



**УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА**

Марко Милосављевић

**АНАЛИЗА УТИЦАЈА ТЕРАПИЈЕ КАРДИОВАСКУЛАРНИХ
БОЛЕСТИ НА ЕФИКАСНОСТ ЛОКАЛНИХ АНЕСТЕТИКА
ПРИЛИКОМ ЕКСТРАКЦИЈЕ ЗУБА: СЕРИЈА СЛУЧАЈЕВА**

ДОКТОРСКА ДИСЕРТАЦИЈА

Ментор: проф. др Слободан Јанковић

Крагујевац, 2016. године

САДРЖАЈ

1. УВОД	1
1.1. ЛОКАЛНА АНЕСТЕЗИЈА.....	1
1.2. ЛОКАЛНА АНЕСТЕЗИЈА У СТОМАТОЛОШКОЈ ПРАКСИ.....	2
1.2.1. НЕУРОФИЗИОЛОГИЈА БОЛА.....	2
1.2.2. НЕУРОФАРМАКОЛОГИЈА БОЛА.....	4
1.3. ПОДЕЛА ЛОКАЛНИХ АНЕСТЕТИКА.....	5
1.3.1. МОЛЕКУЛАРНА СТРУКТУРА ЛОКАЛНИХ АНЕСТЕТИКА.....	5
1.3.2. МЕХАНИЗАМ ДЕЈСТВА ЛОКАЛНИХ АНЕСТЕТИКА.....	6
1.3.3. ФИЗИЧКО-ХЕМИЈСКЕ КАРАКТЕРИСТИКЕ ЛОКАЛНИХ АНЕСТЕТИКА.....	8
1.3.4. КЛИНИЧКИ ПАРАМЕТРИ ЛОКАЛНИХ АНЕСТЕТИКА.....	9
1.3.5. САСТАВ ЛОКАЛНИХ АНЕСТЕТИЧКИХ РАСТВОРА.....	11
1.4. ЛОКАЛНИ АНЕСТЕТИЦИ У СТОМАТОЛОГИЈИ.....	13
1.5. АРТИКАИН У СТОМАТОЛОГИЈИ.....	15
1.5.1. ХЕМИЈСКИ САСТАВ АРТИКАИНА.....	16
1.5.2. МЕХАНИЗАМ ДЕЈСТВА АРТИКАИНА.....	18
1.5.3. ФАРМАКОДИНАМСКЕ И ФАРМАКОКИНЕТИЧКЕ ОСОБИНЕ АРТИКАИНА.....	22
1.5.4. АПСОРПЦИЈА, ДИСТРИБУЦИЈА, МЕТАБОЛИЗАМ И ЕЛИМИНАЦИЈА АРТИКАИНА.....	24
1.5.5. ДОЗИРАЊЕ АРТИКАИНА.....	25
1.5.6. ТОКСИЧНОСТ И НЕЖЕЉЕНЕ РЕАКЦИЈЕ АРТИКАИНА.....	26
1.5.7. ЕФИКАСНОСТ АРТИКАИНА У СТОМАТОЛОШКИМ ИНТЕРВЕНЦИЈАМА.....	28
1.6. КАРДИОВАСКУЛАРНА ОБОЉЕЊА И ЛОКАЛНА АНЕСТЕЗИЈА.....	30
1.7. КАРДИОВАСКУЛАРНА ТЕРАПИЈА И ЛОКАЛНА АНЕСТЕЗИЈА.....	38

2. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОД.....	44
2.1. МЕТОДА АНАЛОГНОГ МЕРЕЊА ШИРИНЕ И ВИСИНЕ АНЕСТЕЗИРАНЕ ПОВРШИНЕ.....	44
2.2. МЕТОДА ДИГИТАЛНОГ МЕРЕЊА ШИРИНЕ, ПЕРИМЕТРА И ПОВРШИНЕ АНЕСТЕЗИРАНЕ ПОВРШИНЕ.....	46
2.3. МЕТОДА МЕРЕЊА АНЕСТЕЗИРАНОСТИ ЗУБНЕ ПУЛПЕ АГОНИСТИЧКИХ ЗУБА ОД МЕСТА ВАЂЕЊА ПОМОЋУ АПАРАТА ЗА МЕРЕЊЕ ВИТИЛИТЕТА ЗУБА (<i>PULP TEST</i>).....	48
2.4. МЕТОДА МЕРЕЊА АНЕСТЕЗИРАНОСТИ МЕКОГ ТКИВА - „ <i>PIN-PRICK</i> “ МЕТОДОМ.....	49
2.5. КЛИНИЧКИ ПАРАМЕТРИ ЛОКАЛНЕ АНЕСТЕЗИЈЕ.....	50
2.5.1. ТРАЈАЊЕ АНЕСТЕЗИЈЕ ПУЛПЕ СУСЕДНИХ ЗУБА.....	50
2.5.2. ЛАТЕНТНИ ПЕРИОД АНЕСТЕЗИЈЕ МЕКИХ ТКИВА.....	50
2.5.3. ТРАЈАЊЕ АНЕСТЕЗИЈЕ МЕКИХ ТКИВА.....	50
2.5.4. ШИРИНА И ВИСИНА АНЕСТЕТИЧКОГ ПОЉА.....	51
2.5.5. ПОВРШИНА И ПЕРИМЕТАР АНЕСТЕТИЧКОГ ПОЉА.....	51
2.5.6. МЕРЕЊЕ КАРДИОВАСКУЛАРНИХ ПАРАМЕТАРА.....	51
2.6. ПАРАМЕТРИ КОЈИ СУ ПРАЂЕНИ ПОСЛЕ ЕКСТРАКЦИЈЕ ЗУБА–ПОТРЕБА ЗА УЗИМАЊЕМ АНАЛГЕТИКА У НАРЕДНИХ 7 ДАНА.....	53
2.7. ОПИС ПОСТУПКА ИСТРАЖИВАЊ.....	54
2.8. ВРСТА СТУДИЈЕ.....	57
2.9. ПОПУЛАЦИЈА.....	58
2.10. УЗОРКОВАЊЕ.....	59
2.11. ВАРИЈАБЛЕ.....	60
2.12. СНАГА СТУДИЈЕ И ВЕЛИЧИНА УЗОРКА.....	62
2.13. СТАТИСТИЧКА ОБРАДА ПОДАТАКА.....	62
3. ЦИЉЕВИ СТУДИЈЕ.....	63
4. РЕЗУЛТАТИ.....	65
4.1. ДЕСКРИПТИВНЕ И КЛИНИЧКЕ КАРАКТЕРИСТИКЕ СТУДИЈСКЕ ПОПУЛАЦИЈЕ.....	65

