih slučajeva parestezije posle stomatoloških intervencija u SAD, od čega je najveći broj (~95%) nastupio posle mandibularne anestezije, a među njima je u 89% slučajeva bio zahvaćen lingvalni nerv. U poređenju sa ostalim lokalnim anesticima, parestezija je nastupala 7,3 puta češće posle primene 4% artikaina i 3,6 puta posle primene 4% prilokaina. Slične nalaze imali su Hillerup i sar.<sup>171</sup> u Danskoj. Lokalni anestetici mogu biti direktno toksični za nerve ukoliko postignu dovoljno visoku intraneuralnu koncentraciju.<sup>159</sup> Ove nalaze potvrdili su Hillerup i saradnici poredeći 4% i 2% artikain pri anesteziranju skiatičnog nerva.<sup>172</sup> Gore navedeni autori smatraju da bi trebalo izbegavati primenu ovog anestetika u 4% koncentraciji za blok anestezije.<sup>170,171</sup>

## II POSTAVKA PROBLEMA

Lokalni anestetici su najkorišćeniji lekovi u stomatološkoj praksi i neprekidno se usavršavaju u potrazi za što bezbednijim i efikasnijim anestetikom. Napredak u sintetisanju lokalnih anestetika doprineo je, više nego drugi faktori, kontroli bola za vreme oralno-hirurških intervencija i po njihovom završetku. Oralno-hirurške intervencije praćene su jakim bolovima kako u toku same intervencije, tako i u postoperativnom periodu, te je njihovo izvođenje nezamislivo bez primene lokalnih anestetika. Hirurška ekstrakcija impaktiranih donjih umnjaka, osim što je najčešće komplikovana, praćena je jakim bolovima u postoperativnom periodu, pre svega u prvim satima posle intervencije, izraženim postoperativnim trizmusom i otokom. Često je i zbog dužine same intervencije potrebno dodavati anestetik u toku operacije. Zato je upotreba lokalnih anestetika dugog dejstva poželjna prilikom hirurške ekstrakcije impaktiranih donjih umnjaka. S obzirom da se sama hirurška intervencija ekstrakcije impaktiranih umnjaka odvija u uslovima loše preglednosti i male površine radnog polja (rad u usnoj duplji, prisustvo pljuvačke i krvi), adekvatna lokalna anestezija predstavlja glavni preduslov za uspešno izvođenje ove intervencije.

Cilj primene lokalnih anestetika je da se postigne bezbolnost u toku operacije, ali i da postoperativni bezbolni period traje što duže, kako bi se umanjila potreba za primenom analgetika. Zato je pri oralno-hirurškim intervencijama poželjna upotreba lokalnih anestetika dugog dejstva, jer se smanjuje potreba za dodavanjem anestetika u toku intervencije, a istovremeno se produžava bezbolni period po okončanju operacije. Pojedini autori smatraju da se upotrebom lokalnih anestetika dugog dejstva u oralnohirurškim intervencijama umanjuje potreba za bar jednom dozom analgetika<sup>99</sup>, i da dugo dejstvo anestetika sa postepenim nastupanjem postoperativnog bola čini kontrolu bola lakšom.<sup>173</sup>

Osim kontrole bola, u toku intervencije i posle nje, poželjno je da lokalni anestetik vazokonstriktornim dejstvom u što većoj meri smanji intraoperativno krvarenje kako bi se postigla što bolja preglednost radnog polja, a što utiče na dužinu trajanja i kvalitet

intervencije, a to opet utiče na postoperativne bolove. S obzirom da svi do sada korišćeni sintetski lokalni anestetici u većoj ili manjoj meri izazivaju vazodilataciju na mestu aplikacije, najčešće se lokalnom anestetičkom rastvoru dodaje vazokonstriktor. Vazokonstriktor u lokalnom anestetičkom rastvoru utiče na smanjenje koncentracije lokalnog anestetika u plazmi, smanjenje gubitka krvi u toku operacije i bolje preglednosti operacionog polja, umanjuje minimalnu koncentraciju lokalnog anestetika neophodnog za prekid nervnog impulsa i produžava vreme dejstva. S druge strane sam vazokonstriktor može izazvati ozbiljne neželjene reakcije. Adrenalin osim svojih pozitivnih uticaja na kvalitet i dužinu anestezije, može ispoljiti svoja neželjena dejstva na KVS u vidu povećanja srčane akcije, nadražljivosti miokarda i pojačanja srčane kontrakcije. Lokalni anestetički rastvori koji sadrže adrenalin povećavaju koncentraciju adrenalina u plazmi, mada su efekti ovih rastvora na krvni pritisak i srčanu radnju kontroverzni.<sup>174</sup> Kohler-Knoll E i sar.<sup>175</sup> zaključuju da su kateholamini prisutni u lokalnim anestetičkim rastvorima odgovorni za povećanje krvnog pritiska u toku hirurške ekstrakcije umnjaka, mada ima i onih koji su suprotnog mišljenja.<sup>176</sup> U svakom slučaju upotreba lokalnog anestetika sa adrenalinom može izazvati vrlo ozbiljne posledice kod određenih bolesti kao što su izražena aritmija, hipertrofična kardiomiopatija ili hipertireoidizam. Kod pacijenata koji primaju  $\beta$ -blokatore adrenalin skoro sigurno izaziva signifikantno povećanje arterijskog pritiska.<sup>122</sup>

Svakako da bi najpoželjnija bila upotreba anestetika koji bi osim dobrog anestetičkog dejstva posedovao i vazokonstriktorno dejstvo.

U oralnoj hirurgiji, bupivakain je najčešće korišćeni lokalni anestetik sa long-acting dejstvom. U poređenju sa ropivakainom ima izraženije neželjene depresivne i disritmogene efekte na KVS i izaziva lokalnu vazodilataciju, pa se čini da bi ropivakain bio znatno pogodniji pri oralno-hirurškim intervencijama.<sup>100</sup>

Lidokain sa adrenalinom je lokalni anestetik koji nalazi najširu primenu u stomatologiji i predstavlja reper za poređenje lokalnih anestetika. Odlikuje se brzim nastupanjem anestetičkog efekta i srednjom dužinom dejstva. Zbog dodatog vazokonstriktora obezbeđuje dobru hemostazu, ali u poređenju sa ropivakainom ima nekoliko puta kraće vreme trajanja anestezije.

Ropivakain je amidni lokalni anestetik dugog dejstva, strukturno sličan bupivakainu. Uveden je u kliničku upotrebu 1996. godine. Dugo dejstvo ropivakaina je posledica njegove izražene sposobnosti vezivanja za proteine u visokom procentu (90-95%). Brojne kliničke studije ukazuju na manju kardiotoksičnost kao i CNS toksičnost ropivakaina<sup>177</sup> u odnosu na druge lokalne anestetike dugog dejstva, a posebno u poređenju sa bupivakainom. Ropivakain

je S-enantiomer propivakaina. Ovaj i neki drugi lokalni anestetici postoje u formi dva lika u ogledalu ili kao enantiomeri. Levo i desno-strani enantiomeri označeni su terminima S i R (sinister i rectus). Do sada su lokalni anestetici pripremani kao racemati, mešavine koje sadrže jednake količine S i R oblika, dok su pojedinačni enantiomeri pripremani samo za potrebe istraživanja. Napretkom u tehnici ekstahovanja i stereoselektivne sinteze postala je moguća komercijalna priprema samo jednog enantiomera lokalnog anestetika. Ropivakain je prvi lokalni anestetik označen kao "čisti" enantiomer, koji sadrži više od 99% S oblika, što je od značaja jer je mnogobrojnim laboratorijskim ispitivanjima utvrđeno da S-enantiomeri poseduju znatno manju kardioksičnost u odnosu na R formu.<sup>106,107,178</sup>

Posebno značajna može biti njegova osobina da, nasuprot ostalim sintetisanim lokalnim anesticima, izaziva vazokonstrikciju na mestu aplikacije. Nekoliko studija ukazuje da ropivakain prouzrokuje vazokonstrikciju. Kopacz i sar.<sup>114</sup> u studiji na eksperimentalnim životinjama nalaze da 0,25% i 0,5% ropivakain smanjuju protok krvi za otprilike jednu polovinu, dok bupivakain u istim koncentracijama povećava protok krvi za 85%. Moffit i sar.<sup>115</sup> u kliničkoj studiji nalaze da ropivakain u koncentraciji 0,75% izaziva vazokonstrikciju nakon intradermalne aplikacije. Do istog zaključka o vazokonstriktornom dejstvu ropivakaina nakon intradermalne infiltracije došli su i Cederholm i sar.<sup>112,113</sup> mereći protok krvi laser Doppler flow-metrom.

Ovo svojstvo ropivakaina može biti veoma korisno kod pacijenata kod kojih je kontraindikovana primena lokalnih anestetika sa dodatkom vazokonstriktora, uz istovremeno postizanje zadovoljavajuće bezbolnosti i lokalne hemostaze.

U do sada publikovanoj stručnoj literaturi malo je stručnih radova koji se bave primenom ropivakaina u stomatologiji, a posebno u oralnoj hirurgiji. Ropivakain se duži niz godina koristi u ortopediji, ginekologiji, hirurgiji, oftalmologiji, dok su iskustva sa njegovom primenom u stomatologiji još uvek limitirana. Prema do sada dostupnim podacima u literaturi za primenu ropivakaina u stomatologiji, najpogodniji je u koncentraciji 0,75%.<sup>109</sup>

Prema navodima u literaturi<sup>109,179</sup>, dužina anestetičkog dejstva ropivakaina posle mandibularne anestezije traje u proseku 6 časova. Ovaj podatak ukazuje da bi ropivakain mogao biti efikasan u kontroli bola u toku i posle oralnohirurških intervencija.

S obzirom na prethodno navedene osobine ropivakaina, pozitivno iskustvo u prethodno sprovedenoj studiji na našem odeljenju, a da istovremeno u literaturi ne postoji dovoljno podataka o njegovoj upotrebi u orofacijalnoj hirurgiji, smatrali smo da je potrebno sprovesti istraživanje koje će potvrditi primenljivost ovog lokalnog anestetika u oralnoj hirurgiji.



# III CILJ ISTRAŽIVANJA

Sagledavajući prethodno navedene osobine lokalnog anestetika ropivakaina i činjenicu da u stručnoj literaturi još uvek nema dovoljno podataka o njegovoj primeni pri oralno-hirurškim intervencijama, smatrali smo da je potrebno sprovesti istraživanje na osnovu kojeg bi se procenila mogućnost upotrebe ropivakaina u oralnoj hirurgiji. S obzirom na zahtevnost intervencije uklanjanja donjih impaktiranih umnjaka u horizontalnom položaju i prateće postoperativne bolove, mišljenja smo da ova intervencija može dati jasnu ocenu o primenljivosti ropivakaina kao lokalnog anestetika u oralnoj hirurgiji.

Na osnovu prethodno iznetih činjenica postavljeni su **ciljevi istraživanja** :

1. Proceniti anestetičko dejstvo lokalnog anestetika 0,75% ropivakaina prilikom hirurške ekstrakcije impaktiranih donjih umnjaka u horizontalnom položaju
2. Proceniti efekat na intraoperativnu hemostazu 0,75% ropivakaina prilikom hirurške ekstrakcije impaktiranih donjih umnjaka u horizontalnom položaju
3. Uporediti anestetičko dejstvo 0,75% ropivakaina, 0,5% bupivakaina i 2% lidokaina sa adrenalinom prilikom hirurške ekstrakcije impaktiranih donjih umnjaka u horizontalnom položaju
4. Uporediti analgetičko dejstvo 0,75% ropivakaina, 0,5% bupivakaina i 2% lidokaina sa adrenalinom u postoperativnom periodu prilikom hirurške ekstrakcije impaktiranih donjih umnjaka u horizontalnom položaju

# IV MATERIJAL I METODE

Kliničko ispitivanje anestetičkog dejstva 0,75% rastvora ropivakaina u hirurgiji impaktiranih donjih umnjaka sprovedeno je na Odeljenju oralne hirurgije Klinike za stomatologiju Niš, u periodu od 2008-2014. godine. Ispitivanjem su obuhvaćeni pacijenti kod kojih je bila indikovana hirurška ekstrakcija impaktiranih donjih umnjaka koji su se nalazili u horizontalnom položaju. Dijagnoza impaktiranih donjih umnjaka postavljena je na osnovu kliničkog pregleda i ortopantomografskog rentgen-snimka. Svi pacijenti obuhvaćeni ispitivanjem bili su zdravi (status 1 po klasifikaciji američkog udruženja anesteziologa- ASA 1), bez ikakvih podataka o oboljenju kardiovaskularnog sistema, centralnog nervnog sistema, jetre, bubrega, endokrinih žlezda ili nekog drugog oboljenja od značaja, kao i bez podataka o alergiji na lokalne anestetike amidne grupe, alergiji na neki od sastojaka lokalnog anestetičkog rastvora, kao i alergiji na ibuprofen. Takođe među pacijentima ženskog pola nije bilo trudnica ili dojilja. Ni kod jednog pacijenta nije bilo znakova akutne infekcije u orofacijalnoj regiji.

Svim pacijentima je prethodno objašnjen protokol ispitivanja na koji su dali saglasnost. Ni jedan pacijent nije uzimao analgetike, sedative ili primao lokalne anestetike u orofacijalnoj regiji u periodu od 24 h pre hirurške intervencije. Pacijentima je savetovana upotreba analgetika u postoperativnom periodu tek po nastupanju jačih bolova. Kao analgetik pacijentima je propisivan NSAIL - Ibuprofen 400 mg (Brufen® 400; Galenika, Beograd).

## 1. STUDIJSKE GRUPE

Ukupan broj ispitanika iznosio je 90, oba pola. Pacijenti su podeljeni u tri jednake grupe od po 30 pacijenata.

**I grupa** – U prvoj radnoj grupi kao lokalni anestetik pri hirurškoj ekstrakciji donjih impaktiranih umnjaka u horizontalnom položaju korišćen je 0,75% ropivakain hidrohlorid (Naropin® 0,75%; Astra Zeneca, Švedska).

**II grupa** – U drugoj kontrolnoj grupi kao lokalni anestetik pri hirurškoj ekstrakciji donjih impaktiranih umnjaka u horizontalnom položaju korišćen je 0,5% bupivakain hidrohlorid (Marcaine® 0,5%; Astra Zeneca, Švedska).

**III grupa** – U trećoj kontrolnoj grupi kao lokalni anestetik pri hirurškoj ekstrakciji donjih impaktiranih umnjaka u horizontalnom položaju korišćen je 2% lidokain sa adrenalinom 1: 80.000 (Lidokain 2%-adrenalin; Galenika, Beograd).

## 2. PRIMENJENE TEHNIKE ANESTEZIJE

Radi praćenja parametara anestezije i praćenja efekta lokalnog anestetičkog rastvora na intraoperativnu hemostazu prilikom hirurške ekstrakcije donjih impaktiranih umnjaka u horizontalnom položaju, kod svih pacijenata korišćena je direktna intraoralna tehnika mandibularne anestezije odnosno sprovodna anestezija za n.alveolaris inferior i n.lingualis, kao i terminalna anestezija za n.buccalis. Svakom pacijentu aplikovano je 2 ml anestetika: za n.alveolaris inferior u količini od 1,5 ml, n.lingualis 0,3 ml, kao i za n.buccalis u količini 0,2 ml. U slučaju da se javila potreba za dodatnom anestezijom ista je ponavljana još maksimalno dva puta u istoj količini kao i prva anestezija. Za aplikaciju lokalnog anestetičkog rastvora korišćena je standardna plastična brizgalica od 2 ml (Microjet, Luer), kao i igla za jednokratnu upotrebu 21 GI x1<sup>1/2</sup>" , 0,8x40 (BD Microlance™).

**I mandibularna anestezija direktnom intraoralnom tehnikom**- sprovodna anestezija za n.alveolaris inferior i n.lingualis izvođena je kod svih pacijenata intraoralnim pristupom, direktnom tehnikom. Pre izvođenja mandibularne anestezije, pacijent je postavljan u položaj pri kome je okluzalna ravan donje vilice pri otvorenim ustima paralelna sa podom. Neposredno pre uvođenja igle određen je položaj prednje ivice vilične grane (margo anterior ramus mandibulae) kažiprstom leve ruke, pri poluotvorenim ustima. Vrh igle uvođen je u sluzokožu iznad retromolarnog trougla, oko 1 cm iznad griznih površina donjih zuba, približno na sredini rastojanja između pterigomandibularnog nabora i prednje ivice vilične grane. Igla je uvođena iz pravca premolara suprotne strane, direktno ka unutrašnjoj strani vilične grane, sve do kontakta sa kosti u žlebu viličnog vrata (sulcus colli mandibulae). Nakon uspostavljanja kontakta sa kosti deponovano je 1,5 ml anestetičkog rastvora za

n.alveolaris inferior, uz prethodnu aspiraciju. Pri izvlačenju igle, posle puta od oko 0,5 cm, deponovano je 0,3 ml anestetičkog rastvora za sprovodnu anesteziju n.lingualis-a.

**II Terminalna anestezija za n.buccalis** izvođena je kod svih pacijenata na standardni način. Nakon ekartiranja donje usne i obraza stomatološkim ogledalcem igla je uvođena u pokretnu sluzokožu donjeg forniksa pod kosim uglom, u predelu impaktiranog donjeg umnjaka koji je trebalo ekstrahirati. Po uvođenju u submukozno tkivo, odmah posle probijanja sluzokože forniksa, anestetički rastvor aplikovan je u količini od 0,2 ml.