4.1.1. ДЕСКРИПТИВНЕ КАРАКТЕРИСТИКЕ ИСПИТАНИКА.....	65
4.1.2. КЛИНИЧКЕ КАРАКТЕРИСТИКЕ ИСПИТАНИКА ЕКСПЕРИМЕНТАЛНЕ ГРУПЕ.....	67
4.1.3. ЗАСТУПЉЕНОСТ ЛЕКОВА У ТЕРАПИЈИ ИСПИТАНИКА У ЕКСПЕРИМЕНТАЛНОЈ ГРУПИ.....	68
4.2. ИНДИКАЦИЈА И ТРАЈАЊЕ ИНТЕРВЕНЦИЈЕ.....	71
4.3. УТИЦАЈ ПРИМЕНЕ ХРОНИЧНЕ КАРДИОВАСКУЛАРНЕ ТЕРАПИЈЕ НА ПАРАМЕТРЕ ЛОКАЛНЕ АНЕСТЕЗИЈЕ.....	73
4.3.1. УТИЦАЈ ХРОНИЧНЕ КАРДИОВАСКУЛАРНЕ ТЕРАПИЈЕ НА ВРЕМЕ НАСТУПАЊА АНЕСТЕЗИЈЕ.....	73
4.3.2. УТИЦАЈ ХРОНИЧНЕ КАРДИОВАСКУЛАРНЕ ТЕРАПИЈЕ НА ВРЕМЕ ТРАЈАЊА АНЕСТЕЗИЈЕ.....	75
4.3.3. УТИЦАЈ ХРОНИЧНЕ КАРДИОВАСКУЛАРНЕ ТЕРАПИЈЕ НА ШИРИНУ И ВИСИНУ ПОЉА АНЕСТЕЗИЈЕ.....	77
4.3.3.1. РЕЗУЛТАТИ АНАЛОГНОГ МЕРЕЊА.....	77
4.3.3.2. РЕЗУЛТАТИ ДИГИТАЛНОГ МЕРЕЊА.....	80
4.3.4. УТИЦАЈ ХРОНИЧНЕ КАРДИОВАСКУЛАРНЕ ТЕРАПИЈЕ НА ДИНАМИКУ ПРОМЕНЕ ЛОКАЛНИХ ПАРАМЕТАРА АНЕСТЕЗИЈЕ.....	81
4.3.4.1. АНАЛОГНО МЕРЕЊЕ ДИНАМИКЕ ПРОМЕНА ЛОКАЛНИХ ПАРАМЕТАРА АНЕСТЕЗИЈЕ.....	82
4.3.4.2. ДИГИТАЛНО МЕРЕЊЕ ДИНАМИКЕ ПРОМЕНА ЛОКАЛНИХ ПАРАМЕТАРА АНЕСТЕЗИЈЕ.....	84
4.3.5. АНЕСТЕЗИРАНОСТ ПАПИЛА.....	86
4.3.6. ТЕСТ ВИТИЛИТЕТА СУСЕДНИХ ЗУБА.....	86
4.4. УТИЦАЈ КАРДИОВАСКУЛАРНЕ ТЕРАПИЈЕ НА СТЕПЕН ИНТЕНЗИТЕТА БОЛА.....	88
4.4.1. УТИЦАЈ КАРДИОВАСКУЛАРНЕ ТЕРАПИЈЕ НА СТЕПЕН ИНТЕНЗИТЕТА БОЛА У ТОКУ ДАВАЊА АНЕСТЕЗИЈЕ И ВАЂЕЊА ЗУБА.....	88
4.4.1. УТИЦАЈ КАРДИОВАСКУЛАРНЕ ТЕРАПИЈЕ НА СТЕПЕН ИНТЕНЗИТЕТА БОЛА У ТОКУ ДАВАЊА АНЕСТЕЗИЈЕ И ВАЂЕЊА ЗУБА.....	92

4.5. УТИЦАЈ ТЕРАПИЈЕ НА КАРДИОВАСКУЛАРНЕ ПАРАМЕТРЕ.....	94
4.5.1. УТИЦАЈ КАРДИОВАСКУЛАРНЕ ТЕРАПИЈЕ НА СИСТОЛНИ АРТЕРИЈСКИ ПРИТИСАК.....	94
4.5.2. УТИЦАЈ КАРДИОВАСКУЛАРНЕ ТЕРАПИЈЕ НА ДИЈАСТОЛНИ АРТЕРИЈСКИ ПРИТИСАК.....	96
4.5.3. УТИЦАЈ КАРДИОВАСКУЛАРНЕ ТЕРАПИЈЕ НА СРЕДЊИ АРТЕРИЈСКИ ПРИТИСАК.....	97
4.5.4. УТИЦАЈ КАРДИОВАСКУЛАРНЕ ТЕРАПИЈЕ НА СРЧАНУ ФРЕКВЕНЦИЈУ.....	98
5. ДИСКУСИЈА.....	99
6. ЗАКЉУЧАК.....	108
7. ЛИТЕРАТУРА.....	109

Абстракт

С обзиром на потенцијали утицај хроничне кардиоваскуларне терапије на параметре локалне анестезије у току стоматолошких интервенција, циљ ове студије био је да се испита утицај кардиоваскуларне терапије на ефикасност локалног анестетика.

У проспективној кохортној студији узело је учешћа 70 пацијената код којих је била индикована стоматолошка интервенција вађења зуба у горњој вилици уз примену свих принципа локалне терминалне анестезије. Пацијенти су подељени у две групе, прву групу чине 40 пацијенти на хроничној кардиоваскуларној терапији, а другу групу 30 пацијената чине пацијенти који не користе кардиоваскуларну терапију. Ефекат анестезије је праћен мерењем локалних параметара а додатно је испитиван утицај терапије на степен бола као и системске кардиоваскуларне ефекте.

Резултати овог испитивања су показали да хронична кардиоваскуларна терапија скраћује период настанка анестезије, убрзава редукцију анестезиране површине и скраћује трајање анестезије вестибуларне стране у поређењу са контролном групом испитаника. Резултати ове студије су показали да хронична кардиоваскуларна терапија значајно смањује висину поља анестезије вестибуларне регије. Хронична кардиоваскуларна терапија убрзава смањење висине, обима и површине поља анестезије вестибуларне регије. Када је у питању интензитет бола, резултати ове студије су показали да испитаници који су на хроничној кардиоваскуларној терапији имају нижи интензитет бола приликом убода иглом и у току давања анестетика у поређењу са контролном групом испитаника. Праћење кардиоваскуларних параметара је показало да испитаници на хроничној кардиоваскуларној терапији имају више вредности систолног артеријског притиска пре апликације као и у свим временским пресецима након давања анестетика у поређењу са контролном групом.

С обзиром да кардиоваскуларна терапија може утицати на параметре локалне анестезије, а због показаног бржег настанка и краћег ефекта анестезије код пацијената на хроничној кардиоваскуларној терапији, потребна је размотрири евентуалну корекцију дозе локалног анестетика у току стоматолошких интервенција.

Кључне речи: локална анестезија, кардиоваскуларни лекови, локални параметри, интензитет бола

Abstract

Drugs used chronically by patients with diseases of the cardiovascular system (group C of the ATC classification) may act on adrenergic receptors and/or certain ion channels, which gives them the potential to interact with the action of local dental anesthetics. The aim of the study was to investigate the effect of systemically administered chronic cardiovascular medication (oral route) on the efficacy of intraoral local anesthesia in patients with diseases of the cardiovascular system.

This was a prospective cohort study which analyzed the efficacy of local terminal anesthesia (onset of anesthesia, duration anesthetized area) in the upper jaw of 70 patients: 40 patients on medication for cardiovascular system disorders and 30 patients who were not using these drugs (the control group). Local parameters of anesthesia were measured with analogue and digital method, and additionally we investigate the degree of pain and the systemic effects on the cardiovascular system.

The onset of anesthesia on the vestibular side was faster and shorten in those taking cardiovascular drugs than the control patients. Additionally, it was evident that on vestibular side cardiovascular therapy significantly reduces the height of the field of anesthesia. Examination of the dynamics of changes in local anesthesia parameters showed that chronic cardiovascular therapy accelerates the reduction of height, scope and field area of anesthesia vestibular region. The results of this study showed that participants who were on chronic cardiovascular therapy have a lower intensity of pain during prick and administration of anesthetic compared with a control group of subjects. Monitoring of cardiovascular parameters showed that subjects on chronic cardiovascular therapy have higher systolic blood pressure before application and in all time intervals after administration of the anesthetic compared with a control group.

Drugs acting on cardiovascular system may influence the effect of local anesthetics used in dentistry. The faster and shorter effects of anesthesia in cardiovascular patients require further consideration for correction doses of local anesthetic during dental interventions.

Key words: local anesthesia, cardiovascular agents, local parametars, intensity of pain

1. УВОД

1.1. ЛОКАЛНА АНЕСТЕЗИЈА

Анестезија представља намерно изазван губитак осетљивости на све врсте надражаја, што подразумева и губитак осетљивости за бол. Анестезија се може постићи заједно са губитком свести, када говоримо о општој анестезији или анестезирањем само једног дела при чему је свест очувана, када говоримо о локалној анестезији (1, 2).

Локална анестезија се дели на површинску и инфилтрациону (ињекциону). Површинска анестезија се дели на анестезију која се постиже премазивањем или прскањем анестетика, за разлику од инфилтрационе анестезије која настаје убризгавањем локалног анестетичког средства у ткиво које се жели анестезирати. На овај начин настаје прекид преношења бола у ширем или ужем подручју. Према величини нервних влакана на која делују, инфилтрациона анестезија се дели на терминалну и спроводну анестезију (3).

- **Терминална анестезија** постиже се убризгавањем анестетичког средства у предео завршних гранчица појединих нерава чиме се постиже анестезија у пределу дифузије анестетика.
- **Спроводна анестезија** постиже се убризгавањем анестетичког средства у предео нервног стабла, чиме се прекида преношење импулса из свих бочних и завршних грана анестезираног нерва.

1.2. ЛОКАЛНА АНЕСТЕЗИЈА У СТОМАТОЛОШКОЈ ПРАКСИ

С обзиром на то да је предео усне дупље, због обиља нервних завршетака и близине централног нервног система, веома осетљив на бол, разумљиво је што се највећи број интервенција у стоматологији мора извести у добро контролисаној анестезији. Стога је у савременој стоматолошкој пракси императив потпуна безболност и максималан комфор сваке интервенције (4).

1.2.1. НЕУРОФИЗИОЛОГИЈА БОЛА

Нервна влакна су подељена у три категорије: А, Б и Ц. Додатно су нервна влакна А типа подељена у 4 подкатеорије: алфа, бета, гама и делта. Болни стимулуси преносе се А-делта и Ц влакнима. А-делта влакна су најмања нервна влакна А типа и одговорна су за пренос болних (оштар бол) и температурних сензација као и знаке оштећења ткива. Нервна влакна Ц типа су најмања, немијелинска влакна и преносе бол, температуру и остварују постганглионску аутономну функцију (5).

Дефиниција бола према Међународној асоцијацији за проучавање бола (енгл. International Association for the Study of Pain - IASP) гласи: Бол је непријатно сензорно и емоционално искуство које је последица стварног или потенцијалног оштећења ткива (6). Главни аспект ове дефиниције је да се бол дефинише у односу на људско искуство а природа и јачина бола су последице како сензорних догађаја после оштећења ткива, тако и афективно-когнитивних механизма.