### **3. PRIMENJENA OPERATIVNA TEHNIKA**

Impaktirani donji umnjaci u horizontalnom položaju su kod svih pacijenata ekstrahirani korišćenjem standardne hirurške tehnike. Nakon aplikovanja lokalnog anestetičkog rastvora, pripreme operatora i asistenta za intervenciju i pripreme operativnog polja po hirurškoj proceduri, pristupalo se operaciji. Za hirurški pristup impaktiranom donjem umnjaku korišćen je rez koji se pruža gingivalnim sulkusom od mezijalne papile donjeg prvog molara, oko vratova zuba do distobukalnog ugla drugog molara, a zatim posteriorno i lateralno u odnosu na prednju ivicu ramusa mandibule. Za prosecanje sluzokože i periosta korišćen je hirurški skalpel br.15. Formirani mukoperiostalni režanj na alveolarnom nastavku donje vilice sa vestibularne strane je podizan upotrebom standardnih instrumenata i fiksiran ekarterom od strane asistenta. Po odizanju režnja uklanjana je kost oko impaktiranog donjeg umnjaka sa vestibularne i gornje strane. Uklanjanje kosti i separacija impaktiranog zuba vršeni su fiziodispenzerom (Nouvag<sup>®</sup> SM12) uz upotrebu tungsten-karbidnih borera uobičajenih oblika i veličina (Meisinger HM167, HM166, HM141F, HM141A, HM141) pri brzinama od 20.000-25.000 o/min. i uz kontinuiranu irigaciju fiziološkim rastvorom. Po oslobađanju krune impaktiranog umnjaka vršena je separacija iste od korenova zuba. Nakon uklanjanja krune impaktiranog umnjaka, ekstrahirani su i korenovi uz upotrebu standardnih instrumenata za ekstrakciju zuba. U pojedinim slučajevima kada je za to postojala indikacija, vršena je i separacija samih korenova impaktiranog umnjaka. Posle definitivne inspekcije i ispiranja mekih i koštanih tkiva, učinjena je repozicija mukoperiostalnog režnja i njegovo ušivanje pojedinačnim suturama, uz upotrebu hirurškog konca SMI SILK<sup>®</sup> usp 3-0 EP-2 sa atraumatskom iglom HR 20.

## 4. PRAĆENI PARAMETRI

Za svakog pacijenta formiran je istraživački karton u koji su unošeni dobijeni podaci, kao i upitnik za pacijenta koji je sam popunjavao (uz prethodno dato objašnjenje), a koji je vraćao lekaru pri kontrolnom pregledu, sutradan nakon izvršene hirurške intervencije.

**Radi procene anestetičkog dejstva primenjenih lokalnih anestetika praćeni su sledeći parametri :**

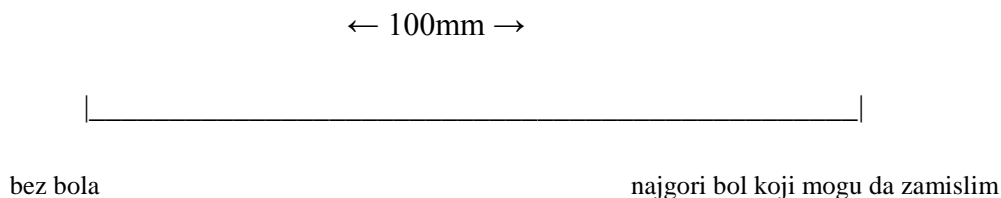
**I** Vreme nastupanja (početak) dejstva anestezije, odnosno latentni period, praćeno je pojavom utrnulosti donje usne.

**II** Radi objektivizacije merenja kvaliteta anestezije korišćena je skala za procenu kvaliteta anestezije po Sisku<sup>180</sup>:

1. uspešna – bez bola
2. uspešna – minimalan bol u toku procedure, bez dodatne anestezije posle početka operacije
3. uspešna – minimalan bol posle 1.anestezije, bez bola posle 2.anestezije
4. ograničen uspeh – bol u toku operacije posle 1.anestezije i posle 2.anestezije, ali operacija završena bez treće anestezije
5. ograničen uspeh – bol u toku operacije počinje posle dve anestezije ali operacija završena bez treće anestezije
6. neuspeh – bol u toku operacije posle 1.anestezije; bol u toku operacije posle 2.anestezije; potrebna treća anestezija
7. neuspeh – bol u toku operacije počinje posle dve anestezije, potrebna treća anestezija
8. neuspeh – bez anestezije posle dve lokalne anestezije, potrebna treća anestezija ili operacija odložena

Procenu kvaliteta anestezije je vršio operator.

**III** Intenzitet bola za vreme intervencije meren je korišćenjem vizuelno analogne skale (VAS), na kojoj je pacijent obeležavao jačinu bola koji je osetio u toku intervencije.<sup>181</sup> Vizuelno analogna skala je predstavljena horizontalno nacrtanom duži od 100 mm, gde početni kraj označava stanje "bez bola", a drugi kraj je obeležen rečima "najgori bol koji mogu da zamislim".



Od pacijenata je neposredno po završetku hirurške intervencije zahtevano da na skali obeleži tačku koja odgovara nivou intenziteta najjačeg bola koji je osetio tokom intervencije. Nakon toga je lenjirom mereno rastojanje u milimetrima od početka skale do obeležene tačke, koje predstavlja numerički indeks jačine bola.

**IV** Dužina trajanja anestetičkog efekta – praćena je prestankom anestezije mekih tkiva, unošenjem vremena od strane pacijenta u upitnik kada se u potpunosti izgubila utrnulost mekih tkiva

**Radi procene efekta primenjenih lokalnih anestetika na intraoperativnu hemostazu praćen je stepen intraoperativnog krvarenja :**

**V** Stepen intraoperativnog krvarenja procenjivan je od strane operatora na petostepenoj skali po Meechanu<sup>182</sup>, na kojoj je intraoperativno krvarenje rangirano sa:

- (1)-"mnogo manje krvarenje od očekivanog"
- (2)-"manje krvarenje od očekivanog"
- (3)-"očekivano krvarenje"
- (4)-"više krvarenja od očekivanog"
- (5)- "mnogo više krvarenja od očekivanog"

**Radi procene analgetičkog efekta primenjenih lokalnih anestetika praćeni su sledeći parametri :**

**VI** Vreme proteklo do pojave prvog bola posle operacije – pacijenti su u upitnik unosili vreme kada se pojavio prvi bol na mestu hirurške intervencije po završetku operacije.

**VII** Vreme proteklo do uzimanja prvog analgetika posle operacije – pacijenti su u upitnik unosili vreme kada se javila potreba za uzimanjem prvog analgetika posle hirurške intervencije

**VIII** Intenzitet početnog bola meren je korišćenjem vizuelno analogne skale (VAS).

**IX** Intenzitet bola 6 časova nakon aplikacije lokalnog anestetika meren je korišćenjem vizuelno analogne skale (VAS).

**X** Ukupan broj analgetika uzetih unutar 24 h od završetka hirurške intervencije pacijent je unosio u upitnik

Eventualni neželjeni efekti povezani sa upotrebom lokalnog anestetika beleženi su od strane operaterau israživački karton.

## **5. STATISTIČKA OBRADA PODATAKA**

Unos, tabelarno i grafičko prikazivanje podataka obavljeno je korišćenjem MS Office Excel programa, a statistički proračuni su vršeni programom SPSS, verzija 15.0 (SPSS Inc.©). Rezultati statističke analize prikazani su tabelarno i grafički.

Atributivni parametri su predstavljeni učestalostima i procentima, a kontinualni (merljivi) parametri su predstavljeni srednjim vrednostima ( $\bar{X}$ ), standardnim devijacijama (SD) i medijanom (Md).

Hi kvadrat test korišćen je kao neparametarski test za poređenje učestalosti atributivnih numeričkih parametara.

Normalnost raspodele kontinualnih parametara utvrđivana je utvrđivana je Shapiro-Wilk testom.

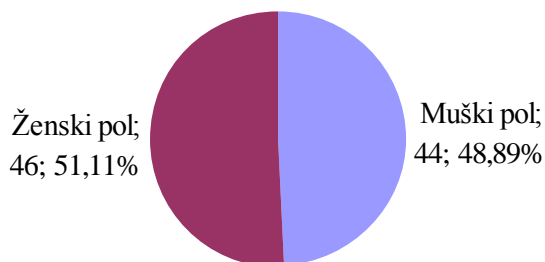
Studentovim t-testom nezavisnih uzoraka (pri normalnim raspodelama) i Mann-Whitney testom (pri raspodelama parametara koje odstupaju od normalne) vršeno je testiranje statističke značajnosti razlike vrednosti kontinualnih parametara između dveju grupa. Pri poređenju kontinualnih parametara između sve tri grupe, odnosno utvrđivanju njihove zavisnosti od tipa primenjenog anestetika, kao ključne nezavisne varijable, korišćena je ANOVA analiza (sa sledstvenom Post Hoc analizom), u slučaju normalnih raspodela, odnosno Kruskal-Wallis-ov test u slučaju da raspodele odstupaju od normalne.



# V REZULTATI

## 1. STAROSNA STRUKTURA I POLNA PRIPADNOST ISPITANIKA

Istraživanjem je obuhvaćeno 90 ispitanika oba pola, pri čemu je broj ispitanika ženskog pola bio minimalno veći, 46 (51,11%), u odnosu na broj muških, 44 (48,89%) – grafikon 5.1. Polna struktura ispitanika nije se statistički značajno razlikovala između formiranih grupa na osnovu primenjenih anestetika – tabela 5.1.



**Grafikon 5.1** Polna struktura ispitanika

**Tabela 5.1** Polna struktura ispitanika

Primenjeni anestetik	Muški pol		Ženski pol		Ukupno
Ropivakain	14	46,67%	16	53,33%	30
Lidokain	16	53,33%	14	46,67%	30
Bupivakain	14	46,67%	16	53,33%	30
Ukupno	44	48,89%	46	51,11%	90

Starost ukupnog broja ispitanika je  $26,48 \pm 3,66$  godina, sa medijanom, kao merom centralne tendencije od 26 godina. Starosna struktura ispitanika u odnosu na primenjeni anestetik data je u tabeli 5.2. Na osnovu prikazanih podataka uočava se najveća starost u grupi u kojoj je primenjen lidokain, a najmanja u grupi sa bupivakainom, ali se radi o bliskim vrednostima, te nema statistički značajne razlike u starosti između ispitivanih grupa.

**Tabela 5.2** Starost(god) ispitanika u odnosu na tip primenjenog anestetika

Primenjeni anestetik	$X \pm SD$	Md
Ropivakain	$26,60 \pm 4,34$	25,50
Lidokain	$27,10 \pm 3,44$	26,00
Bupivakain	$25,73 \pm 3,10$	25,50
Ukupno	$26,48 \pm 3,66$	26,00

## 2. DUŽINA TRAJANJA HIRURŠKE INTERVENCIJE

Prosečno trajanje intervencija kod svih ispitanika je  $34,84 \pm 9,98$  minuta, a medijana 33 minuta. Na osnovu prikazanih podataka u tabeli 5.3 zapaža se da je najduže prosečno vreme intervencije u grupi sa primenom lidokaina, a najkraće sa primenom ropivakaina, ali nisu utvrđene statistički značajne razlike trajanja intervencija između ispitivanih grupa.

**Tabela 5.3** Trajanje intervencije (min) u odnosu na tip primenjenog anestetika

Primenjeni anestetik	$X \pm SD$	Md
Ropivakain	$32,93 \pm 9,58$	31,00
Lidokain	$37,13 \pm 11,42$	35,00
Bupivakain	$34,47 \pm 8,60$	33,00
Ukupno	$34,84 \pm 9,98$	33,00

Na osnovu prikazanih inicijalnih parametara u tabelama 1, 2 i 3, evidentno je da se ispitivane grupe ne razlikuju u odnosu na polnu strukturu, prosečnu starost i trajanje operativnih intervencija, što grupe čini validnim za poređenje ostalih ispitivanih parametara.

### 3. ANESTETIČKA SVOJSTVA 0,75% RASTVORA ROPIVAKAINA, 0,5% RASTVORA BUPIVAKAINA I 2% RASTVORA LIDOKAINA SA ADRENALINOM 1:80000

#### 3.1 FREKVENCIJA ANESTEZIJE

Frekvencija anestezije posle primene 0,75% rastvora ropivakaina iznosila je 93,3 %, isto kao i posle primene 2% lidokaina sa adrenalinom 1:80.000, a posle aplikacije 0,5% rastvora bupivakaina 90 %.

#### 3.2 POČETAK DEJSTVA ANESTEZIJE (LATENTNI PERIOD)

U tabeli 5.4 su dati podaci o početku dejstva primenjenih anestetika u sekundama. Primećuje se da je anestetičko dejstvo najbrže nastupalo posle primene lidokaina (89,80 sec), a najsporije posle primene bupivakaina- 168,27 sec. Kruskal-Wallis-ovim testom utvrđena je visoko statistički značajna zavisnost početka delovanja u odnosu na tip anestetika ( $p < 0,001$ ). Poređenjem između grupa ponaosob utvrđeno je da je dejstvo lidokaina nastupalo statistički značajno brže u odnosu na dejstvo ostala dva anestetika ponaosob, sa maksimalnim nivoom statističke značajnosti od  $p < 0,001$ .

**Tabela 5.4** Početak dejstva (s) u odnosu na tip primenjenog anestetika

Primenjeni anestetik	X ± SD	Md
Ropivakain	151,50 ± 80,93 <sup>***L</sup>	121,50
Lidokain	89,80 ± 27,91	90,00
Bupivakain	168,27 ± 79,73 <sup>***L</sup>	140,00

$p < 0,001$  –Kruskal-Wallis Test,

L – vs Lidokain, \*\*\* –  $p < 0,001$  (Mann-Whitney Test)

### 3.3 KVALITET ANESTEZIJE

Kvalitet anestezije ocenjivan je na skali od 1 do 8, pri čemu je 1 najbolji, 8 najslabiji kvalitet, a zabeležene vrednosti date su u tabeli 5.6. Anestezija posle primene 0,75% ropivakaina je kod najvećeg broja pacijenata (24 od 30 ili 80%) ocenjena kao uspešna, dok je dodatna anestezija bila potrebna kod 6 pacijenata. Najlošiji kvalitet anestezije zabeležen je posle primene 0,5% bupivakaina, gde je kod 11 (36,7%) pacijenata bilo potrebna dodatna anestezija. Napomenimo da ni kod jednog ispitanika kvalitet anestezije nije bio slabiji od 6. Rezultati analize prikazani su u tabeli 5.7. Uočava se da je kvalitet anestezije u svim grupama ispitanika iskazan kao vrlo dobar, odnosno medijanom, kao merom centralne tendencije 2. Kruskal-Wallis-ovim testom nije utvrđena statistički značajna zavisnost kvaliteta anestezije od tipa primenjenog anestetika. Međutim, poređenjem grupa ponaosob, Mann-Whitney testom utvrđeno je da je kvalitet anestezije statistički značajno bolji kod ropivakaina u odnosu na bupivakain, na nivou statističke značajnosti od  $p < 0,05$ .

**Tabela 5.6** Procena kvaliteta anestezije

OCENA	1	2	3	4	5	6	7	8	SR.VREDNOST
<b>ANESTETIK</b>									
<i>Ropivakain 0,75</i>	14	10	5	1	∅	∅	∅	∅	<b>1,77</b>
<i>Bupivakain 0,5%</i>	7	12	7	2	1	1	∅	∅	<b>2,37</b>
<i>Lidokain 2%-adren.</i>	11	12	5	1	∅	1	∅	∅	<b>2,0</b>

**1-uspešna** bez bola **2- uspešna** minimalan bolu toku procedure, bez dodatne anestezije posle početka operacije **3- uspešna** minimalan bol posle prve anestezije, bez bola posle druge anestezije **4- ograničen uspeh** bol u toku operacije posle prve anestezije i posle druge anestezije, ali operacija završena bez treće anestezije **5- ograničen uspeh** bol u toku operacije počinje posle dve anestezije ali operacija završena bez treće anestezije **6- neuspeh** bol u toku operacije posle prve anestezije, bol u toku operacije posle druge anestezije potrebna treća anestezija **7- neuspeh** bol u toku operacije počinje posle dve anestezije potrebna treća anestezija **8- neuspeh** bez anestezije posle dve lokalne anestezije potrebna treća anestezija ili operacija odložena

**Tabela 5.7** Kvalitet anestezije u odnosu na tip primenjenog anestetika

Primenjeni anestetik	X ± SD	Md
Ropivakain	1,77 ± 0,68 <sup>***B</sup>	2,00
Lidokain	2,00 ± 1,11	2,00
Bupivakain	2,37 ± 1,22	2,00

B – vs Bupivakain, \* –  $p < 0,05$  (Mann-Whitney Test)

### 3.4 DUŽINA TRAJANJA ANESTEZIJE

Podaci o dužini trajanja anestezije, koja je merena vremenom prestanka utrnulosti usne, iskazani u minutima, dati su u tabeli 5.5. Prestanak utrnulosti usne javlja se mnogo ranije u grupi kod koje je primenjen lidokain (216,13±47,69 minuta) u odnosu na ostale dve grupe. Utrnulost usne najduže je trajala posle primene ropivakaina, prosečno 412 minuta, sa maksimalnom vrednošću od 623 minuta i minimalnom od 255 minuta. Nešto kraće anestetičko dejstvo imao je bupivakain (376,3 min) sa varijacijama od maksimalnih 620 minuta do minimalnih 218 minuta. Između ova dva anestetika nije utvrđena statistički značajna razlika u dužini anestetičkog dejstva. Najkraću prosečnu vrednost trajanja anestezije imao je lidokain- 216 minuta, uz maksimalno trajanje anestezije od 278 minuta i minimalno od 135 minuta. ANOVA analiza pokazala je visoko statistički značajnu zavisnost vremena utrnulosti usne u odnosu na tip primenjenog anestetika ( $p<0,001$ ). Pri komparaciji ovog parametra između grupa ponaosob Tamhane-ovim testom u Post-Hoc analizi utvrđeno je da je vreme prestanka utrnulosti usne statistički značajno kraće posle primene lidokaina, u odnosu na ostala dva anestetika, na nivou maksimalne statističke značajnosti od  $p<0,001$ .