Да би се најбоље схватио механизам разноврсних могућности за сузбијање бола потребно је имати у виду чињеницу да је бол емоционални доживљај двојног карактера и да има два аспекта: перцепцију надражаја и реакцију на надражај. За разлику од перцепције надражаја који представља процес стварања импулса под дејством надражаја на рецепторе бола и преношења болних сензација аферентним влакнима до централног нервног система, реакција на надражај представља специфичан и потпуно индивидуалан

психофизиолошки процес. Штетни, болни надражаји, детектују се терминалним завршецима ноцицептивних нервних влакана: А- δ (мијелинска, брзо спроводна) и Ц влакнима (немијелинска, споро спроводна). Ови ноцицептори се налазе у мукози, кожи, периосту, мишићима и зубној пулпи (7, 8). Периферна сензибилизација настаје услед промене у самом ткиву као последица повреде и оштећења ткива. Док као последица одговора организма на повреду и оштећење долази до настанка запаљенске реакције што за последицу има ослобађање бројних медијатора који стимулишу ноцицептивне завршетке у ткиву, због чега они генеришу сензорне импулсе и на стимулусе који би уобичајено били сувише слаби. Када је реакција на надражај у питању, односно сензорни и емоционални аспект бола, јако важну улогу имају различите структуре централног нервног система: сензорни церебрални кортекс као и делови лимбичког просенцефалона. Сензорна трансмисија одвија се спиноталамичким путем, док се емоционална компонента преноси спиноретикуларним путем у правцу лимбичког система који се састоји од лимбичког кортекса, амигдала и хипокампуса (9).

Патофизиолошки ексцитација нервних влакана одговорних за настанак болних сензација води ка повећању пермеабилности нервне мемране за јоне натријума. Овај ефекат се постиже пролазним ширењем јонских канала у мембрани, молекуларних структура које посредују у проласку јона натријума. Натријумски канали су мембрански липогликопротеински јонски канали и могу бити пасивни, активни и волтажно-зависни (10). Конформационо стање јонских канала, тј. да ли се отварају или затварају, зависи од разлике у мембранском потенцијалу. Волтажно зависни канали састоје се од алфа-субјединице и једне или две бета-субјединице (11). Брз продор јона натријума у унутрашњост нервне ћелије изазива деполаризацију нервне мемbrane до прага неопходног за окидање акционог потенцијала. Код нормалног функционалног нервног влакна праг стимулације је константан. Излагање нервног влакна дејству локалног анестетика подиже праг стимулације, што значи да више натријумових јона мора да прође кроз мембрану да и се негативни трансмембрански потенцијал снижио до нивоа неопходног да наступи деполаризација. Када је постигнут праг стимулације пермеабилност мемbrane за натријумове јоне нагло расте (12).

Од фармаколошких метода контроле бола у стоматолошкој пракси најширу примену има спречавање настанка болног надражаја на месту повреде (применом аналгетика), као и блокирање преноса болног импулса дуж периферног нерва применом локалних анестетика (13).

Локални анестетици остварују ефекат на сва ткива, али највећи афинитет имају за нервна влакна, где блокирају спровођење нервног импулса кроз сензитивна нервна влакна, а при томе не доводе до њиховог оштећења. Блокада нервне проводљивости импулса изазвана дејством локалних анестетика је пролазна и након дејства анестетика наступа потпуни опоравак физиолошких функција нервног влакна. Најважнија фармаколошка активност локалних анестетичких средстава јесте блокада нервне проводљивости. Локални параметри поља анестезије, укључујући висину, ширину и површину анестезираног поља, зависе од места апликације, укупно датог волумена, концентрације анестетика, растворљивости и способности анестетика да продре у ткиво (14,15).

Тачан механизам деловања локалних анестетичких раствора није са сигурношћу утврђен, сигурно је да се ово деловање постиже стабилизовањем ћелијске мембране аксона нервних ћелија и спречавањем преношења нервних импулса, због смањене пропустљивости мембране за натријумове јоне (16). У стоматолошкој пракси се користе два типа инфилтрационе анестезије: терминална и спроводна анестезија. Код терминалне инфилтрационе анестезије анестетик се апликује у пределу горњег или доњег зубног сплета док код спроводне анестетије апликација анестетика је у пределу стабла одређеног нерва (17).

1.3. ПОДЕЛА ЛОКАЛНИХ АНЕСТЕТИКА

Локални анестетици у својој структури садрже липофилни ароматични прстен који је повезан посредством кратког алкилног средишњег ланца са хидрофилном амино групом. Свака од компоненти је важна и доприноси клиничким својствима локалног анестетика. Како средишњи ланац може да садржи амидну или естарску везу, сви локални анестетици су класификовани у две велике групе: амидне и естарске локалне анестетике. Тако се сви локални анестетици у односу на структуру молекула анестетичке базе деле у две групе (17, 18):

- **Естарски анестетици** [–O–CO–], који се користе углавном за површинску анестезију (клопрокаин, прокаин, пиперокаин, бензокаин, бутамбен, кокаин и тетракаин)
- **Амидни анестетици** [–NH–CO–], који се користе за инфилтративну анестезију (артикаин, лидокаин, прилокаин, мепивакаин, бупивакаин, ропивакаин, левобупивакаин, дибукаин, етдокаин и тримекаин)

1.3.1. МОЛЕКУЛАРНА СТРУКТУРА ЛОКАЛНИХ АНЕСТЕТИКА

Липофилни прстен ароматичне структуре, изведен из бензоеве киселине, анилина или тиофена (артикаин) чини највећи део молекула локалног анестетика и овај део молекула укључен је у пролазак локалног анестетика кроз мембрану нервних ћелија и у директној је вези са потентношћу анестетика. Хидрофилни део молекула је амино дериват етил алкохола или сирћетне киселине и има пресудну улогу у блокади натријумских канала (2). Локални анестетици који не садрже хидрофилни део (нпр. бензокаин) нису погодни за инфилтративне технике, већ искључиво за површинске технике. Средишња веза која одређује тип локалног анестетика има важну улогу у активности анестетика и значајну улогу у биотрансформацији локалног анестетика (5). По својим хемијским особинама, локални анестетици представљају слабе базе, тешко растворљиве у води и нестабилне у контакту са ваздухом. Њихова рКа се креће у границама од 7,5 до 10 због чега се у

практичној примени користе соли које се лако растварају у води и стабилне су у раствору. Најчешће се примењују као соли хлороводоничне киселине, док је растварач стерилна вода. Локални анестетички раствори имају рН вредност између 5 и 6, сем у случајевима када садрже адреналин као вазоконстриктор, па је због стабилности раствор рН око 3. Велики утицај на дејство локалног анестетика има рН раствора као и рН ткива. Ово има и свој практични значај, с обзиром да померање рН вредности у правцу киселости, што се врло често виђа у склопу локалних запаљенских процеса, у значајној мери смањује дејство локалног анестетика (19). С друге стране, алкализација (повећање рН вредности) локалног анестетичког раствора, убрзава наступање дејства анестетика и повећава ефикасност а анестетика (19). Упркос варијацијама рН вредности у ванћелијском простору, рН вредност унутар нерва остаје прилично стабилна па је функција нервних влакана очувана. Ипак, способност локалног анестетика да блокира спровођење нервних импулса је значајно измењена променама у екстрацелуларној рН вредности (20).

1.3.2. МЕХАНИЗАМ ДЕЈСТВА ЛОКАЛНИХ АНЕСТЕТИКА

Локални анестетици имају три структурне групе: ароматични прстен, везујућу групу (естарску или амидну) и јонизујућу амино групу (12). Ова липофилна, хидрофобна ароматична група и хидрофилна амидна група омогућавају им да испољавају своје ефекте помоћу два механизма: у непромењеном (нејонизованом) стању они су растворљиви у мастима и лако пролазе липидни омотач неурона, при чему везују водонични јон и постају јонизовани што им омогућава да се унутар ћелије везују за волтажне зависне натријумове канале, чинећи канале реверзибилно неактивним, што надаље спречава улазак натријума, стварање и ширење акционог потенцијала (21). Везивање се такође може остварити и када су натријумови канали затворени, при чему канали задржавају своје неактивно стање. Поред тога, локални анестетици, инкорпорирањем у ћелијску мембрану, мењају карактеристике липидног двослоја, и на тај начин ометају ширење акционог потенцијала дуж нервних влакана (22, 23).

Веома је важно нагласити да осетљивост нервних влакана зависи и од пречника аксона и степена мијелинизације, тако да су мала мијелинизована влакна осетљивија на дејство анестетика. Сматра се да је продужено дејство анестетика на мања влакана последица продуженог времена за улазак локалног анестетика (24). Додатно, честе стимулације нерва повећавају осетљивост на дејство анестетика а последица је високог степена отворености јонских канала. Поред утицаја на нервну спроводљивост, додатни начин на који локални анестетици могу смањити бол представља инхибиција локалног инфламаторног одговора на повреду са последичним смањењем стварања проинфламаторних цитокина од стране активираних неутрофила (25).

Када је у питању дејство локалног анестетика веома су важна два фактора: дифузија кроз мембрану нервног влакна и везивање за рецепторе у јонским каналима. Нејонизовани облик, који је липосолубилан, одговоран је за дифузију кроз липидни омотач нервног влакна. Локални анестетик са високим рКа има мало молекула у нејонизованом облику при ткивној рН вредности од 7,4 и слабији анестетички ефекат, због отежаног проласка кроз нервни омотач. Пошто је интрацелуларна рН константна, промене у екстрацелуларној рН имају велики значај када је дејство анестетика у питању и контрола бола, нарочито у присуству инфекције и инфламације. У том случају је тешко постићи адекватну блокаду нерва због одсуства молекула који могу проћи кроз омотач као и због локалне велике перфузије крви која је последица развоја инфламације и локалне продукције медијатора запаљенске реакције (26). рН локалног анестетичког раствора утиче и на брзину наступања анестезије. Највећи број локалних анестетика има рН вредности између 5,5 и 7 и након убризгавања у ткиво, под дејством пуферског капацитета ткива рН врло брзо буде враћен на нормалних 7,4. Када су локални анестетици са вазоконстриктором у питању, због ниже вредности рН потребно је дуже време за враћање рН вредности на нормалне вредности. У том периоду локални анестетик не може ефективно да делује, што резултује споријим наступањем дејства локалног анестетика који садржи вазоконстриктор у поређењу са истим анестетиком без вазоконстриктора. Локални анестетик дифундује дуж концентрационог градијента према нервном влакну, и улази у нервно влакно док се концентрација локалног анестетика не

изједначи унутар и ван нервног влакна. Значајна количина бива апсорбована од стране мишића и масног ткива, део се раствори у интерстицијумској течности или бива одстрањен путем капилара или лимфном циркулацијом (1, 27).

Латентни период анестезије се дефинише као период од депоновања анестетичког раствора до потпуног настанка анестезије. Од фактора који утичу на време настанка локалне анестезије важна је концентрација анестетика, рН локалног анестетичког раствора, дифузиона константа и анатомске баријере нервног влакна (1).

1.3.3. ФИЗИЧКО-ХЕМИЈСКЕ КАРАКТЕРИСТИКЕ ЛОКАЛНИХ АНЕСТЕТИКА

Важну улогу када је клиничко дејство локалног анестетика имају физичко-хемијске карактеристике анестетика: дисоцијациона константа, растворљивост у мастима, степен везивања за протеине и вазоактивност самог анестетика (28).

Дисоцијациона константа (pK_a) представља ону вредност рН при којој је 50% анестетика у катјонском (јонизованом) облику растворљив у води, док је друга половина у нејонизованом облику који је липосолубилан, тј. растворљив у мастима (26).

Растворљивост у мастима (липосолубилност) одређује способност локалног анестетика да дифундује кроз нервну мембрану која је богата мастима и допре до циљног рецептора. Повећана растворљивост у мастима утиче на повећану потентност локалног анестетика (17).

Степен везивања за протеине важан је фактор када је дужина дејства локалног анестетика. После проласка кроз омотач нервног влакна, поново се успоставља равнотежа између базног и катјонског облика. Катјонски облик анестетика је одговоран

за везивање за рецепторе на јонским каналима. Локални анестетици који имају већи степен и афинитет везивања за протеине имају дуже анестетичко дејство од анестетика са мањим степеном везивања за протеине (17). На дужину дејства анестетика поред степена везивања за протеине имају и убризгана доза, потентност, додаток вазоконстриктора, васкуларизованост и метаболичка активност ткива. Поред дужине дејства, велики значај има и брзина којом се локални анестетик уклања са рецептора, односно места на којем остварује свој ефекат (17).

Вазоактивност утиче на потентност локалног анестетика и дужину анестетичког дејства. Сви локални анестетици са изузетком кокаина и ропивакаина (5, 29) изазивају вазодилатацију на месту апликације (28).