**Tabela 5.5** Dužina dejstva (min) primenjenih anestetika

Primenjeni anestetik	$X \pm SD$	Md
Ropivakain	412,17 ± 110,04 <sup>***L</sup>	394,50
Lidokain	216,13 ± 47,69	221,00
Bupivakain	376,30 ± 98,51 <sup>***L</sup>	359,50

$p<0,001$  –ANOVA,

L – vs Lidokain, \*\*\* –  $p<0,001$  (Tamhane Post Hoc Test)

#### 4. INTENZITET BOLA U TOKU INTERVENCIJE

Intenzitet bola za vreme intervencije meren je na VAS skali u mm, a rezultati su prikazani u tabeli 5.8. Evidentno je da je najveći bol iskazan kod ispitanika sa primenjenim bupivakainom, a najmanji sa ropivakainom, od koga je malo veći bol iskazan kod ispitanika sa primenjenim lidokainom. Kruskal-Wallis-ovim testom potvrđena je statistički značajna zavisnost bola tokom intervencije, iskazanog na VAS skali u odnosu na tip primenjenog anestetika ( $p < 0,05$ ). Pri poređenju grupa ponaosob dokazano je da je bol tokom intervencije statistički značajno veći u grupi ispitanika kod kojih je primenjen bupivakain nego u grupi kod koje je primenjen ropivakain, kao i u grupi kod koje je primenjen lidokain, na nivou statističke značajnosti od  $p < 0,05$ .

**Tabela 5.8** Bol za vreme intervencije, VAS (mm), u odnosu na tip

primenjenog anestetika		
Primenjeni anestetik	X ± SD	Md
Ropivakain	18,90 ± 6,11	20,00
Lidokain	20,27 ± 14,31	16,00
Bupivakain	25,40 ± 12,99 <sup>*RL</sup>	22,50

$p < 0,05$  –Kruskal-Wallis Test,

R – vs Ropivakain, L – vs Lidokain, \* –  $p < 0,05$  (Mann-Whitney Test)

#### 5. EFEKAT PRIMENJENIH LOKALNIH ANESTETIKA NA STEPEN INTRAOPERATIVNOG KRVARENJA

Stepen krvarenja, procenjivan je na skali od 1 do 5 pri čemu je 1 označavao najmanji, a 5 najveći stepen krvarenja. Na osnovu podataka u tabeli 5.9 jasno je da je najmanje krvarenje prisutno u grupi ispitanika kod kojih je primenjen lidokain, a najveće je pri primeni bupivakaina. Kruskal-Wallis-ovim testom utvrđena je statistički značajna zavisnost stepena krvarenja od tipa primenjenog anestetika ( $p < 0,001$ ). Poređenjem grupa ponaosob utvrđeno je da je stepen krvarenja pri primeni lidokaina statistički značajno manji u odnosu na stepen krvarenja pri primeni ostala dva anestetika ponaosob, sa maksimalnim nivoom statističke značajnosti od  $p < 0,001$ .

**Tabela 5.9.** Stepen krvarenja u odnosu na tip primenjenog anestetika

Primenjeni anestetik	X ± SD	Md
Ropivakain	3,50 ± 0,63 <sup>***L</sup>	4,00
Lidokain	2,60 ± 0,72	3,00
Bupivakain	4,20 ± 0,55 <sup>***L</sup>	4,00

p<0,001 –Kruskal-Wallis Test,

L – vs Lidokain, \*\*\* – p<0,001 (Mann-Whitney Test)

## 6. POSTOPERATIVNI ANALGETIČKI EFEKAT PRIMENJENIH LOKALNIH ANESTETIKA

### 6.1 VREME PROTEKLO DO POJAVE PRVOG BOLA POSLE OPERACIJE

U tabeli 5.10 su dati podaci o vremenu pojave bola (min) posle operacije. Bol se najranije javljao u grupi ispitanika sa primenjenim lidokainom, u proseku posle 157 minuta, dok se bol najkasnije pojavljuje posle primene ropivakaina (srednja vrednost 341 minut). Nešto ranije u odnosu na ropivakain, bol se javljao kod ispitanika kojima je aplikovan bupivakain- u proseku posle 317 minuta. Kruskal-Wallis-ovim testom utvrđena je visoko statistički značajna zavisnost vremena pojave bola u odnosu na tip primenjenog anestetika (p<0,001). Poređenjem između grupa ponaosob utvrđeno je da je vreme pojave bola statistički značajno kraće posle primene lidokaina, u odnosu na bupivakain i ropivakain, uz maksimalni nivo statističke značajnosti od p<0,001.

**Tabela 5.10.** Vreme pojave bola (min) u odnosu na tip primenjenog anestetika

Primenjeni anestetik	X ± SD	Md
Ropivakain	340,97 ± 78,70 <sup>***L</sup>	335,00
Lidokain	157,30 ± 56,51	150,00
Bupivakain	317,30 ± 82,14 <sup>***L</sup>	315,00

p<0,001 –Kruskal-Wallis Test,

L – vs Lidokain, \*\*\* – p<0,001 (Mann-Whitney Test)

## 6.2 INTENZITET PRVOG POSTOPERATIVNOG BOLA

Intenzitet prvog postoperativnog bola meren je na VAS skali u mm. Početni bol je bio više nego duplo jači u grupi ispitanika u kojoj je primenjen lidokain u odnosu na ostale dve grupe – tabela 5.11. Najmanji intenzitet prvog postoperativnog bola evidentiran je u grupi u kojoj je primenjen ropivakain. Kruskal-Wallis-ovim testom dokazana je statistički značajna zavisnost početnog bola, iskazanog na VAS skali, od tipa primenjenog anestetika ( $p<0,001$ ). Pri poređenju grupa ponaosob utvrđeno je da je intenzitet prvog postoperativnog bola statistički značajno veći u grupi ispitanika u kojoj je primenjen lidokain u odnosu na ostale dve grupe ponaosob, na maksimalnom nivou statističke značajnosti od  $p<0,001$ . Statistički značajna razlika između grupa sa primenjenim ropivakainom i bupivakainom nije potvrđena usled visoke vrednosti standardne devijacije početnog bola.

**Tabela 5.11** Intenzitet prvog postoperativnog bola, VAS (mm), u odnosu na tip primenjenog anestetika

Primenjeni anestetik	X ± SD	Md
Ropivakain	15,13 ± 11,85 <sup>***L</sup>	14,00
Lidokain	34,47 ± 19,31	36,00
Bupivakain	17,20 ± 10,64 <sup>***L</sup>	16,00

$p<0,001$  –Kruskal-Wallis Test,

L – vs Lidokain, \* –  $p<0,001$  (Mann-Whitney Test)

## 6.3 INTENZITET BOLA POSLE 6 ČASOVA OD ZAVRŠETKA OPERACIJE

Intenzitet bola na VAS skali (mm) beležen je i nakon 6h od intervencije, a rezultati analize podataka dati su u tabeli 5.12. Prosečna vrednost intenziteta bola je takoreći identična posle primene ropivakaina i bupivakaina, ali vrednost medijane kao mere centralne tendencije ukazuje da je bol nakon 6 h veći posle primene bupivakaina. U odnosu na ove dve grupe dominantno je veći bol kod ispitanika kod kojih je primenjen lidokain. Kruskal-Wallis-ovim



testom je i potvrđena statistički značajna zavisnost bola posle 6 h, iskazanog na VAS skali, od tipa primenjenog anestetika ( $p < 0,001$ ). Pri poređenju grupa ponaosob utvrđeno je da je bol posle 6 h statistički značajno veći u grupi ispitanika kod kojih je primenjen lidokain u odnosu na ostale dve grupe, uz maksimalni nivo statističke značajnosti od  $p < 0,001$ .

**Tabela 5.12.** Intenzitet bola posle 6h od intervencije, VAS (mm), u odnosu na tip primenjenog anestetika

Primenjeni anestetik	$\bar{X} \pm SD$	Md
Ropivakain	$17,77 \pm 14,53^{***L}$	16,00
Lidokain	$33,10 \pm 19,68$	28,00
Bupivakain	$17,70 \pm 11,35^{***L}$	19,00

$p < 0,001$  –Kruskal-Wallis Test,

L – vs Lidokain, \*\*\* –  $p < 0,001$  (Mann-Whitney Test)

#### 6.4 VREME PROTEKLO OD ZAVRŠETKA INTERVENCIJE DO UZIMANJA PRVOG ANALGETIKA

U tabeli 5.13 prikazani su podaci o vremenu uzimanja prvog analgetika. Evidentno je da je vreme do uzimanja prvog analgetika gotovo duplo kraće u grupi ispitanika u kojoj je primenjen lidokain (172 min) u odnosu na ostale dve grupe (352 minuta ropivakain, 325 minuta bupivakain). I Kruskal-Wallis-ovim testom potvrđena je visoko statistički značajna zavisnost vremena uzimanja prvog analgetika u odnosu na tip primenjenog anestetika ( $p < 0,001$ ). Pri poređenju grupa ponaosob utvrđeno je da je vreme do uzimanja prvog analgetika statistički značajno kraće posle primene lidokaina, nego bupivakaina ili ropivakaina uz maksimalni nivo statističke značajnosti od  $p < 0,001$ . U proseku je uzimanje prvog analgetika oko 25 minuta kasnije u grupi sa primenjenim ropivakainom, u odnosu na bupivakain, ali između ove dve grupe nije utvrđena statistički značajna razlika usled visokih vrednosti standardnih devijacija.

**Tabela 5.13** Vreme do uzimanja prvog analgetika (min) u odnosu na tip primenjenog anestetika

Primenjeni anestetik	X ± SD	Md
Ropivakain	352,40 ± 63,51 <sup>***L</sup>	350,00
Lidokain	171,97 ± 51,35	160,00
Bupivakain	325,53 ± 64,33 <sup>***L</sup>	326,50

p<0,001 –Kruskal-Wallis Test,

L – vs Lidokain, \*\*\* – p<0,001 (Mann-Whitney Test)

## 6.5 UKUPAN BROJ UZETIH ANALGETIKA U PRVIH 24 SATA PO OKONČANJU INTERVENCIJE

U tabeli 5.14 prikazani su podaci o broju uzetih analgetika. Jasno je da je prosečan broj primenjenih analgetika veći u grupi ispitanika u kojoj je primenjen lidokain u odnosu na ostala dve grupe. Interesantno je da među ispitanicima kojima je aplikovan ropivakain 5 pacijenata uopšte nije uzimalo analgetike, u grupi sa bupivakainom 3 pacijenta, dok takvih ispitanika nije bilo u grupi sa lidokainom. Kruskal-Wallis-ovim testom utvrđena je visoko statistički značajna zavisnost broja uzetih analgetika u odnosu na tip primenjenog anestetika (p<0,001). Kada se porede grupe ponaosob utvrđeno je da je broj uzetih analgetika statistički značajno veći posle primene lidokaina nego bupivakaina (p<0,01) ili ropivakaina (p<0,001).

**Tabela 5.14.** Broj analgetika uzetih u prva 24h (po pacijentu) u odnosu na tip primenjenog anestetika

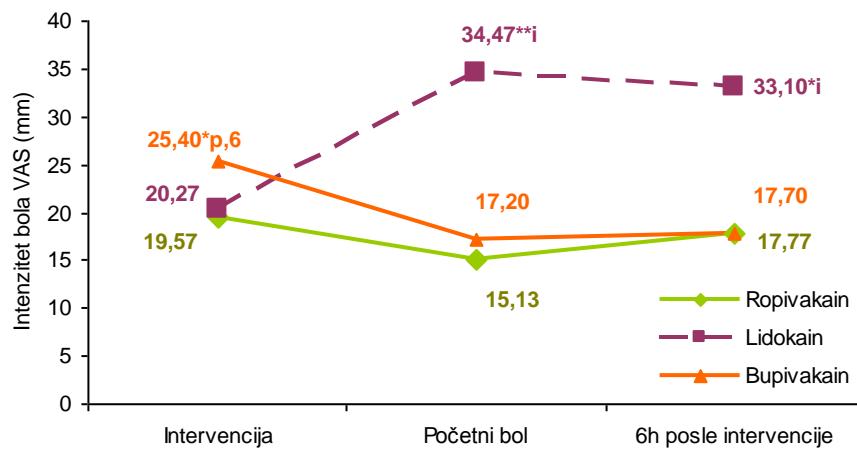
Primenjeni anestetik	X ± SD	Md
Ropivakain	1,53 ± 1,04 <sup>***L</sup>	2,00
Lidokain	2,53 ± 0,78	3,00
Bupivakain	1,83 ± 0,87 <sup>**L</sup>	2,00

p<0,001 –Kruskal-Wallis Test,

L – vs Lidokain, \*\*\* – p<0,001, \*\* – p<0,01 (Mann-Whitney Test)

## 6.6 TOK INTENZITETA BOLA

Na grafikonu 5.2 prikazano je kretanje srednjih vrednosti intenziteta bola, (na VAS u mm), tokom intervencije, početnog bola i bola 6 h posle intervencije. Prvo što se uočava je da su intenziteti početnog bola i bola 6 h posle intervencije u odnosu na vrednosti bola tokom intervencije kod lidokaina više, dok su kod ostala dva anestetika niže. Takođe, zapaža se da je u grupi u kojoj je primenjen lidokain u odnosu na bol za vreme intervencije intenzitet prvog postoperativnog bola statistički značajno veći ( $p < 0,01$ ), kao i nešto opalog bola 6 sati nakon intervencije ( $p < 0,05$ ). I kod ropivakaina i kod bupivakaina početni postoperativni bol i bol 6 h posle intervencije niži su nego bol tokom intervencije. Kod ropivakaina nema statistički značajnih razlika u intenzitetu tih bolova, ali kod bupivakaina vrednosti početnog i bola posle 6 h od intervencije statistički su značajno niže nego bola tokom intervencije, na nivou statističke značajnosti od  $p < 0,05$ .



i – vs intervencija, p – vs početni bol, p – vs 6h od operacije, \* –  $p < 0,05$ , \*\* –  $p < 0,01$  (Wilcoxon-ov test)

**Grafikon 5.2** Srednje vrednosti VAS (mm)  
za vreme intervencije, početnog bola i 6h posle intervencije

Radi poređenja intenziteta i tipa ostvarenih promena bola merenog VAS skalom između grupa, vršeno je poređenje tih promena između već navedenih perioda merenja tokom istraživanja: u toku intervencije, na početku i posle 6 sati od intervencije između grupa. Poređenjem promena intenziteta bola između početnog postoperativnog i bola tokom inetrvcije utvrđeno je da je ostvareno smanjenje intenziteta bola u grupama sa primenjenim ropivakainom i bupivakainom, a bol je porastao u grupi sa lidokainom (tabela 5.15). Kruskal-Wallis-ovim testom je i potvrđena statistički značajna zavisnost tipa i intenziteta promene bola od tipa primenjenog anestetika ( $p < 0,001$ ). Pri poređenju grupa ponaosob utvrđeno je da se promena u grupi sa lidokainom statistički značajno razlikuje u odnosu na ostale dve grupe na maksimalnom nivou statističke značajnosti od  $p < 0,001$ .

**Tabela 5.15** Promena intenziteta početnog bola i bola tokom intervencije, VAS (mm), u odnosu na tip primenjenog anestetika

Primenjeni anestetik	X ± SD	Md
Ropivakain	-4,43 ± 15,42 <sup>***L</sup>	-9,50
Lidokain	14,20 ± 23,87	10,50
Bupivakain	-8,20 ± 18,06 <sup>***L</sup>	-6,50

$p < 0,001$  –Kruskal-Wallis Test,

L – vs Lidokain, \*\*\* –  $p < 0,01$  (Mann-Whitney Test)

Poređenjem promena intenziteta bola 6 h posle intervencije i bola tokom intervencije utvrđeno je da je, kao i u prethodnom razmatranju, ostvareno smanjenje intenziteta bola u grupama sa primenjenim ropivakainom i bupivakainom, a bol je porastao u grupi sa lidokainom (tabela 5.16). Kruskal-Wallis-ovim testom je i ponovo potvrđena statistički značajna zavisnost tipa i intenziteta promene bola od tipa primenjenog anestetika na nivou statističke značajnosti od  $p < 0,01$ . Kod poređenja grupa ponaosob utvrđeno je da je se promena u grupi sa lidokainom statistički značajno razlikuje u odnosu na preostale dve grupe na nivou statističke značajnosti od  $p < 0,01$ .

**Tabela 5.16** Promena intenziteta bola 6 h posle intervencije i bola tokom inetrvcije, VAS (mm), u odnosu na tip primenjenog anestetika

Primenjeni anestetik	X ± SD	Md
Ropivakain	-1,80 ± 15,46 <sup>**L</sup>	-8,00
Lidokain	12,83 ± 24,04	8,50
Bupivakain	-7,70 ± 18,24 <sup>**L</sup>	-7,00

p<0,01 –Kruskal-Wallis Test,

L – vs Lidokain, \*\* – p<0,01 (Mann-Whitney Test)

Poređenjem promena intenziteta bola 6 h posle intervencije i početnog postoperativnog bola utvrđeno je izvesno povećanje intenziteta bola u grupama sa primenjenim ropivakainom i bupivakainom, a bol se smanjio u grupi sa lidokainom (tabela 5.17). ANOVA analiza nije utrdila statistički značajnu zavisnost tipa i intenziteta promene bola od tipa primenjenog anestetika. Takođe ni sledstvena Post Hoc analiza nije utvrdila statistički značajne razlike promena između grupa ponaosob.

**Tabela 5.17** Promena intenziteta bola 6 h posle intervencije i početnog bola, VAS (mm), u odnosu na tip primenjenog anestetika

Primenjeni anestetik	X ± SD	Md
Ropivakain	2,63 ± 10,56	1,00
Lidokain	-1,37 ± 25,48	-5,00
Bupivakain	0,50 ± 6,56	0,50

## **7. NEŽELJENI EFEKTI**

U toku istraživanja ni u jednoj grupi ispitanika nije bilo pojave neželjenih efekata ozbiljnije prirode, koji bi zahtevali prekid oralno-hirurške intervencije. Neželjeni efekti koji su se ispoljavali neposredno posle aplikacije anestetika ili u toku same intervencije, javljali su se u zanemarljivom broju (6-7 %) u svakoj od grupa, bili su kratkotrajni a smatraju se uobičajenim u oralno-hirurškoj praksi (vrtoglavica, blaga drhtavica) i ne mogu se sa sigurnošću povezati sa primenom anestetika.

## VI DISKUSIJA

Dobijeni rezultati kliničkog ispitivanja 0,75% rastvora ropivakaina pokazuju da se ovaj lokalni anestetik može uspješno koristiti za postizanje lokalne sprovodne anestezije (mandibularne anestezije) u oralno-hirurškim intervencijama. Na ovakav zaključak ukazuju parametri anestezije dobijeni u ovoj studiji: frekvencija anestezije od 93,3%, početak anestetičkog dejstva- latentni period od 2,5 minuta, dobar kvalitet anestezije, kao i trajanje anestetičkog dejstva od gotovo 7 časova (412 minuta).

O primeni ropivakaina u stomatologiji do sada je u stručnoj literaturi publikovano relativno malo radova- svega dvadesetak (prema rezultatima pretrage na Pub Med-u). O upotrebi ropivakaina kao lokalnog anestetika u okviru oralnohirurških intervencija, objavljenih radova je svega sedam.<sup>179, 183-188</sup> Prvi rad o primeni ropivakaina u oralnoj hirurgiji objavljen je 2003. godine (Burić).<sup>183</sup> U okviru ovih studija procenjavana je efikasnost ropivakaina kao lokalnog anestetika pri uklanjanju viličnih cista<sup>184</sup>, zatvaranju oroantralnih komunikacija<sup>183,184</sup>, apikotomiji<sup>185,186</sup>, hirurškoj ekstrakciji gornjih<sup>184,187</sup> i donjih impaktiranih umnjaka<sup>179,184</sup>, kao i pri mandibularnoj osteotomiji.<sup>188</sup>

Latentni period ropivakaina u našoj studiji blizak je vrednosti od 2 minuta koju su dobili Ernberg i Kopp<sup>109</sup> za istu koncentraciju (0,75%) ropivakaina aplikovanog tehnikom mandibularne anestezije, i vrednosti od 3 minuta za 0,5% rastvor ropivakaina. Latentni period 0,75% ropivakaina u studiji El-Sharrawy i Yagiela<sup>179</sup> posle mandibularne anestezije iznosio je 1,4 minuta, što je kraće od vremena početka dejstva anestetika od 2,5 minuta u našoj studiji, ali nema veći klinički značaj. U istoj studiji<sup>179</sup> latentni period 0,5% ropivakaina iznosio je 1,7 minuta, dok je za manje koncentracije ropivakaina (0,375% i 0,25%) latentni period bio znatno duži i iznosio je 4,2 odnosno 10,7 minuta. Kasniji početak dejstva anestezije kada su manje koncentracije lokalnog anestetika u pitanju je očekivan, s obzirom da je kod većih koncentracija brža difuzija molekula anestetika a time i brži početak dejstva. Vrlo slične su vrednosti latentnog perioda ropivakaina u našoj studiji i u studijama

Krzeminskog i sar.<sup>189</sup> i Brkovića i sar.<sup>187</sup> od 2,2 minuta ali pri infiltraciji u gornjoj vilici. Sporije nastupanje anestetičkog dejstva 0,75% rastvora ropivakaina u našoj studiji, u poređenju sa 2% lidokainom sa adrenalinom je očekivano, s obzirom na veću disocijacionu konstantu ropivakaina ( $pK_a=8,1$ ) nego lidokaina ( $pK_a=7,7$ ) i veću koncentraciju anestetičkog rastvora lidokaina. Dobijena vrednost latentnog perioda lidokaina od 1,5 minuta u našoj studiji je gotovo identična navodima u literaturi.<sup>190,191</sup> Početak dejstva anestezije posle aplikacije 0,5% bupivakaina je očekivano najduži, imajući u vidu veliku lipofilnost ovog anestetika, zbog koje se dobar deo anestetika zadržava u okolnom tkivu, čime se smanjuje broj molekula anestetika koji difunduje kroz nervnu membranu.<sup>100</sup> Vrednosti latentnog perioda za 0,5% bupivakain posle mandibularne anestezije u literaturi su dosta različite i kreću se od 1,13 minuta (Laskin)<sup>192</sup>, 1,44 minuta (Pricco)<sup>193</sup>, 2,5 minuta<sup>194,195</sup> pa do 6<sup>196</sup> i 8,7 minuta.<sup>197</sup> Preciznost pri izvođenju sprovodne anestezije sa bupivakinom ima ključnu ulogu u brzini nastupanja anestezije.<sup>100</sup> Razlika u latentnom periodu između tri poređena anestetika u našoj studiji, iako postoji statistička značajnost, nema veću praktičnu vrednost u svakodnevnoj oralnohirurškoj praksi i nije uticala na izvođenje intervencija u toku studije.

Kvalitet postignute anestezije vršen je procenom od strane operatora na osmostepenoj skali po Sisku.<sup>180</sup> Srednja vrednost kvaliteta anestezije za 0,75% rastvor ropivakaina iznosila je 1,77 i bila je slične vrednosti kao kvalitet anestezije za 2% lidokain sa adrenalinom (2,0). Nije utvrđena statistički značajna razlika u kvalitetu anestezije između ova dva anestetika, a oralnohirurške intervencije ekstrakcije impaktiranih donjih umnjaka obavljene su uz minimalan bol i u najvećem broju slučajeva (80% za ropivakain i 76,7% za lidokain) bez potrebe za dodatnom anestezijom. El-Sharrawy i Yagiela<sup>179</sup> su zabeležili visok kvalitet anestezije (nešto iznad 1) sa 0,75% ropivakainom koristeći istu skalu za procenu kvaliteta anestezije pri ekstrakciji donjih trećih molara, kao i Burić<sup>183,184</sup> u toku ekstrakcije umnjaka i zatvaranja oroantralnih komunikacija. Najlošiji kvalitet anestezije postignut je primenom 0,5% rastvora bupivakaina (2,37) i kod više od trećine ispitanika postojala je potreba za dodatnom anestezijom, a bio je statistički značajno lošiji ( $p<0,05$ ) u odnosu na kvalitet postignute anestezije sa 0,75% ropivakainom. Statistička značajnost nije utvrđena u kvalitetu anestezije između bupivakaina i lidokaina.

U cilju objektivizacije postignutog kvaliteta anestezije sa ispitivanim lokalnim anestheticima pri hirurškom uklanjanju impaktiranih donjih umnjaka u horizontalnom položaju, pacijenti su vršili procenu intenziteta bola koji su trpeli za vreme intervencije na



vizuelno-analognoj skali (VAS). Vizuelno-analoga skala je jednostavan i široko rasprostranjen metod u kliničkoj praksi koji pruža informacije u vezi bola i analgezije. Osetljiva je na farmakološke i nefarmakološke postupke koji utiču na iskustvo bola.<sup>181</sup> Osim prednosti koje se ogledaju u mogućnosti iskazivanja procentualnih razlika u intenzitetu bola između merenja u različitim vremenskim periodima, jednostavnost i brzina u korišćenju skale, vizuelno-analoga skala ima i određena ograničenja, pre svega pretpostavka da je bol jednodimenzionalno iskustvo koje se može izmeriti na jednostavnoj skali<sup>198</sup>, kao i problemi u primeni kod pacijenata sa perceptualno-motornim problemima. U toku naše studije svi ispitanici su bili mlade i zdrave osobe, i nije bilo problema u razumevanju vizuelno-analogne skale. Najmanji intenzitet bola u toku operacije u ovoj studiji osećali su ispitanici kojima je aplikovan 0,75% ropivakain (18,90 mm), a tek neznatno jači intenzitet ispitanici u kontrolnoj grupi u kojoj je korišćen 2% lidokain sa adrenalinom (20,27 mm). Najjači bol u toku intervencije trpeli su ispitanici u kontrolnoj grupi sa 0,5% bupivakainom (25,40 mm na VAS), koji je bio statistički značajno veći ( $p < 0,05$ ) od bola koji su trpeli ispitanici u grupama sa ropivakainom i lidokainom sa adrenalinom. U literaturi za sada nema podataka o intenzitetu bola merenog vizuelno-analognom skalom u toku oralnohirurških intervencija u mandibuli uz upotrebu ropivakaina kao lokalnog anestetika. Dostupni su jedino podaci o intenzitetu bola u toku hirurškog uklanjanja periapikalnih lezija u maksili<sup>186</sup> (30,10 mm na VAS) i hirurškoj ekstrakciji gornjih umnjaka<sup>187</sup> (1,6 mm na VAS), što ukazuje na dobar kvalitet anestezije postignut 0,75% ropivakainom, kao i u ovoj studiji. 2% lidokain sa adrenalinom je i dalje, posle skoro 70 godina u kliničkoj praksi, najkorišćeniji lokalni anestetik u stomatologiji i oralnoj hirurgiji i predstavlja reper za poređenje sa ostalim lokalnim anestheticima. Dobar kvalitet anestezije koji se postiže primenom ovog anestetika je poznat iz kliničke prakse i mnogobrojnih studija. Ova studija pokazala je da je kvalitet anestezije koji se postiže posle primene 0,75% ropivakaina jednakog kvaliteta kao posle primene 2% lidokaina sa adrenalinom. Bupivakain u koncentraciji od 0,5% se takođe dugo koristi kao lokalni anestetik pri oralnohirurškim intervencijama, i sprovedene su brojne studije o njegovoj primeni u oralnoj hirurgiji. U većini studija<sup>192,193,194,195,199</sup>, 0,5% bupivakain sa ili bez vazokonstriktora je pokazao zadovoljavajući anestetički efekat. Sa druge strane, postoje i autori<sup>173,200</sup> koji smatraju da kvalitet anestezije koji se postiže 0,5% bupivakainom nije dovoljan za oralnohirurške intervencije. Intenzitet bola na vizuelno-analognoj skali (28 mm) u toku hirurške ekstrakcije impaktiranih umnjaka<sup>197</sup> je skoro identičan prosečnoj vrednosti intraoperativnog bola u našoj studiji. Rezultati ove studije ukazuju da je kvalitet anestezije koji se postiže 0,5% bupivakainom lošiji od kvaliteta

anestezije posle primene 0,75% ropivakaina, što može biti posledica manje koncentracije bupivakaina.

Dužina dejstva lokalnih anestetika, u našoj studiji merena je vremenom prestanka utrnulosti usne. Primljeni 0,75% rastvor ropivakaina ispoljio je dugotrajno anestetičko dejstvo posle mandibularne anestezije od prosečno 412 minuta sa maksimalnom vrednošću od 623 minuta. Sličnu dužinu dejstva 0,75% ropivakaina posle mandibularne anestezije, od 479 minuta, dobili su u svojoj studiji Oliveira i sar.<sup>177</sup>, kao i Axelsson i Isacson<sup>201</sup> (8,4 h). El-Sharrawy i Yagiela<sup>179</sup> su zabeležili u svojoj studiji trajanje anestetičkog efekta 0,75% ropivakaina od 3,3 h, dok Ernberg i Kopp<sup>109</sup> beleže znatno duže anestetičko dejstvo nakon mandibularne anestezije od prosečnih 9,3 h, koliko je trajala utrnulost donje usne. Takođe je u prethodnim studijama zabeležena i dugotrajna pulparna anestezija posle mandibularne anestezije u trajanju od 4,3 h<sup>201</sup> i 5,9 h.<sup>109</sup> Dugotrajn anestetički efekat 0,75% ropivakaina zabeležen je i u gornjoj vilici, gde je utrnulost mekih tkiva u više sprovedenih studija trajala preko 4 h.<sup>186,187,189,201,202</sup> Interesantno je da dodatak vazokonstriktora anestetičkom rastvoru ropivakaina ne produžava njegovo anestetičko dejstvo.<sup>112,114,177,203</sup> Oliveira i sar.<sup>177</sup> nalaze da je utrnulost donje usne nakon aplikacije 0,75% ropivakaina sa adrenalinom 1:200.000 posle mandibularne anestezije trajala 70 minuta kraće u poređenju sa 0,75% ropivakainom bez dodatog vazokonstriktora (408:479 minuta). Nasuprot ovim studijama, Kennedy i sar.<sup>202</sup> i Franz-Montan i sar.<sup>204</sup> nalaze da 0,5% ropivakain sa adrenalinom 1:200.000 ima duže anestetičko dejstvo u odnosu na ropivakain bez adrenalina, posle terminalne anestezije u gornjoj vilici. Dugotrajno anestetičko dejstvo 0,75% ropivakaina potvrđeno je i u našoj studiji. Očekivano je i dugotrajno anestetičko dejstvo 0,5% bupivakaina- 376 minuta, koje je nešto kraće od dejstva 0,75% ropivakaina, što se može objasniti većom koncentracijom ropivakaina. Između ova dva anestetika nema statistički značajne razlike u dužini dejstva. Bupivakain se više od tri decenije koristi kao lokalni anestetik dugog dejstva u stomatologiji, a pre svega u oralnoj hirurgiji. Njegov dugotrajni anestetički efekat poznat je iz brojnih kliničkih studija<sup>173,192,193,199,205</sup> a potvrđen je i u novijim studijama.<sup>194,196,197,206</sup> Utrnulost usne posle aplikacije 0,5% bupivakaina tehnikom mandibularne anestezije u prethodnim studijama trajala je od 320 minuta<sup>194</sup>, 369 minuta<sup>196</sup>, pa do 689 minuta.<sup>197</sup>

Trajanje anestetičkog dejstva 0,75% ropivakaina u našoj studiji od 412 minuta, skoro je duplo duže od trajanja anestezije 2% lidokaina sa adrenalinom, koje je imalo prosečnu vrednost od 216 minuta. Utvrđena razlika u dužini anestetičkog dejstva između ropivakaina i

lidokaina sa adrenalinom na nivou je maksimalne statističke značajnosti od  $p < 0,001$ . Takođe je utvrđena i statistički značajna razlika u dužini anestetičkog dejstva između 0,5% bupivakaina i 2% lidokaina sa adrenalinom. Dugotrajno anestetičko dejstvo ropivakaina i bupivakaina je posledica njihovog vezivanja za proteine u visokom procentu (do 95%).