1.3.4. КЛИНИЧКИ ПАРАМЕТРИ ЛОКАЛНИХ АНЕСТЕТИКА

Основни параметри анестетичког дејства на основу којих се локални анестетици могу упоређивати су: фреквенција анестезије, латентни период, ширина анестетичког поља, интензитет анестезије и трајање анестезије (17, 26).

Фреквенција анестезије је параметар који се односи на учесталост наступања потпуне аналгезије, и одређује се на основу односа броја случајева у којима је постигнута анестезија и укупног броја третираних случајева.

Латентни период је време које протекне од момента апликације локалног анестетичког раствора до појаве првих симптома анестезије.

Ширина и висина анестетичког поља представља ширину и висину поља анестезије ткива, посматрано на нивоу фиксираних гингиве и релативно покретне мукозе, која је постигнута апликацијом анестетичког раствора.

Интензитет анестезије основна је мера потенције локалног анестетика, која представља специфичну способност анестетичког средства да онемогући преношење нервних импулса. Пошто не зависи само од објективних знакова анестезије, већ и од

субјективног доживљаја испитаника, представља параметар који је најтеже тачно проценити.

Трајање анестезије означава време од момента настанка до момента престанка анестезије.

Одабир локалног анестетика при извођењу стоматолошких интервенција треба да се базира на четири критеријума:

1. Дужину интервенције
2. Потребу за хемостазом
3. Потребу за постоперативном контролом бола
4. Контраиндикације у односу на поједине локалне анестетике и вазоконстрикторе

1.3.5. САСТАВ ЛОКАЛНИХ АНЕСТЕТИЧКИХ РАСТВОРА

Локални анестетички раствори у свом саставу садржи:

- локално анестетичко средство,
- вазоконстриктор,
- стабилизатор,
- антисептично средство,
- пуфер и
- растварач.

Локални анестетици са изузетком кокаина приликом инфилтрационе примене изазивају вазодилатацију крвних судова, што резултира убрзаном апсорпцијом анестетика са места апликације, скраћује ефекат анестезије и повећава могућност појаве системских токсичних реакција (12).

Вазоконстриктори су синтетичке супстанце (адреналин, норадреналин, корбазил, фелипресин), који се додају анестетичком раствору са циљем да неутралишу вазодилататорни ефекат локалног анестетичног средства, смање степен ресорпције анестетичког средства са места апликације, продуже ефекат анестезије и смање токсичност (30).

Вазоконстрикторна средства која се налазе у саставу локалних анестетичких раствора могу се поделити у групу симпатикомиметичних амина и групу деривата вазопресина. Симпатикомиметици се даље могу поделити према њиховој хемијској структури и механизму дејства. Присуство катехолног прстена и аминок групе на алифатичној страни ланца карактеристика је катехоламина, а овој групи припадају најчешће коришћени вазоконстриктори у анестетичким растворима: природни катехоламини, адреналин и норадреналин. Они свој ефекат остварују посредством везивања за адренергичке

рецепторе (31). Адренергички рецептори који се налазе у већини ткива подељени су на алфа и бета рецепторе. Дејством симпатикомиметика на алфа рецепторе долази до контракције глатких мишићних ћелија крвних судова (вазоконстрикција), док везивање за бета рецепторе (који се налазе у срцу, бронхијама) изазива вазодилатацију, бронходилатацију и појачање срчане радње (32).

Адреналин (епинефрин) је најчешће коришћени вазоконстриктор у саставу локалних анестетичких раствора, где је присутан у концентрацијама од 1:50.000 до 1:300.000. Најчешћа је примена адреналина у концентрацији 1:80.000, 1:100.000 и 1:200.000. Вазоконстрикторни ефекат последица је везивања и стимулације алфа-1 и алфа-2 адренергичких рецептора који се налазе у зидовима артериола. Адреналин је симпатомиметик, агониста адренергичких рецептора (α и β) који се налазе на ефекторним ћелијама аутономно инервисаних органа и на пресинаптичким нервним завршецима. Епинефрин је неселективни вазоконстриктор који узрокује снажну стимулацију и α и β рецептора. Стимулацијом α_1 рецептора настаје вазоконстрикција коже и слузокоже, активација β_1 рецептора резултира позитивним инотропним, хронотропним и дромотропним учинком, а стимулацијом β_2 рецептора настају периферна вазодилатација, бронходилатација и позитиван инотропни ефекат. Као последица неселективне фармакодинамичке интеракције вазоконстриктора са ткивима и органима ван усне дупље могу настати компликације у облику поремећаја појединих органских функција (30, 31).

1.4. ЛОКАЛНИ АНЕСТЕТИЦИ У СТОМАТОЛОГИЈИ

Локална анестетичка средства су данас најчешће примењивани лекови у стоматолошкој пракси. Њихова превасходна намена је у спречавању настанка бола током стоматолошких интервенција, а могу се користити и у дијагностичке сврхе код одређивања порекла бола у пределу лица и вилица, као и за локално хемостатско деловање код крварења (16).

Примена локалне анестезије, једно од највећих открића медицинске науке уопште, резултат је како проналаска одговарајућих фармаколошких агенаса тако и развоја погодног начина апликације. Освајањем територија Јужне Америке од стране *Franciska Pizzara* у првој половини 6. века, својства биљке кока, коју је локално становништво сматрало божанском, постају позната и европљанима. Први писани документ у коме је поменут анестетички ефекат коке потиче из 1653. који наводи да зубобоља може бити ублажена жвакањем листића коке (33). Немачки хемичар *Albert Niemann* је 1860. године изоловао главни алкалоид односно активну компоненту кокаин, за који је приметио да изазива утрнулост језика. Од синтезе па до практичне примене кокаина, чекало се скоро четвртину века, тако да је кокаин први пут употребљен као локални анестетик 1884. године у току операције ока. Три месеца касније, кокаин је употребљен од стране др *Richard Hall-a* у стоматологији као први локални анестетик естарског типа који је у клиничкој употреби од 1886. године. Тачније, др *Hall* је у ствари први пацијент који је примио локални анестетик кокаин због поправке зуба. Неколико година касније, 1904. године у употреби се појављује и прокаин (33). У потрази за једињењем са бржим почетком деловања анестезије и мање нежељених ефеката, шведски хемичар *Nils Löfgren* 1943. године синтетисао је локални анестетик амидног типа лигнокаин, који се на тржишту појављује 1949. године под називом лидокаин (34). Од појаве лидокаина, у клиничкој пракси постепено долази до све веће употребе локалних анестетика амидног типа (мепивакаин, прилокаин, бупивакаин, етидокаин и ропивакаин), пре свега због повољнијег времена настанка саме анестезије као и дужине њеног трајања (33). Артикаин хидрохлорид, оригинално назван картикаин, први пут је синтетисан од стране