Hirurška ekstrakcija impaktiranih donjih umnjaka često predstavlja agresivnu intervenciju pri kojoj je osim prosecanja mekih tkiva potrebno ukloniti veći ili manji deo kosti koja okružuje impaktirani zub. Trauma koja prati oštećenje tkiva za vreme hirurške intervencije i inflamacija koja sledi indukuju senzibilizaciju lokalnih nociceptora. Akumulacija aktivnih medijatora (prostanoida, kinina, serotoninina, histamina, supstance P), dovodi do „neurogenog edema“ i indukuje primarnu hiperalgeziju, koja se može klinički posmatrati kao povećana osetljivost na mehanički i toplotni stimulans koji nastaju na povređenom mestu. U oralnoj hirurgiji, primarna hiperalgezija nastaje usled periferne senzibilizacije receptora u mukozni i periostu nizom medijatora zapaljenja, kao što su prostaglandini<sup>207</sup>, koji se sintetišu odmah posle oštećenja tkiva i javljaju se u većim koncentracijama jedan sat posle traume.<sup>208</sup> Nagomilavanje prostaglandina  $E_2$  ( $PGE_2$ ) na mestu operacije povezano je sa nastupanjem bola i inflamacije posle ekstrakcije umnjaka.<sup>209</sup> Bol posle hirurške ekstrakcije umnjaka je uglavnom najjači između 6-8 časova<sup>210,211</sup> ili 3-5 časova<sup>212</sup> po završetku intervencije i postepeno opada posle tog perioda. Postoperativni bol se obično javlja pre nego što se senzibilitet mekog tkiva vrati u normalu.<sup>173</sup> U slučaju da ne dođe do komplikacija, bol je najčešće zanemarljiv posle drugog postoperativnog dana.<sup>207</sup> Anestetički efekat lokalnih anestetika srednje dužine dejstva (poput 2% lidokaina sa adrenalinom), uobičajeno prestaje 1-2 sata po završetku operacije, što se podudara sa maksimumom oslobađanja glavnih medijatora bola, poput prostaglandina i bradikininina.<sup>21</sup> Sa druge strane, upotreba lokalnih anestetika dugog dejstva predstavlja način da se blokira postoperativni bol satima posle operacije, odlažući vraćanje osetljivosti u operisanoj regiji dok maksimalni nivo medijatora ne opadne. Lokalni anestetici dugog dejstva, kao što su ropivakain i bupivakain, koriste se u cilju produženja perioperativnog obezboljavanja i umanjenja postoperativne senzibilizacije koja se manifestuje kao hiperalgezija po prestanku anestetičkog dejstva, i na taj način umanjuju postoperativni bol i ubrzavaju oporavak.<sup>209</sup>

U našoj studiji, postoperativni bol u studijskoj grupi u kojoj je kao lokalni anestetik korišćen 0,75% ropivakain, javljao se prosečno posle 341 minuta (5h 41min), što je vrlo

slično vrednosti od 6h (360 min) koju su dobili El-Sharrawy i Yagiela<sup>179</sup> u svojoj studiji. U istoj studiji<sup>179</sup> trajanje analgezije posle hirurške ekstakcije donjih umnjaka, za 0,5% ropivakain iznosilo je 5,6h (5h 36min). Očekivano kraće trajanje postoperativne analgezije za 0,75% ropivakain, usled različitih tehnika anestezije i mesta aplikacije, dobijeno je u studiji posle ekstrakcije gornjih umnjaka (262 min)<sup>187</sup> i uklanjanja periapikalnih lezija (222 min).<sup>185</sup> Prvi postoperativni bol u našoj studiji, javljao se posle primene 0,75% ropivakaina (341 min) nešto kasnije u odnosu na 0,5% bupivakain (317,3 min), a znatno kasnije nego u grupi u kojoj je korišćen 2% lidokain sa adrenalinom (157,3 min), pri čemu je utvrđena razlika u trajanju postoperativne analgezije između ropivakaina i lidokaina sa adrenalinom statistički visoko signifikantna ( $p < 0,001$ ). Istu statističku značajnost ( $p < 0,001$ ) ima i utvrđena razlika u vremenu pojave postoperativnog bola između 0,5% ropivakaina i 2% lidokaina sa adrenalinom. I prethodne studije ukazuju na signifikantno kasniju pojavu bola posle oralnohirurških intervencija sa 0,5% bupivakainom u odnosu na 2% lidokain sa adrenalinom.<sup>100</sup> Analgezija posle aplikacije 0,5% bupivakaina tehnikom mandibularne anestezije zbog hirurške ekstakcije donjih impaktiranih umnjaka u prethodnim studijama trajala je od 226 minuta<sup>194</sup> do 375 minuta.<sup>197</sup>

I drugi parametar koji ukazuje na postoperativni analgetički efekat ropivakaina i bupivakaina, intenzitet početnog postoperativnog bola, obeležavan od strane pacijenata na 100 mm vizuelno-analognoj skali, signifikantno je manji posle primene ropivakaina i bupivakaina u odnosu na lidokain sa adrenalinom. Intenzitet početnog postoperativnog bola na VAS, u studijskoj grupi u kojoj je korišćen 0,75% ropivakain iznosio je prosečno 15,13 mm, što je više nego duplo manje od intenziteta početnog bola koji su trpeli ispitanici u kontrolnoj grupi u kojoj je korišćen 2% lidokain sa adrenalinom (34,47 mm). Početni postoperativni bol u grupi sa 0,5% bupivakainom bio je približno istog intenziteta (17,20 mm), kao bol u grupi sa 0,75% ropivakainom. Utvrđena razlika u intenzitetu početnog postoperativnog bola koji je zabeležen u grupama sa ropivakainom i bupivakainom u odnosu na grupu sa lidokainom, na nivou je maksimalne statističke značajnosti ( $p < 0,001$ ). Statistički značajna razlika u intenzitetu početnog postoperativnog bola između ropivakaina i lidokaina utvrđena je i pri uklanjanju hroničnih periapikalnih lezija u maksili<sup>185</sup>, kao i posle tonzilektomije.<sup>213</sup>

Intenzitet postoperativnog bola 6 časova po završetku intervencije takođe je meren na vizuelno-analognoj skali. Najintenzivniji bol trpeli su ispitanici u kontrolnoj grupi u kojoj je kao lokalni anestetik korišćen 2% lidokain sa adrenalinom, a utvrđena razlika u intenzitetu

bola u poređenju sa ostale dve grupe (studijska grupa sa 0,75% ropivakainom i kontrolna grupa sa 0,5% bupivakainom) je statistički visoko signifikantna ( $p < 0,001$ ). Tok intenziteta bola kod sve tri grupe u našoj studiji ukazuje na postoperativni analgetički efekat lokalnih anestetika dugog dejstva (ropivakaina i bupivakaina) u poređenju sa anestetikom srednje dužine dejstva, kao što je lidokain sa adrenalinom. U kontrolnoj grupi sa lidokainom, intenzitet početnog postoperativnog bola i bola 6 časova posle operacije, bio je znatno veći u poređenju sa bolom u toku intervencije, pri čemu je vrednost bola nakon 6 časova nešto niža u poređenju sa početnim bolom. U preostale dve grupe (ropivakain i bupivakain), tok intenziteta bola je bio drugačiji- postoperativni bol je bio manjeg intenziteta u poređenju sa bolom u toku intervencije. To je posebno izraženo u grupi sa bupivakainom, što je posledica nešto slabijeg anestetičkog dejstva bupivakaina u toku intervencije u odnosu na druga dva anestetika. Intenzitet bola 6 časova posle operacije u grupama sa ropivakainom i bupivakainom bio je značajno niži u poređenju sa grupom u kojoj je korišćen lidokain sa adrenalinom, iako su ispitanici u ovoj grupi već uzeli prvi analgetik. Upotreba lokalnih anestetika dugog dejstva u oralnoj hirurgiji posebno je opravdana kod dugotrajnih intervencija i intervencija kod kojih je očekivan postoperativni bol.<sup>214</sup> Pojedini autori smatraju da primena lokalnih anestetika dugog dejstva ne umanjuje broj uzetih analgetika u postoperativnom periodu<sup>215</sup> i da je kombinacija lokalnog anestetika kraćeg dejstva i analgetika efikasnija od primene samo lokalnog anestetika dugog dejstva.<sup>216</sup> Takođe, anestetici dugog dejstva ne pokazuju prednost kada se aplikuju tehnikom terminalne (pleksus) anestezije.<sup>187,217</sup> Više autora smatra da se upotrebom lokalnih anestetika dugog dejstva smanjuje upotreba analgetika u postoperativnom periodu kao i da dugo dejstvo anestetika sa postepenim nastupanjem bola u postoperativnom periodu čini kontrolu bola lakšom.<sup>99,173,196,197,214,218</sup> Kombinacija lokalnog anestetika dugog dejstva i analgetika iz grupe nesteroidnih antiinflamatornih lekova (NSAIL) čini se efikasnom u kontroli postoperativnog bola<sup>219</sup>, mada ima mišljenja da za upotrebom NSAIL nema potrebe<sup>214</sup> s obzirom na njihova neželjena dejstva. NSAIL imaju višestruka neželjena dejstva, poput iritacije i krvarenja iz gastrointestinalnog trakta, sedacije, glavobolje, diareje, tinitusa, retencije tečnosti, povećanja krvnog pritiska, oštećenja bubrega ili jetre, alergijskih reakcija, Rejevog sindroma, agranulocitoze i dr.<sup>220</sup> NSAIL inhibirajući dejstvo ciklo-oksigenaze (COX) istovremeno smanjuju sintezu tromboksana A<sub>2</sub>, koji pozitivno deluje na agregaciju trombocita, čime se povećava rizik od postoperativnog krvarenja.<sup>21</sup>

U našoj studiji, lokalni anestetici dugog dejstva (ropivakain i bupivakain), ispoljili su analgetički efekat u postoperativnom periodu. Vreme uzimanja prvog analgetika gotovo je duplo kraće u grupi ispitanika kod koje je primenjen lidokain (172 min) u odnosu na ostale dve (352 minuta ropivakain, 325 minuta bupivakain). Ispitanici u studijskoj grupi sa 0,75% ropivakainom uzimali su prvi analgetik tri sata kasnije u odnosu na ispitanike u grupi u kojoj je korišćen 2% lidokain sa adrenalinom. Slična vremenska razlika je i između druge dve grupe. Utvrđena razlika u vremenu uzimanja prvog analgetika posle operacije između ropivakaina i lidokaina sa adrenalinom, odnosno između bupivakaina i lidokaina sa adrenalinom, ima nivo statističke značajnosti od  $p < 0,001$ . Takođe je broj uzetih analgetika u periodu od 24 časa od završetka operacije, statistički značajno manji u grupi sa ropivakainom u odnosu na grupu sa lidokainom (nivo statističke značajnosti od  $p < 0,001$ ). Statistička značajnost je utvrđena i u poređenju grupa sa bupivakainom i lidokainom ( $p < 0,01$ ). Ispitanici u studijskoj grupi sa ropivakainom uzimali su jednu dozu analgetika manje u prvih 24 časa u odnosu na ispitanike u kontrolnoj grupi sa lidokainom. Istovremeno, 5 (16,7%) ispitanika u grupi sa ropivakainom uopšte nije uzimalo analgetike u postoperativnom periodu od 24 časa, 3 (10%) u grupi sa bupivakainom, dok takvih ispitanika nije bilo u grupi sa lidokainom.

Preglednost radnog polja u hirurgiji uopšte ima značajnu ulogu u uspešnom izvođenju hirurških intervencija. U oralnoj hirurgiji je radno polje veoma malo, a osim anatomskih ograničenja, preglednost radnog polja dodatno ograničavaju prisustvo pljuvačke i krvi. Lokalni anestetici koji su se dosada koristili u kliničkoj praksi, sa izuzetkom kokaina<sup>12</sup> i donekle ropivakaina<sup>221</sup>, u većoj ili manjoj meri izazivaju perifernu vazodilataciju direktnim relaksantnim dejstvom na glatku muskulaturu krvnih sudova.<sup>100</sup> U cilju bolje kontrole intraoperativne hemostaze, lokalnim anestheticima, a posebno onim za stomatološku upotrebu se uglavnom dodaju vazokonstriktori. Kao vazokonstriktorna sredstva u lokalnom anestetičkom rastvoru koriste se simpatikomimetici i derivati vazopresina. Najčešće se kao dodatak anestetičkim rastvorima koristi adrenalin u koncentracijama od 1:50.000 do 1:200.000. Osim bolje preglednosti radnog polja, dodatak vazokonstriktora lokalnim anestheticima ima i druge pozitivne efekte: usporavajući resorpciju lokalnog anestetika sa mesta aplikacije smanjuju njegovu sistemsku toksičnost umanjemjem maksimalne koncentracije anestetika u plazmi, produžavaju i pojačavaju anestetičko dejstvo i smanjuju potrebnu koncentraciju anestetika za blokadu nerva. Sa druge strane, primena vazokonstriktora može imati i neželjena dejstva. Adrenalin, kao najkorišćeniji vazokonstriktor, ispoljava neželjena dejstva uglavnom na kardiovaskularni sistem: povećava

broj otkucaja srca, udarni volumen, sistolni krvni pritisak, oksigenaciju miokarda, ali istovremeno smanjuje dijastolni krvni pritisak.<sup>122</sup> Polu-život adrenalina u plazmi je kratak i manji je od 1 minuta, dok se egzogeno unet adrenalin eliminiše iz krvotoka za približno 10 minuta, dejstvom enzima katehol-O-metil transferaze (COMT) u krvi, jetri, plućima i drugim tkivima.<sup>121</sup> U stručnoj literaturi postoje različita mišljenja kada je u pitanju primena lokalnih anestetičkih rastvora sa adrenalinom u toku stomatoloških intervencija. Poslednjih godina u stručnoj literaturi preovlađuje mišljenje da je upotreba 1-2 ampule lokalnog anestetika sa adrenalinom bezbedna za primenu i kod kardiovaskularnih bolesnika.<sup>121,122,222</sup> Pri izvođenju stomatoloških, a pre svega oralno-hirurških intervencija, kombinacija efekata bolne stimulacije (neadekvatna anestezija) i fiziološkog stresa i direktni efekat adrenalina u rastvoru lokalnog anestetika mogu izazvati veći simpatički odgovori povećanje sistolnog krvnog pritiska i pulsa, pre svega kod pacijenata srednje životne dobi i starijih.<sup>174</sup> Upotreba lokalnog anestetika sa adrenalinom može izazvati ozbiljne posledice kod oboljenja kao što su izražena aritmija, hipertrofična kardiomiopatija i hipertireoidizam.<sup>223</sup> U svakodnevnoj kliničkoj praksi u situacijama kada je poželjna upotreba anestetika bez adrenalina, kao dobro rešenje nameće se primena anestetika koji uz dobro anestetičko dejstvo izaziva i vazokonstrikciju na mestu aplikacije.

Objavljeno je više studija u kojima se navodi vazokonstriktorni efekat ropivakaina u određenom stepenu. Većina tih studija sprovedena je na eksperimentalnim životinjama. Timponi i sar.<sup>224</sup> nalaze da ropivakain izaziva vazokonstrikciju mezenterične arterije, Nakamura i sar.<sup>225</sup> femoralne arterije, Iida i sar.<sup>112</sup>, Burmester i sar.<sup>114</sup> koronarnih arterija, Yu i sar.<sup>226</sup> vazokonstrikciju aorte. Kopacz i sar.<sup>56</sup> nalaze da 0,5% ropivakain smanjuje protok krvi za otprilike jednu polovinu, dok bupivakain u toj koncentraciji povećava protok krvi za 85%. Kliničke studije su takođe pokazale da ropivakain izaziva vazokonstrikciju izolovanih umbilikalnih arterija<sup>227</sup>, mamarnih arterija<sup>228</sup>, arterija kože<sup>57</sup>, infraorbitalnih arterija<sup>187</sup>, a takođe izaziva vazokonstriktivni efekat kod pacijenata koji su primili epiduralnu anesteziju.<sup>55</sup> Mehanizam vazokonstriktornog efekta ropivakaina nije poznat, a Timponi i sar.<sup>224</sup> smatraju da endotelium krvnih sudova delom ima ulogu u tome, kao i sinergistička interakcija između lokalno produkovanih prostanoida i ropivakaina. Espitalier i sar.<sup>188</sup> zabeležili su značajno manje intraoperativno krvarenje u toku bilateralne sagitalne split osteotomije mandibule, posle aplikacije 0,5% ropivakaina tehnikom blok anestezije za n.mandibularis.

U našoj studiji vršili smo procenu intraoperativnog krvarenja na petostepenoj skali po Meehan-u.<sup>182</sup> Najmanje krvarenje u toku intervencije zabeleženo je u grupi u kojoj je

korišćen 2% lidokain sa adrenalinom (prosečna ocena 2,6), nešto većeg intenziteta je bilo u studijskoj grupi sa 0,75% ropivakainom (3,5), a najveće krvarenje je zabeleženo u grupi sa 0,5% bupivakainom (4,2). Statistički značajna razlika ( $p < 0,001$ ) utvrđena je u stepenu krvarenja između grupe u kojoj je korišćen lidokain sa adrenalinom u poređenju sa ostale dve grupe, što je i očekivano s obzirom da anestetički rastvori ropivakaina i bupivakaina nisu sadržali vazokonstriktor. Iako nije utvrđena statistički značajna razlika u stepenu intraoperativnog krvarenja između njih, znatno niža ocena kojom je ocenjeno krvarenje u grupi sa ropivakainom u odnosu na grupu sa bupivakainom, ukazuje da ropivakain izaziva vazokonstrikciju u određenom stepenu. Treba istaći da su oralnohirurške intervencije u sve tri grupe uspešno završene sa očekivanim gubitkom krvi u toku operacije.

Nekoliko decenija unazad, bupivakain je bio najkorišćeniji lokalni anestetik dugog dejstva. Posle prvog izveštaja<sup>229</sup> o šest slučajeva gotovo simultanih konvulzija i srčanog zastoja posle neželjene intravaskularne aplikacije kliničkih doza bupivakaina, kao i kasnijih izveštaja<sup>230</sup> o većem broju smrtnih slučajeva, nastavilo se sa razvojem lokalnih anestetika dugog dejstva, koji bi bio bezbedniji za primenu. Veliki broj eksperimentalnih i kliničkih studija ukazuje da ropivakain ima manji potencijal da izazove cerebralnu i kardiotoksičnost.<sup>58,101,106,107</sup> Klinička ispitivanja pokazala su da su potrebne veće doze ropivakaina i do 25% u odnosu na bupivakain, pre pojave cerebralne toksičnosti.<sup>145,146</sup> Groban i sar. smatraju da je manja kardiotoksičnost ropivakaina, odnosno sposobnost izazivanja depresije miokarda posledica njegovog unutrašnjeg<sup>61</sup> vazokonstriktornog dejstva. Primena ropivakaina u orofacijalnoj regiji ne izaziva značajniju promenu kardiovaskularnih parametara,<sup>177,187,189</sup> dok dodatak adrenalina 1:200.000 rastvoru ropivakaina može izazvati prolazno povećanje krvnog pritiska i broja otkucaja srca 2 minuta posle ubrizgavanja.<sup>177</sup>

U toku naše studije nije bilo izraženih neželjenih efekata posle aplikacije 0,75% ropivakaina u dozama od 2-4 ml, a uočeni neželjeni efekti bili su blagi, prolaznog karaktera i uobičajeni u svakodnevnoj oralnohirurškoj praksi i ne mogu se pripisati isključivo dejstvu anestetika.

Na osnovu prethodno iznetih podataka iz dosada publikovane stručne literature i sagledavajući rezultate naše studije, možemo zaključiti da se ropivakain može sa uspehom primeniti pri dugotrajnim oralnohirurškim intervencijama, intervencijama koje su praćene intenzivnim postoperativnim bolovima, kao i u situacijama kada je indikovana sprovedna anestezija dugog dejstva bez vazokonstriktora.



# VII ZAKLJUČAK

Na osnovu primenjene metodologije i dobijenih kliničkih rezultata mogu se izvesti sledeći zaključci :

1. Posle primene 0,75% rastvora ropivakaina registrovan je visok procenat uspešnih anestezija (93,3%), latentni period je bio 151,5 sekundi, sa dužinom trajanja anestezije od 412 minuta. Postignuti kvalitet anestezije (uspešan-ocena 1,77 na skali po Sisk-u) omogućio je bezbolnu ekstrakciju impaktiranih donjih umnjaka, bez dodatne anestezije posle početka operacije. Ropivakain u koncentraciji 7,5 mg/ml (0,75%) ima izražen analgetički efekat u postoperativnom periodu posle hirurške ekstrakcije impaktiranih donjih umnjaka.

2. Posle primene 0,75% rastvora ropivakaina utvrđeno je intraoperativno krvarenje nešto više od očekivanog (3,5 na skali po Meehan-u), pri čemu je omogućen nesmetan hirurški rad u toku hirurške ekstrakcije impaktiranih donjih umnjaka.

3. a) Posle primene 0,75% rastvora ropivakaina postignut je značajno bolji kvalitet anestezije u poređenju sa 0,5% rastvorom bupivakaina. Kvalitet anestezije kod ropivakaina bio je ocenjen sa 1,77 a kod bupivakaina 2,37, što je statistički značajno ( $p < 0,05$ ). Statistički značajno manji ( $p < 0,05$ ) bol u toku intervencije trpeli su ispitanici u grupi sa ropivakainom (18,9 mm na VAS) u odnosu na ispitanike u grupi sa bupivakainom (25,4 mm na VAS).

b) Posle primene 0,75% rastvora ropivakaina postignut je isti kvalitet anestezije u poređenju sa 2% rastvorom lidokaina sa adrenalinom 1:80.000. Intraoperativno krvarenje bilo je izraženije kod ropivakaina (ocena 3,5) u poređenju sa lidokainom (ocena 2,6). Trajanje anestetičkog dejstva 0,75% ropivakaina (412 min) bilo je statistički značajno duže ( $p < 0,001$ ) od anestetičkog dejstva 2% lidokaina sa adrenalinom 1:80.000 (216 min).

4. a) Posle primene 0,75% rastvora ropivakaina postignuto je isto analgetičko dejstvo u poređenju sa 0,5% rastvorom bupivakaina.

b) Posle primene 0,75% rastvora ropivakaina postignuto je značajno bolje analgetičko dejstvo u poređenju sa 2% rastvorom lidokaina sa adrenalinom 1:80.000. U poređenju 0,75% ropivakaina sa 2% lidokainom sa adrenalinom 1:80.000, bol posle operacije javio se statistički značajno kasnije kod ropivakaina ( $p < 0,001$ ); intenzitet prvog postoperativnog bola kod 0,75% ropivakaina bio je značajno manji ( $p < 0,001$ ) u poređenju sa 2% lidokainom sa adrenalinom 1:80.000, kao i intenzitet bola 6h po okončanju operacije ( $p < 0,001$ ). Ispitanici u grupi sa 0,75% ropivakainom uzimali su prvi analgetik statistički značajno kasnije ( $p < 0,001$ ) od ispitanika u grupi sa 2% lidokainom sa adrenalinom 1:80.000, a ukupan broj uzetih analgetika

u prva 24 časa posle operacije bio je statistički značajno manji ( $p < 0,001$ ) u grupi sa 0,75% ropivakainom u odnosu na grupu sa 2% lidokainom sa adrenalinom 1:80.000.

5. Ukupni utisak nakon sprovedene studije je da se 0,75 % rastvor ropivakaina može uspešno koristiti kao lokalni anestetik pri hirurškoj ekstrakciji donjih impaktiranih umnjaka. Takođe 0,75% ropivakain bi mogao da se podjednako efikasno koristi i kod ostalih oralno-hirurških intervencija kada za to postoji indikacija (dugotrajne intervencije, intervencije praćene intenzivnim postoperativnim bolovima, anestetik bez vazokonstriktora)

# VIII LITERATURA

1. Peterson L.J. Principles of management of impacted teeth. In: Peterson, Ellis, Hupp, Tucker. Contemporary Oral and Maxillofacial Surgery 3rd ed. St Louis, Mosby 1998: 215-48.
2. Jojić B, Perović J. Lokalna anestezija. U: Jojić B, Perović J: Oralna hirurgija. VII izdanje. Beograd, Naučna knjiga 1994: 117-62
3. Dodson T, Cheifetz I, Nelson W, Rafetto L. Summary of the Proceeding of the Third Molar Multidisciplinary Conference. J Oral Maxillofac Surg 2012; 70 (Suppl 1): 66-9.
4. Mettes TG, Nienhuijs ME, van der Sanden WJ, et al. Interventions for treating asymptomatic impacted wisdom teeth in adolescents and adults. Cochrane Database Syst Rev 2:CD003879, 2005. Available at: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD003879.pub2>.
5. Winter G.B. Impacted mandibular third molars. St Louis: American Medical Book Co.; 1926: 241-79.
6. Fragiskos F.D. Surgical extraction of impacted teeth. In: Oral surgery. Berlin, Heidelberg, Springer 2007: 121-79.
7. Naaj I, Braun R, Leiser Y, Peled M. Surgical approach to impacted mandibular third molars- operative classification. J Oral Maxillofac Surg 2010; 68: 628-33.
8. Renton T. Surgical management of impacted third molars. In: Andersson L, Kahnberg KE, Pogrel A. Oral and Maxillofacial Surgery. Oxford, Willey-Blackwell 2010: 219-54.
9. Renton T, Smeeton N, McGurk M. Factors predictive of difficulty of mandibular third molar surgery. Br Dent J 2001; 190: 607-10.
10. Malamed S.F. Neurophysiology. In: Handbook of local anesthesia 4th ed. St Louis, Mosby 1997: 2-23.
11. Tetzlaff J. The pharmacology of local anesthetics. Anesthesiology Clinics of North America 2000;18(2): 235-47.
12. Ahlstrom K, Frodel J: Local anesthetics for facial plastic procedures. Otolaryngologic Clinics of North America 2002;35(1): 29-53.
13. Todorović Lj. Lokalni anestetički rastvori u: Todorović Lj i sar. Anestezija u stomatologiji. Beograd, Zavod za udžbenike i nastavna sredstva 1990; str: 35-45.
14. Cattaral WA. Structure and function of voltage-sensitive ion channels. Science 1988; 242: 50-61.
15. Mc Lure H.A, Rubin A.P. Review of local anaesthetic agents. Minerva Anesthesiologica 2005; 71: 59-74.
16. Ritchie JM. Physiological basis for conduction myelinated nerve fibers. In: Morell P. Myelin ed 2. New York, Plenum Press 1984: 117-45.
17. Franz DN, Perry RS. Mechanisms for differential block among single myelinated and non-myelinated axons by procaine. J Physiol 1974; 235: 193-210.
18. Merskey H, Bogduk N, eds. Classification of Chronic Pain-Descriptions of Chronic Pain Syndromes and Definitions of Pain Terms. 2nd ed. Seattle, Wash: IASP Press; 1994:40-3.

19. Fields HL. Pain. New York, NY: McGraw-Hill; 1987: 1-78.
20. Baba H, Doubell TP, Woolf CJ. Peripheral inflammation facilitates A-beta fiber-mediated synaptic input to the substantia gelatinosa of the adult rat spinal cord. *J Neurosci* 1999;19: 859-67.
21. Ong C, Seymour R.A. pathogenesis of postoperative oral surgical pain. *Anesth Prog* 2003; 50:5-17.
22. Shigenaga Y, Nakatani J. Distribution of trigeminothalamic projection cells in the caudal medulla of the cat. In: Matthew B, Hill RG, eds. *Anatomical, Physiological, and Pharmacological Aspects of Trigeminal Pain*. Amsterdam, Elsevier; 1982: 163-74.
23. Pešić S. Analgetičko dejstvo inhibitora enkefalinaze n-karboksimetil-phe-leucina u pacova. Magistarski rad, Niš 1993;str: 3-25.
24. Melzack R, Wall PD. Pain mechanisms: a new theory. *Science* 1965; 150: 971-9.
25. Fields HL, Basbaum AI. Central nervous system mechanisms of pain modulation. In: Wall PD, Melzack R, eds. *Textbook of Pain*. 3rd ed. Edinburgh, Scotland: Churchill Livingstone; 1994: 243-60.
26. Wilder-Smith OHG. Pre-emptive analgesia and surgical pain. *Prog Brain Res* 2000;129: 505-24.
27. Sessle B. Neurophysiology of orofacial pain. *Dent Clin North Am* 1987;31: 595-614.
28. Treede RD, Meyer RA, Raja SN, Campbell JN. Peripheral and central mechanisms of cutaneous hyperalgesia. *Prog Neurobiol* 1992;38: 397-421.
29. Levine J, Taiwo Y. Inflammatory pain. In: Wall PD, Melzack R, eds. *Textbook of Pain*. 3rd ed. London, England: Churchill Livingstone; 1994:45-56.
30. Campbell JN, Raja SN, Meyer RA. Myelinated afferents signal the hyperalgesia associated with nerve injury. *Pain* 1988;32: 89-94.
31. Cousins MJ. Acute pain and the injury response: immediate and prolonged effects. *Reg Anesth* 1989; 14: 162-79.
32. Jahr CE, Jessell TM. ATP excites a subpopulation of rat dorsal horn neurones. *Nature* 1983;304: 730-3.
33. Coffman J. The effect of aspirin in pain and hand blood flow responses to intra-arterial injection of bradykinin. *Clin Pharmacol Ther* 1966;7: 26-37.
34. DiRosa M, Giroud JP, Willoughby DA. Studies of the mediators of the acute inflammatory response induced in rats in different sites by carageenan and turpentine. *J Pathol* 1971;104: 15-29.
35. Cormia FE, Dougherty JW. Proteolytic activity in development of pain and itching: cutaneous reactions to bradykinin and kallikrein. *J Invest Dermatol* 1960;35:21-6.
36. Lim RKS, Miller DG, Guzman F. Pain and analgesia evaluated by intra-peritoneal bradykinin-evoked pain method in man. *Clin Pharmacol Ther* 1967;8: 521-42.
37. Douglas WW. Histamine and 5-hydroxytryptamine and their antagonist. In: Gilman AG, Goodman LS, eds. *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 7th ed. New York, NY: Macmillan; 1985: 605-38.
38. Moncada S, Flower RJ, Vane JR. Prostaglandins, prostacyclin, thromboxane A<sub>2</sub>, and leukotrienes. In: Gilman AG, Goodman LS, eds. *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 7th ed. New York, NY: Macmillan; 1985: 660-73.

39. Raja SN, Meyer RA, James MS, Campbell JN. Peripheral mechanisms of somatic pain. *Anesthesiology* 1988;68: 571-90.
40. Higgs GA, Salmon JA, Henderson B. Pharmacokinetics of aspirin and salicylate in relation to inhibition of arachidonate cyclooxygenase and anti-inflammatory activity. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1987;84: 1417-20.
41. Higgs GA. Arachidonic acid metabolism, pain and hyperalgesia: the mode of action of non-steroid mild analgesics. *Br J Pharmacol* 1980;10(suppl 2): 233-5.
42. Ferreira SH, Nakamura M, Abreu-Catro MS. The hyperalgesic effects of prostacyclin and PGE<sub>2</sub>. *Prostaglandins* 1978;16: 31-7.
43. Payan DG. Neuropeptides and inflammation: the role of substance P. *Annu Rev Med* 1989;40: 341-52.
44. Hargreaves KM, Costello A. Glucocorticoids suppress release of immunoreactive bradykinin from inflamed tissue as evaluated by microdialysis probes. *Clin Pharmacol Ther* 1990;48: 168-78.
45. Swift JQ, Garry MG, Roszkowski M, Hargreaves KM. Effect of flubiprofen on tissue levels of immunoreactive bradykinin and acute post-operative pain. *J Oral Maxillofac Surg* 1993;51: 112-6.
46. Roszkowski M, Swift JQ, Hargreaves KM. Prostaglandin E<sub>2</sub> tissue levels increase following third molar extraction. *J Dent Res* 1992;71: 178.
47. Reutsch Y.A, Böni T, Borgeat A. From cocaine to ropivacaine: the history of local anesthetics drugs. *Curr Top Med Chem* 2001;1(3): 175-82
48. Calatayud J, Gonzalez A. History of the development and evolution of local anesthesia since the coca leaf. *Anesthesiology* 2003;98(6):1503-8.
49. Leonard M. Carl Koller: Mankind's greatest benefactor? The story of local anesthesia. *J Dent Res* 1998;77(4): 535-8.
50. Biscopig J, Bachmann-Mennenga M. Lokalanästhetika vom Ester zum Isomer. *Anaesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 2000;35: 285-92.
51. Simon L, Mazoit JX. Pharmacology of local anaesthesia in different age groups. *Bailliere's Clinical Anaesthesiology* 2000;14(4): 641-58.
52. Becker D.E, Reed K.L. Local anesthetics: review of pharmacological considerations. *Anesth Prog* 2012; 59: 90-102.
53. Gotta A, Donovan R, Sullivan C. The pharmacology of local anesthetics. *Ophthalmology Clinics of North America* 1998;11(1): 11-23.
54. Tucker G. Local Anaesthetic Drugs. Mode of Action and Pharmacokinetics. In: Nimmo W, Rowbotham D, Smith G, editors. *Anaesthesia*. Oxford: Blackwell Scientific Publications; 1994.p.1371.
55. Dahl JB, Simonsen L, Mogensen T, Henriksen JH, Kehlet H. The effect of 0.5% ropivacaine on epidural blood flow. *Acta Anaesthesiol Scand* 1990;34: 308-10.
56. Kopacz DJ, Carpenter RL, Mackey DC. Effect of ropivacaine on cutaneous capillary blood flow in pigs. *Anesthesiology* 1989;71: 69-74.
57. Cederholm I, Akerman B, Evers H. Local analgesic and vasculareffects of intradermal ropivacaine and bupivacaine in various concentrations with and without addition of adrenaline in man. *Acta Anaesthesiol Scand* 1994;38: 322-7.

58. Dillane D, Finucane B.T. Local anesthetic systemic toxicity. *J Can Anesth* 2010;57: 368-80.
59. Feldman HS, Arthur RG, Pitkanen M, Hurley R, Covino BG. Treatment of acute systemic toxicity after the rapid intravenous injection of ropivacaine and bupivacaine in the conscious dog. *Anesth Analg* 1991;73: 373-84.
60. Graf B, Martin E, Stowe D. Stereospecific effect of bupivacaine isomers on atrioventricular conduction in the isolated perfused guinea pig heart. *Anesthesiology* 1997;86: 410-9.
61. Groban L, Deal D, Vernon JC, James R, Butterworth J. Cardiac resuscitation after incremental overdosage with lidocaine, bupivacaine, levobupivacaine and ropivacaine in anesthetized dogs. *Anesth Analg* 2001;92: 37-43.
62. Weiskopf R, Nau C, Strichartz G. Drug chirality in anesthesia. *Anesthesiology* 2002;97: 497-502.
63. Zapata-Sudo G, Trachez M, Sudo R, Nelson T. Is comparative cardiotoxicity of S(-) and R(+) bupivacaine related to enantiomer-selective inhibition of L-type Ca channels? *Anesth Analg* 2001;92: 496-501.
64. Whiteside J, Wildsmith J. Developments in local anaesthetic drugs. *Br J Anaesth* 2001;87(1): 27-35.
65. Leone S, Di Cianni S, Casati A, Fanelli G. Pharmacology, toxicology and clinical use of new long acting local anesthetics, ropivacaine and levobupivacaine. *Acta Biomed* 2008;79: 92-105.
66. Mather L.E. Stereochemistry in anaesthetic and analgetic drugs. *Minerva Anestesiologica* 2005;71: 507-16.
67. EkatoDRAMIS G, Borgeat A. The Enantiomers: revolution or evolution. *Current Topics in Medicinal Chemistry* 2001; 1(3):205-6.
68. Aps C, Reynolds F. The effect of concentration in vasoactivity of bupivacaine and lignocaine. *Br J Anaesth* 1976;48: 1171-74.
69. Arthur GR. Pharmacokinetics of local anesthetics. In: Strichartz GR. *Local anesthetics: handbook of experimental pharmacology*, vol 81. Berlin, Springer-Verlag;1987.
70. Svensson P, Petersen JK. Anesthetic effect of EMLA occluded with Orahesive oral bandages on oral mucosa. *Anesth Prog* 1992;39: 79-82.
71. Meechan JG, Donaldson D. The intraoral use of EMLA cream in children: a clinical investigation. *ASDC J Dent Child* 1994;61(4): 260-2.
72. Zeisler J, Gaarder T, De Mesquita S. Lidocaine excretion in breast milk. *Drug Intell Clin Pharm* 1986;20: 691-3.
73. Strong JM, Parker M, atkinson AJ. Identification of glycinexylidide in patients treated with intravenous lidocaine. *Clin Pharmacol Ther* 1973;14: 67-72.
74. Cohen EN, Levine DA, Colliss JE, Gunther RE. The role of pH in the development of tachyphylaxis to local anesthetic agents. *Anesthesiology* 1968;29: 994-1001.
75. de Jong, RH, Wagman, IH. Physiological mechanisms of peripheral nerve block by local anesthetics. *Anesthesiology* 1963;24: 684-727.
76. Dettbarn, WD. The acetylcholine system in peripheral nerve. *Ann N Y Acad Sci* 1967;144: 483-503.