Rusching-a и сарадника 1969. године. Артикаин је почео да се примењује у стоматолошкој пракси 1973. године (35, 36), и од тада постепено долази до све шире употребе овог локалног анестетика у стоматолошкој пракси. Артикаин данас представља веома ефикасан и један од најбезбеднијих анестетика који су у примени у стоматолошкој пракси. Локални анестетици који се свакодневно користе у стоматологији су артикаин, лидокаин и нешто ређе мепивакаин.

1.5. АРТИКАИН У СТОМАТОЛОГИЈИ

Артикаин је синтетисан 1969. године, као први амидни анестетик који је садржао липофилни тиофенски прстен и бочни естарски ланац и назван је картикаин хидрохлорид (33, 37). Амидна структура артикаина је слична другим локалним анестетикама, стим што садржи додатни естарску групу која се брзо хидролизује под дејством естераза. Употреба картикаина за епидуралну анестезију почела је 1974. године (35), а његова ефикасност се пореди са до тада најчешће употребљаваним локалним анестетиком, лидокаином (38). Картикаин је почео да се користи у клиничкој пракси 1976. године у Немачкој, а 1984. је промењен назив у артикаин. Године 1984. године, почео је да се користи у Канади, а потом и у Великој Британији. У остатку Европе и Сједињеним Америчким Државама почиње да се користи 2000. године, док је у Аустралији уведен у употребу 2005. године. Године 2006. америчка агенција за храну и лекове (енгл. *US Food and Drug Administration, FDA*) одобрила је коришћење 4% артикаина у комбинацији са адреналином у концентрацији 1:100000 као и 1:200000 (39). У Србији се користи још од средине 80-тих година прошлог века. Иако је на почетку клиничке примене артикаина било тврдњи да има већу способност дифузије кроз мека и тврда ткива у односу на остале локалне анестетике, касније контролисане студије су то демантовале (40).

Ефикасност артикаина се често пореди са његовим претходником, лидокаином, који је синтетисан 1948. године, а дуго након тога у многим земљама представљао је најчешће коришћени локални анестетик у стоматолошкој пракси.

Бројна истраживања потврдила су ефикасност лидокаина као локалног анестетика, док је низак степен алергијских реакција и токсичних ефеката овог анестетика потврда његове безбедне примене (39). С обзиром на доказану ефикасност и безбедну примену коју су потврдиле многе клиничке студије, лидокаин је дуго сматран златним стандардом примене у стоматолошкој пракси, а касније синтетисани анестетици су се поредили са његовом ефикасношћу. Лидокаин се у стоматолошкој пракси користи као

2% раствор без вазоконстриктора као и 2% раствор лидокаина у комбинацији са адреналином у концентрацији 1:50000, 1:80000 и 1:100000. Раствор лидокаина (2%) у комбинацији са адреналином 1:100000 дуго је представљао најчешће коришћени локални анестетички раствор у стоматолошкој пракси (39).

Упркос значајној ефикасности лидокаина, резултати бројних студија и истраживања су показали и препознали значај примене артикаина (41, 42), што је резултирало све већом применом артикаина у стоматологији (43). Једна од студија је показала, да је од 911 стоматолога, њих 90% користило артикаин, док је тек 2% користило лидокаин (44). Такође, студија у којој је учествовало 541 стоматолог, показала је да је 72% стоматолога у рутинском раду користила артикаин, док се њих 13% одлучило за примену лидокаина (45).

Локални анестетички раствор артикаина који се тренутно највише користи у стоматолошкој пракси је комбинација 4% артикаина са 5 µg/mL адреналина.

1.5.1. ХЕМИЈСКИ САСТАВ АРТИКАИНА

Активне супстанце су артикаин хидрохлорид 40 mg и адреналин хидрохлорид 0,006 mg (одговара 5 микрограма адреналина).

Садржај додатака анестетика

- Анхидровани натријум сулфат
- Натријум хлорид
- Хлороводонична киселина 14%-за подешавње pH вредности
- Раствор натријум хидроксида 9%-за подешавње pH вредности
- Вода за ињекције

Раствор 4% артикаин са 1/200 000 адреналина садржи адреналин хидрохлорид као вазоконстриктор. Адреналин хидрохлорид сужава крвне судове у областима у којима се анестезија даје и продужава дејство анестетика на месту ињекције (31).

Артикаин хидрохлорид (4-metil-3 [2-(propilamino) propionamido]-2 tiofen-karboksilna kiselina,metil estar hidrohlorid) се разликује од других амидних локалних анестетика јер садржи тиофенски прстен. То је једини амидни локални анестетик који садржи тиофенски прстен и додатни естарски прстен (46, 47). Тиофенски прстен омогућава већу растворљивост у липидима. Липосолубилност артикаина олакшава дифузију анестетика кроз липидима богат нервни омотач, а самим тим и већу ефикасност коју артикаин остварује преко циљаних рецептора локализованих са аксоплазматске стране натријумских канала (12, 48, 49). Деградација артикаина започиње хидролизом карбоксилне и естарске групе при чему настаје слободна карбоксилна киселина, а затим се реакција може наставити на неколико начина: распадом карбоксилне киселине, формирањем ацидо-амидне групе, унутрашњом циклизацијом и оксидацијом. Елиминација артикаина и метаболичких продуката се одвија преко бубрега . Поред тиофенског прстен, артикаин садржи естарску групу, тако да се хидролиза артикаина дешава у плазми путем неспецифичних холинестераза а даљи метаболизам и излучивање, првенствено се одвијају преко бубрега. Молекуларна тежина артикаина је 320.84.