77. Goldman, DE, Blaustein, MP. Ions, drugs and the axon membrane. *Ann N Y Acad Sci* 1966;137: 967–981.
78. Wei, LY. Role of surface dipoles on axon membrane. *Science* 1969;163: 280–2.
79. Lee, AG. Model for action of local anesthetics. *Nature* 1976;262: 545–8.
80. Seeman, P. The membrane actions of anesthetics and tranquilizers. *Pharmacol Rev* 1972;24:583–655.
81. Strichartz, GR, Ritchie, JM: The action of local anesthetics on ion channels of excitable tissues. In: Strichartz, GR. *Local anesthetics*. New York, Springer-Verlag 1987.
82. Butterworth, JF IV, Strichartz, GR. Molecular mechanisms of local anesthesia: a review. *Anesthesiology* 1990;72: 711–34.
83. Ritchie, JM. Mechanisms of action of local anesthetic agents and biotoxins. *Br J Anaesth* 1975;47: 191–8.
84. Takman BH. The chemistry of local anaesthetic agents:classification of blocking agents.*Br J Anaesth* 1975;47: 183-90.
85. Cox B, Durieux ME, Marcus M. Toxicity of local anaesthetics. *Best Practice& Research Clinical Anaesthesiology* 2003;17(1): 111-36.
86. Varagić V. Lokalni anestetici u: Varagić V, Milošević M. *Farmakologija*. IX izdanje Beograd, Medicinska knjiga 1991;str: 118-24.
87. Covino, BG, Vassallo, HG. *Local anesthetics: mechanisms of action and clinical use*, Grune & Stratton, 1976.
88. Todorović Lj. Lokalni anestetički rastvori u: Todorović Lj i sar.:*Anestezija u stomatologiji*.Beograd, Zavod za udžbenike i nastavna sredstva 1990;str.: 35-45.
89. Yagiela JA. Local anesthetics. *JADA* 2002; 133:107
90. Becker D.E, Reed K.L. Essentials of local anesthetic pharmacology. *Anesth Prog* 2006;53: 98-109.
91. Malamed S.F. Clinical actions of specific agents. In: *Handbook of local anesthesia* 4th ed. St Louis, Mosby 1997: 49-73.
92. Catterall W, Mackie K: Local anesthetics. In:Hardman JG., Limbird L. *The Pharmacological basis of Therapeutics*.10th Ed. McGraw-Hill 2001;pp 367-84.
93. Haas D. An update on local anesthetics in dentistry. *J Can Dent Assoc* 2002;68(9): 546-51.
94. Malamed S, Gagnon S, Leblanc D. Efficacy of articaine:a new amide local anesthetic. *JADA* 2000;131: 635-42.
95. Malamed S, Gagnon S, Leblanc D. Articaine hydrochloride:a study of the safety of a new amide local anesthetic. *JADA* 2001;132: 177-84.
96. Oliveira N, Gazola R, Patez P, Singi G. Effects of the prilocaine and of the association of prilocaine with different vasoconstrictors on the isolated hearts of rats. *Pharmacological Research* 2003; 48(4): 325-8.
97. Donaldson D, James-Perdok L, Craig B, Derkson G, Richardson A: A comparison of Ultracaine DS and Citanest Forte in maxillary infiltration and mandibular nerve block. *J Canad Dent Assn* 1987;1:38-42.
98. Deriksson E, Granberg PO. Studies on the renal excretion of Citanest and Xylocaine. *Acta Anaesthesiol Scand Suppl*. 1985;16: 79–85.

99. Laskin J. Use of etidocaine hydrochloride in oral surgery: a clinical study. *J Oral Surg* 1978;36: 863-5.
100. Sisk AL. Long-acting local anesthetics in dentistry. *Anesth Prog* 1992; 39:53-60.
101. Casati A, Putzu M. Bupivacaine, levobupivacaine and ropivacaine: are they clinically different? *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology* 2005;19(2): 247-68.
102. Becker D.E, Reed K.L. Essentials of local anesthetic pharmacology. *Anesth Prog* 2006;53: 98-109.
103. Wolfe J.W, Butterworth J.F. Local anesthetic systemic toxicity: update on mechanisms and treatment. *Curr Opin Anesthesiol* 2011;24: 561-6.
104. Rood JP, Coulthard P, Snowdon AT, Gennery BA. Safety and efficacy of levobupivacaine for postoperative pain relief after the surgical removal of impacted third molars: a comparison with lignocaine and adrenaline. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2002;40(6): 491-6.
105. Owen M, Dean L: Ropivacaine. *Exp Opin Pharmacother* 2000;1(2): 325-36
106. Simpson D, Curran M.P, Oldfield V, Keating G.M. Ropivacaine a review of its use in regional anaesthesia and acute pain management. *Drugs* 2005;65(18): 2675-2717.
107. Zink W, Graf B.M. Benefit-risk assessment of ropivacaine in the management of postoperative pain. *Drug Safety* 2004;27(14): 1093-1114.
108. McClellan K, Faulds D. Ropivacaine-an update of its use in regional anesthesia. *Drugs* 2000;60(5): 1065-93.
109. Ernberg M, Kopp S. Ropivacaine for dental anesthesia: a dose finding study. *J Oral Maxillofac Surg* 2002;60: 1004-10.
110. Carpenter R. Local anesthetic toxicity: the case of ropivacaine. *Am J Anesth* 1997;24: 4-7.
111. Ohmura S, Kawada M, Ohta T. Systemic toxicity and resuscitation in levobupivacaine, bupivacaine or ropivacaine infused rats. *Anesth Analg* 2001;93: 743-8.
112. Iida H, Ohata H, Iida M, Nagase K, Uchida M, Dohi S. The differential effects of stereoisomers of ropivacaine and bupivacaine on cerebral pial arterioles in dogs. *Anesth Analg* 2001;93: 1552-6.
113. Cederholm I, Evers H, Löfström JB. Effect of intradermal injection of saline or a local anaesthetic agent on skin blood flow: a methodological study in man. *Acta Anaesthesiol Scand* 1991;35: 208-15.
114. Burmester MD, Schluter KD, Daut J, Hanley PJ. Enantioselective actions of bupivacaine and ropivacaine on coronary vascular resistance at cardiotoxic concentrations. *Anesth Analg* 2005;100: 707-12.
115. Moffit D, Berker D et al. Assessment of ropivacaine as a local anesthetic for skin infiltration in skin surgery. *Dermatol Surg* 2001;27: 437-40.
116. Malamed S.F. Pharmacology of vasoconstrictors. In: *Handbook of local anesthesia* 4th ed. St Louis, Mosby 1997: 37-48.
117. Burić N, Tijanić M. Pregled i analiza vazokonstriktora u lokalnim anestetima koji se primenjuju u orofacijalnoj hirurgiji. *Acta Stom Naissi* 2003;19: 105-12
118. Sisk A.L. Vasoconstrictors in local anesthesia for dentistry. *Anesth Prog* 1992;39: 187-93.



119. Neal J. Effects of epinephrine in local anesthetics on the central and peripheral nervous systems: neurotoxicity and neural blood flow. *Regional Anesthesia and Pain Medicine* 2003;28(2): 124-34
120. Meechan JG. The effects of dental local anaesthetics on blood glucose concentration in healthy volunteers and in patients having third molar surgery. *Br Dent J* 1991;170: 373-6.
121. Brown R.S, Rhodus N.L. Epinephrine and local anesthesia revisited. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2005;100: 401-8.
122. Niwa H, Sugimura M, Satoh Y, Tanimoto A. Cardiovascular response to epinephrine-containing local anesthesia in patients with cardiovascular disease. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2001;92(6): 610-6
123. Moore PA, Hersh EV, Papas AS, et al. Pharmacokinetics of lidocaine with epinephrine following local anesthesia reversal with phentolamine mesylate. *Anesth Prog* 2008;55: 40-8.
124. Chan SK., Karmakar MK, Chui PT. Local anesthesia outside the operating room. *HKMJ* 2002;8(2): 106-13.
125. Berde C. Local anesthetics in infants and children: an update. *Paediatr Anaesth* 2004; 14: 387-93.
126. Vučović D, Pavlović A. Sistemske toksične reakcije na lokalne anestetičke rastvore. In: *Urgentna medicina u stomatološkoj praksi*, Beograd, Don Vas, 2011: 114-7.
127. Rosenberg PH, Veering BT, Urmeý WF. Maximum recommended doses of local anesthetics: a multifactorial concept. *Reg Anesth Pain Med* 2004; 29: 564-75.
128. Wald-Oboussier G, Viell B, Biscopig J. The action of bupivacaine-HCl following supraclavicular plexus block in patients with chronic kidney insufficiency. *Reg Anaesth* 1988; 11: 65-70.
129. Pere P, Salonen M, Jokinen M, Rosenberg PH, Neuvonen PJ, Haasio J. Pharmacokinetics of ropivacaine in uremic and nonuremic patients after axillary brachial plexus block. *Anesth Analg* 2003; 96: 563-9.
130. Svensson CK, Woodruff MN, Baxter JG, Lalka D. Free drug concentration monitoring in clinical practice. Rationale and current status. *Clin Pharmacokinet* 1986; 11: 450-69.
131. Arthur GR. Pharmacokinetics of local anesthetics. *Handbook Exp Pharmacol* 1987;81: 165-86.
132. Meechan J: How to avoid local anesthetic toxicity. *BDJ* 1998;184(7): 334-5.
133. Santos AC, Pederson H, Harmon TW, et al. Does pregnancy alter the systemic toxicity of local anesthetics? *Anesthesiology* 1989; 70: 991-5.
134. Butterworth JF 4th, Walker FO, Lysak SZ. Pregnancy increases median nerve susceptibility to lidocaine. *Anesthesiology* 1990;72: 962-5.
135. Garfield JM, Gugino L. Central effects of local anesthetic agents. In: Strichartz G, editor. *Local Anesthetics*. New York: Springer-Verlag; 1987. p. 253-84.
136. Gristwood RW, Greaves JL. Levobupivacaine: a new safer long acting local anaesthetic agent. *Expert Opin Investig Drugs* 1999;8: 861-76.
137. Clarkson CW, Hondeghem LM. Mechanism for bupivacaine depression of cardiac conduction: fast block of sodium channels during the action potential with slow recovery from block during diastole. *Anesthesiology* 1985; 62: 396-405.

138. Veering BT. Complications and local anaesthetic toxicity in regional anaesthesia. *Curr Opin Anaesthesiol* 2003; 16: 455-9.
139. Reiz S, Nath S. Cardiotoxicity of local anesthetic agents. *Br J Anaesth* 1986;58: 736-46.
140. Aberg G. Toxicological and local anaesthetic effects of optically active isomers of two local anaesthetic compounds. *Acta Pharmacol Toxicol* 1972; 31: 273-86.
141. Buyse GA, Stockman W, Columb M, Vandermeersch E, Van de Velde M. Effect of sulfentanil on minimum local analgesic concentrations of epidural bupivacaine, ropivacaine and levobupivacaine in nullipara in early labour. *International Journal of Obstetric Anesthesia* 2007;16: 22-8.
142. Huang YF, Pryor ME, Mather LE, Veering BT. Cardiovascular and central nervous system effects of intravenous levobupivacaine and bupivacaine in sheep. *Anesth Analg* 1998; 86: 797-804.
143. Denson DD, Behbehani MM, Gregg RV. Enantiomer-specific effects of an intravenously administered arrhythmogenic dose of bupivacaine on neurons of the nucleus tractus solitarius and the cardiovascular system in the anesthetized rat. *Reg Anesth* 1992;17: 311-6.
144. Groban L. Central nervous system and cardiac effects from long-acting amide local anesthetic toxicity in the intact animal model. *Reg Anesth Pain Med* 2003; 28: 3-11.
145. Scott DB, Lee A, Fagan D, Bowler GM, Bloomfield P, Lundh R. Acute toxicity of ropivacaine compared with that of bupivacaine. *Anesth Analg* 1989; 69: 563-9.
146. Knudsen K, Beckman Suurkula M, Blomberg S, Sjoval J, Edvardsson N. Central nervous and cardiovascular effects of i.v. infusions of ropivacaine, bupivacaine and placebo in volunteers. *Br J Anaesth* 1997; 78: 507-14.
147. Kopacz DJ, Allen HW. Accidental intravenous levobupivacaine. *Anesth Analg* 1999; 89: 1027-9.
148. Abouleish EI, Elias M, Nelson C. Ropivacaine-induced seizure after extradural anaesthesia. *Br J Anaesth* 1998; 80: 843-4.
149. Petitjeans F, Mion G, Puidupin M, Tourtier JP, Hutson C, Saissy JM. Tachycardia and convulsions induced by accidental intravascular ropivacaine injection during sciatic block. *Acta Anaesthesiol Scand* 2002; 46: 616-7.
150. Breslin DS, Martin G, Macleod DB, D'Ercole F, Grant SA. Central nervous system toxicity following the administration of levobupivacaine for lumbar plexus block: a report of two cases. *Reg Anesth Pain Med* 2003; 28: 144-7.
151. Pirota D, Sprigge J. Convulsions following axillary brachial plexus blockade with levobupivacaine. *Anaesthesia* 2002; 57: 1187-9.
152. Groban L, Deal DD, Vernon JC, James RL, Butterworth J. Does local anesthetic stereoselectivity or structure predict myocardial depression in anesthetized canines? *Reg Anesth Pain Med* 2002;27: 460-8.
153. Scott DB, Jebson PJR, Braid DP, et al. Factors affecting plasma levels of lignocaine and prilocaine. *Brit J Anaesth.* 1972;44: 1040-9.
154. Hersh EV, Giannakopoulos H, Levin LM, et al. The pharmacokinetics and cardiovascular effects of highdose articaine with 1: 100,000 and 1: 200,000 epinephrine. *J AmDentAssoc* 2006;137: 1562-71.

155. Salonen M, Forssell H: Local dental anesthesia with lidocaine and adrenaline: effects on plasma catecholamines, heart rate and blood pressure. *J Oral Maxillofac Surg* 1988;17: 392-4.
156. Mulroy M. Systemic toxicity and cardiotoxicity from local anesthetics: incidence and preventive measures. *Regional Anesthesia and Pain Medicine* 2002;27(6): 556-61.
157. Dullenkopf A, Borgeat A. Lokalanästhetika- Unterschiede und Gemeinsamkeiten der "-caine". *Anaesthesist* 2003;52: 329-40.
158. Montamat SC, Cusack BJ, Vestal RE. Management of drug therapy in the elderly. *N Engl J Med*. 1989;321: 303-9.
159. Berde CB, Strichartz GR. Local anesthetics. In: Miller RD, Eriksson LI, Fleisher LA, et al, eds. *Miller's Anesthesia*. 7th ed. Philadelphia, Pa: Elsevier, Churchill Livingstone; 2009.
160. Malamed S.F. Systemic complications. In: *Handbook of local anesthesia* 4th ed. St Louis, Mosby 1997: 259-86.
161. Ball IA. Allergic reactions to lignocaine. *BDJ* 1999;186(5):224-6
162. Speca SJ, Boynes SG, Cuddy MA. Allergic reactions to local anesthetic formulations. *Dent Clin North Am* 2010;54: 655-64.
163. Schwartz, HJ, Sher, TH. Bisulfite sensitivity manifesting as allergy to local dental anesthesia. *J Allergy Clin Immunol* 1985;75: 525-7.
164. Seng GF, Gay BJ. Dangers of sulfites in dental local anesthetic solutions: warnings and recommendations. *J Am Dent Assoc* 1986;113: 769-70.
165. Perusse R, Goulet JP, Turcotte JY. Sulfites, asthma and vasoconstrictors. *Can Dent Assoc J* 1989;55: 55-6.
166. Perusse, R, Goulet, JP, Turcotte, JY. Contraindications to vasoconstrictors in dentistry. Part II. Hyperthyroidism, diabetes, sulfite sensitivity, cortico-dependent asthma, and pheochromocytoma. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1992;74: 687-91.
167. Benz EJ. Disorders of hemoglobin. In: Longo DL, Kasper DL, Jameson JL, et al, eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 18th ed. New York, NY: McGraw Hill; 2012.
168. Soto-Aguilar M, de Shazo R, Dawson E. Approach to the patient with suspected local anesthetic sensitivity. *Immunology and Allergy Clinics of North America* 1998; 18(4): 851-65.
169. Haas DA, Lennon D. A 21 year retrospective study of reports of paresthesia following local anesthetic administration. *J Can Dent Assoc* 1995;61: 319-30.
170. Garisto GA, Gaffen AS, Lawrence HP, Tenenbaum HC, Haas DA. Occurrence of paresthesia after dental local anesthetic administration in the United States. *J Am Dent Assoc* 2010;141: 836-44.
171. Hillerup S, Jensen RH, Ersboll BK. Trigeminal nerve injury associated with injection of local anesthetics: needle lesion or neurotoxicity? *J Am Dent Assoc* 2011;142: 531-9.
172. Hillerup S, Bakke M, Larsen JO, Thomsen CE, Gerds TA. Concentration-dependent neurotoxicity of articaine: an electrophysiological and stereological study of the rat sciatic nerve. *Anesth Analg* 2011;112: 1330-8.
173. Nespeca J. Clinical trials with bupivacaine in oral surgery. *Oral Surg* 1976;42(3): 301-6.
174. Matsumura K, Miura K, Takata Y. Changes in blood pressure and heart rate variability during dental surgery. *AJH* 1998;11: 1376-80.