1.5.2. МЕХАНИЗАМ ДЕЈСТВА АРТИКАИНА

Артикаин је високо дифузибилан и ефикасно продире у ткиво након примене. Локални анестетик, артикаин, свој најважнији ефекат остварује везујући се за рецепторе на аксоплазматском крају натријумских канала. Поред овог механизма, додатно свој ефекат остварује и физичко-хемијским механизмом након инкорпорације у саму мембрану нервне ћелије, док остатак молекула артикаина у нејонизованом облику пролази кроз натријумске канале. На аксоплазматском крају канала артикаин прелази у катјонски облик, који својим припајањем за отвор спречава пролаз натријума и тако прекида пренос нервних импулса. Артикаин овај свој ефекат остварује тако што реверзибилно блокира проводљивост нерва везујући се за α -субјединице волтажно зависних натријумових канала у склопу нерва, слично другим локалним анестетикама. Везивање артикаина за натријуме канале смањује улазак јона натријума, тако да праг за окидање акционог потенцијала не може бити достигнут и даља проводљивост акционог потенцијала се зауставља (47).

Блокирајуће дејство артикаина на натријумове канале зависи од стања тј. отворености канала (капија): артикаин највећи афинитет има за отворене капије, средњи афинитет за инактивирани капије, а најнижи афинитет за канале у стању мировања (50). На степен блокаде нерва утиче пречник нерва. С озиром да ефикасност анестетика зависи од величине, тачније пречника нервног влакна, показано је да нервна влакна већег пречника (за додир / за притисак / моторна влакна) захтевају веће концентрације локалног анестетика у поређењу са малим мијелинизованим влакнима (аферентна влакна за бол). (51). Код мијелинских нервних влакана једина места на којима молекули локалног анестетика имају приступ нервној мемрани су Ранвијерова сужења, места где се натријумски канали налазе у великом броју. Додатно, измене јона до којих долази за време спровођења импулса такође се јављају једино на сужењима. Због механизма ширења импулса, односно могућности да импулс прескочи или заборије једно или два анестетиком лоцирана сужења, неопходно је да два или три суседна сужења буду блокирана (26). Важно је истаћи и да је густина натријумских канала неколико стотина

пута већа у Ранвијеровим сужењима у поређењу са немијелинским влакнима. Због поменутог, мијелинска влакна су пријемчивија за блокаду у поређењу са немијелинским влакнима. Блокада два сужења повећава вероватноћу прекида импулса, док блокада три и више сужења доводи до скоро сигурног прекида преноса импулса. Када су немијелинизована влакна у питању блокада импулса повећава се са дужином влакна изложеног дејству локалног анестетика (11, 26).

Када је дејство анестетика у питању, веома важну улогу игра већ поменута растворљивост анестетика у липидима као и степен афинитета везивања за протеине. Артикаин је растворљив у мастима, високо се везује за протине плазме (95 %), и има дисоцијациону константу (pK_a) од 7.8 (48). Артикаин је релативно нов локални анестетик који се користи у стоматологији у многим земљама. Спада у групу амидних локалних анестетика и уместо бензоеног прстена он садржи тиофенски прстен који повећава његову липосолубилност. За разлику од других локалних анестетика артикаин садржи додатну естарску групу која му омогућава брз метаболизам путем плазма естеразе до артикаинске киселине (52, 53).

Присуство амидне и естарске везе смањује ризик од предозирања и токсичних реакција, јер до биотрансформације анестетика долази како у плазми (хидролиза плазма естеразом) тако и у јетри (помоћу микрозомалних ензима јетре) (54). Метаболизам се покреће хидролизом естарске групе карбоксилних киселина при чему се стварају слободне карбоксилне киселине. Артикаинска киселина је примарни метаболит (M1) (55), а такође су откривени додатни неактивни метаболити (M2). Елиминација анестетика одвија се преко бубрега. Анестетик се у проценту 5 до 10% излучује непромењен и 89% у облику метаболита (M1 87% и M2 2%) (55).

Време до постизања максималне концентрације артикаина у серуму износи око 10 до 15 минута након субмукозне апликације 4% артикаина, без обзира на епинефрин (адреналина). Средња максимална концентрација лека у плазми је око 400 $\mu\text{g/L}$ артикаина са адреналином 1: 200.000 и 580 $\mu\text{g/L}$ за артикаин без адреналина. Полувреме

елиминације артикаина је око 20 минута. Брза разградња артикаина до метаболита артикаинске киселине повезана је са врло ниском системском токсичношћу и сходно томе постоји могућност поновљених анестезија (55).

Једнака аналгетска ефикасност уз нижу системску токсичност (тј. широк терапеутски опсег) дозвољава употребу артикаина у вишим концентрацијама од других локалних анестетика амидног типа. Комплетна анестезија се може постићи у скоро 90% свих случајева, коришћењем 4%-тног артикаина са адреналином 1: 200.000. Артикаин, у поређењу са другим локалним анестетцима, боље дифундује кроз меко ткиво и кости. Концентрација артикаина у алвеоли зуба у горњој вилици након екстракције је око 100 пута већа него у системској циркулацији.

Стопа везивања артикаина и артикаинске киселине за протеине плазме је 70%. Закључено је да је ненамерно интраваскуларна апликација анестетика артикаина не изазива токсичне ефекте код здравих особа (56). У студији *Oertel*-а и сарадника у здравих мушких добровољаца показано је да старост не утиче на метаболизам артикаина. Мањи волумен дистрибуције код старијих резултира вишим серумским концентрацијама после дате дозе артикаина, али разлика ипак није захтевала промену дозе анестетика артикаина код старијих пацијената (57).

Време полу-елиминације већине амидних локалних анестетика је 90 минута. Мета анализа *Katyal*-а и сарадника показала је да полуживот артикаина износи 27 минута. (54). Као резултат кратког полуживота артикаина у поређењу са другим локалним анестетцима, брза елиминација артикаина из системске циркулације преко бубрега смањује могућност појава нежељених токсичних ефеката (52).

Додатна предност артикаина огледа се и у високој растворљивости у липидима, високом степену везивања за протетине плазме, брзом метаболизму, кратком времену полу-елиминације и последично ниским концентрацијама овог локалног анестетика у крви (53).

Артикаин је локални анестетик првог избора у ткивима где