175. Kohler-Knoll E, Knoller M et al.. Cardiohemodynamic and serum catecholamine response to surgical removal of impacted mandibular third molars under local anesthesia. *J Oral Maxillofac Surg* 1991;49: 957-62.
176. Devenport RE, Porcelli RJ et al. Effects of anesthetics containing epinephrine on catecholamine levels during periodontal surgery. *J Periodontol* 1990;61: 553-8.
177. Oliveira NE, Lima Filho NS, Lima EG, Vasquez EC. Effects of regional anesthesia with ropivacaine on arterial pressure and heart rate in healthy subjects. *Eur J Oral Sci* 2006; 114: 27-32.
178. Heavner JE. Cardiac toxicity of local anesthetics in the intact isolated hearth model: a review. *Reg Anesth Pain Med* 2002;27: 545-55.
179. El-Sharrawy E, Yagiela J.A. Anesthetic efficacy of different ropivacaine concentrations for inferior alveolar nerve block. *Anesth Prog* 2006;53: 3-7.
180. Sisk AL. Evaluation of the Akinosi mandibular block technique in oral surgery. *J Oral Maxillofac Surg* 1986;44: 113-5
181. Katz J, Melzack R. Measurement of pain. *Surgical Clinics of North America* 1999;79(2): 231-52.
182. Meechan J, Blair G. The effect of two different local anaesthetic solutions on pain experience following apicectomy. *BDJ* 1993;175: 410-4
183. Burić N: Ropivakain kao lokalni anestetik u hirurgiji maksilarnog sinusa. *Acta Stom Naissi* 2003;19: 167-71
184. Buric N. The assessment of anesthetic efficacy of ropivacaine in oral surgery. *N Y State Dent J* 2006 Apr-May;72(3):36-9.
185. Tijanić M, Burić N, Jovanović G. Evaluation of anesthetic effect of ropivacaine in surgery of chronic periapical lesions. *Med Pregl* 2010 May-Jun;63(5-6):366-70.
186. Tijanić M, Burić N, Jovanović G, Stojanović S, Spasić M. Assessment of ropivacaine postoperative analgesic effect after periapical maxillary incisors surgery. *Vojnosanit Pregl* 2012 May;69(5):405-8.
187. Brkovic BM, Zlatkovic M, Jovanovic D, Stojic D. Maxillary infiltration anaesthesia by ropivacaine for upper third molar surgery. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2010 Jan;39(1):36-41.
188. Espitalier F, Remerand F, Dubost AF, Laffon M, Fusciardi J, Goga D. Mandibular nerve block can improve intraoperative inferior alveolar nerve visualization during sagittal split mandibular osteotomy. *J Craniomaxillofac Surg* 2011 Apr;39(3):164-8.
189. Krzemiński TF, Gilowski L, Wiench R, Płocica I, Kondzielnik P, Sielańczyk A. Comparison of ropivacaine and articaine with epinephrine for infiltration anaesthesia in dentistry - a randomized study. *Int Endod J* 2011 Aug;44(8):746-51.
190. Kambalimath DH, Dolas RS, Kambalimath HV, Agrawal SM. Efficacy of 4 % Articaine and 2 % Lidocaine: A clinical study. *J Maxillofac Oral Surg* 2013; 12(1):3-10.
191. Dugal A, Khanna R, Patankar A. A comparative study between 0.5% Centbucridine HCl and 2% Lignocaine HCl with adrenaline (1:200000). *J Maxillofac Oral Surg* 2009;8(3):221-3.
192. Laskin J, Wallace W, DeLeo B: Use of bupivacaine hydrochloride in oral surgery-a clinical study. *J Oral Surg* 1977;35:25-9.

193. Pricco D: An evaluation of bupivacaine for regional nerve block in oral surgery. *J Oral Surgery* 1977;35:126-9.
194. Gregorio LV, Giglio FP, Sakai VT, Modena KC, Colombini BL, Calvo AM, Sipert CR, Dionísio TJ, Lauris JR, Faria FA, Trindade Junior AS, Santos CF. A comparison of the clinical anesthetic efficacy of 4% articaine and 0.5% bupivacaine (both with 1:200,000 epinephrine) for lower third molar removal. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2008;106(1):19-28.
195. Dunsky JL, Moore PA. Long acting local anesthetics: a comparison of bupivacaine and etidocaine in endodontics. *J Endod* 1984;10:457–60.
196. Duka M, Lazić Z, Stamatović N, Tatić Z, Bubalo M, Veljović M. Clinical parameters of the local anesthetic effects of bupivacaine applied with and without a vasoconstrictor in oral implantology. *Vojnosanit Pregl* 2007;64(9):611-5.
197. Brajkovic D, Brkovic B, Milic M, Biocanin V, Krsljak E, Stojic D. Levobupivacaine vs. bupivacaine for third molar surgery: quality of anaesthesia, postoperative analgesia and local vascular effects. *Clin Oral Investig* 2013 Oct 6. [Epub ahead of print]
198. Mobilio N, Gremigni P, Pramstraller M, Vecchiadini R, Calura G, Catapano S. Explaining pain after lower third molar extraction by preoperative pain assessment. *J Oral Maxillofac Surg* 2011;69(11):2731-8.
199. Marković A: Klinička ispitivanja efekata sprovodne anestezije bupivakainom u oralnoj hirurgiji. Magistarski rad, Beograd 1995; str:43-9.
200. Fawcett J, Kennedy J, Kumara G, Zacharias M: Comparative efficacy and pharmacokinetics of racemic bupivacaine and S-bupivacaine in third molar surgery. *J Pharm Pharmaceut Sci* 2002;5(2):199-204.
201. Axelsson S, Isacson G. The efficacy of ropivacaine as a dental local anaesthetic. *Swed Dent J* 2004;28(2):85-91.
202. Kennedy M, Reader A, Beck M, Weaver J: Anesthetic efficacy of ropivacaine in maxillary anterior infiltration. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2001;91(4):406-12.
203. Weber A, Fournier R, Van Gessel E, Riand N, Gamulin Z. Epinephrine does not prolong the analgesia of 20 mL ropivacaine 0.5% or 0.2% in a femoral three-in-one block. *Anesth Analg*. 2001;93(5):1327-31.
204. Franz-Montan M, de Paula E, Groppo FC, Ranali J, Volpato MC. Efficacy of liposome-encapsulated 0.5% ropivacaine in maxillary dental anaesthesia. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2012 Jul;50(5):454-8.
205. Moore P: Bupivacaine: a long-lasting local anesthetic for dentistry. *Oral Surg* 1984;58(4):369-74.
206. Volpato MC, Ranali J, Ramacciato JC, de Oliveira PC, Ambrosano GM, Groppo FC. Anesthetic efficacy of bupivacaine solutions in inferior alveolar nerve block. *Anesth Prog* 2005;52(4):132-5.
207. Kaczmarzyk T, Wichlinski J, Stypulkowska J, Zaleska M, Woron J. Preemptive effect of ketoprofen on postoperative pain following third molar surgery. A prospective, randomized, double-blinded clinical trial. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2010;39:647-52.
208. Savage MG, Henry MA. Preoperative nonsteroidal anti-inflammatory agents: review of the literature. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2004;98(2):146-52.

209. Gordon SM, Chuang BP, Wang XM, Hamza MA, Rowan JS, Brahim JS, Dionne RA. The differential effects of bupivacaine and lidocaine on prostaglandin E2 release, cyclooxygenase gene expression and pain in a clinical pain model. *Anesth Analg* 2008;106(1):321-7.
210. Björnsson GA, Haanaes HR, Skoglund LA. Ketoprofen 75 mg qid versus acetaminophen 1000 mg qid for 3 days on swelling, pain, and other postoperative events after third-molar surgery. *J Clin Pharmacol* 2003;43(3):305-14.
211. Seymour RA, Meechan JG, Blair GS. An investigation into post-operative pain after third molar surgery under local analgesia. *Br J Oral Maxillofac Surg* 1985; 23(6):410-8.
212. Fisher SE, Frame JW, Rout PG, McEntegart DJ. Factors affecting the onset and severity of pain following the surgical removal of unilateral impacted mandibular third molar teeth. *Br Dent J* 1988;164(11):351-4.
213. Apostolopoulos K, Labropoulou E, Samaan R, Bogris K. Ropivacaine compared to lidocaine for tonsillectomy under local anaesthesia. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2003;260(7):355-7.
214. Marković AB, Todorović L. Postoperative analgesia after lower third molar surgery: contribution of the use of long-acting local anesthetics, low-power laser, and diclofenac. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2006;102(5):e4-8. Epub 2006.
215. Ahlstrom U, Dahl E. The effectivity of Carbocaine and Marcaine in oral surgery. *Odont Revy* 1971; 22:251-6.
216. Rosenquist JB, Nystrom E. Long-acting analgesic or long-acting local anesthetic in controlling immediate postoperative pain after lower third molar surgery. *Anesth Prog* 1987;6-9.
217. Danielsson K, Evers H, Nordenram A. Long-acting local anesthetics i oral surgery: an experimental evaluation of bupivacaine and etidocaine for oral infiltration anesthesia. *Anesth Prog* 1985;32:65-8.
218. Chapman PJ, Ganendran A: Prolonged analgesia following preoperative bupivacaine neural blockade for oral surgery performed under general anesthesia. *J Oral Maxillofac Surg* 1987;45:233-5.
219. Hyrkäs T, Ylipaavaliemi P, Oikarinen VJ, Paakkari I. Effective postoperative pain prevention through administration of bupivacaine and diclofenac. *Anesth Prog* 1994;41(1):6-10.
220. Gregg R.V. Postoperative pain control for dental and oral surgery. *Anesth Prog* 1992; 39:142-5.
221. Wienzek H, Freise H, Giesler I, Van Aken HK, Sielenkaemper AW. Altered blood flow in terminal vessels after local application of ropivacaine and prilocaine. *Reg Anesth Pain Med* 2007;32:233-9.
222. Neves RS, Neves IL, Giorgi DM, Grupi CJ, César LA, Hueb W, Grinberg M. Effects of epinephrine in local dental anesthesia in patients with coronary artery disease. *Arq Bras Cardiol* 2007;88(5):545-51.
223. 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 Oral Radiol Endod* 2000;90(2):171-81.

224. Timponi C, Oliveira NE, Arruda RMP, Meyrelles SS, Vasquez EC. Effects of the local anaesthetic ropivacaine on vascular reactivity in the mouse perfused mesenteric arteries. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology* 2006; 98:518–20.
225. Nakamura K, Toda H, Kakuyama M, Nishiwada M, Yamamoto M, Hatano Y, Mori K. Direct vascular effect of ropivacaine in femoral artery and vein of the dog. *Acta anaesthesiol. Scand* 1993; 37: 269–73.
226. Yu J, Tokinaga Y, Kuriyama T, Uematsu N, Mizumoto K, Hatano Y. Involvement of  $Ca^{2+}$  sensitization of ropivacaine-induced contraction of rat aortic smooth muscle. *Anesthesiology* 2005; 103: 548–55.
227. Bariskaner H, Tuncer S, Taner A, Dogan N. Effects of bupivacaine and ropivacaine on the isolated human umbilical artery. *Int J Obstet Anesth* 2003; 12: 261–5.
228. Gherardini G, Samuelson U, Jernbeck J, Aberg B, Sjostrand N. Comparison of vascular effects of ropivacaine and lidocaine on isolated rings of human arteries. *Acta anaesthesiol Scand* 1995;39:765–8.
229. Ahlbright GA. Cardiac arrest following regional anesthesia with etidocaine or bupivacaine. *Anesthesiology* 1979;51:285-7.
230. Horlocker T, Wedel D. Local anesthetic toxicity-does product labeling reflect actual risk?. *Regional Anesthesia and Pain Medicine* 2002;27(6):562-7.

## **BIOGRAFIJA**

Tijanić (Rade) Miloš rođen je 19.07.1970. godine u Nišu, Srbija. Osnovnu i srednju školu završio je u Nišu sa odličnim uspehom.

Na Medicinskom fakultetu u Nišu – odsek stomatologija diplomirao je 20.03.1997. godine sa prosečnom ocenom 9,22 čime je stekao zvanje doktora stomatologije.

Od 28.09.1998.godine je u radnom odnosu na Medicinskom fakultetu u Nišu kao asistent pripravnik na premetu Oralna hirurgija, a od naredne godine i na Klinici za stomatologiju Niš.

Zvanje specijaliste oralne hirurgije stekao je 27.12.2002.godine.

Magistarski rad pod nazivom „ Ropivakain kao lokalni anestetik u hirurgiji hroničnih periapikalnih lezija“ odbranio je na Medicinskom fakultetu u Nišu 25.6.2004.godine čime je stekao zvanje magistra stomatoloških nauka- oralna hirurgija.

Od 1.12.2004. je u radnom odnosu na Medicinskom fakultetu u Nišu kao asistent na premetu Oralna hirurgija.

Član je Sekcije oralnih hirurga Srbije. Obavlja dužnost sekretara u časopisu Acta Stomatologica Naissi.

Oženjen je i otac dva deteta

Autor i koautor je u više od 30 stručnih radova iz oblasti stomatologije.





Прилог 1.

### ИЗЈАВА О АУТОРСТВУ

Изјављујем да је докторска дисертација, под насловом

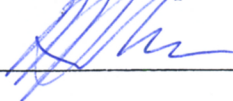
РОПИВАКАИН КАО ЛОКАЛНИ АНЕСТЕТИК У ХИРУРГИЈИ  
ИМПАКТИРАНИХ ДОЊИХ УМЊАКА У ХОРИЗОНТАЛНОМ ПОЛОЖАЈУ

- резултат сопственог истраживачког рада,
- да предложена дисертација, ни у целини, ни у деловима, није била предложена за добијање било које дипломе, према студијским програмима других високошколских установа,
- да су резултати коректно наведени и
- да нисам кршио/ла ауторска права, нити злоупотребио/ла интелектуалну својину других лица.

У Нишу, \_\_\_\_\_

Аутор дисертације: Милош Тубанић

Потпис докторанда:





Прилог 2.

ИЗЈАВА О ИСТОВЕТНОСТИ ШТАМПАНЕ И ЕЛЕКТРОНСКЕ ВЕРЗИЈЕ  
ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

Име и презиме аутора: Милош Тизанић

Студијски програм: \_\_\_\_\_

Наслов рада: РОПИВАКАИН КАО ЛОКАЛНИ АНЕСТЕТИК У ХИРУРГИЈИ  
ИМПАКТИРАНИХ ДОЊИХ УМЊАКА У ХОРИЗОНТАЛНОМ ПОЛОЖАЈУ

Ментор: ПРОФ. ДР НИКОЛА БУРИЋ

Изјављујем да је штампана верзија моје докторске дисертације истоветна електронској верзији, коју сам предао/ла за уношење у Дигитални репозиторијум Универзитета у Нишу.

Дозвољавам да се објаве моји лични подаци, који су у вези са добијањем академског звања доктора наука, као што су име и презиме, година и место рођења и датум одбране рада, и то у каталогу Библиотеке, Дигиталном репозиторијуму Универзитета у Нишу, као и у публикацијама Универзитета у Нишу.

У Нишу, \_\_\_\_\_

Аутор дисертације: Милош Тизанић

Потпис докторанда:





Прилог 3.

### ИЗЈАВА О КОРИШЋЕЊУ

Овлашћујем Универзитетску библиотеку „Никола Тесла“ да, у Дигитални репозиторијум Универзитета у Нишу, унесе моју докторску дисертацију, под насловом:

ДОПИВАКАИН КАО ЛОКАЛНИ АНЕСТЕТИК У ХИРУРГИЈИ  
ИМПАКТИРАНИХ ДОЊИХ УМЊАКА У ХОРИЗОНТАЛНОМ ПОЛОЖАЈУ

која је моје ауторско дело.

Дисертацију са свим прилозима предао/ла сам у електронском формату, погодном за трајно архивирање.

Моју докторску дисертацију, унету у Дигитални репозиторијум Универзитета у Нишу, могу користити сви који поштују одредбе садржане у одабраном типу лиценце Креативне заједнице (Creative Commons), за коју сам се одлучио/ла.

1. Ауторство
2. Ауторство – некомерцијално
3. Ауторство – некомерцијално – без прераде
4. Ауторство – некомерцијално – делити под истим условима
5. Ауторство – без прераде
6. Ауторство – делити под истим условима

(Молимо да подвучете само једну од шест понуђених лиценци; кратак опис лиценци је у наставку текста).

У Нишу, \_\_\_\_\_

Аутор дисертације: Милош Триванић

Потпис докторанда: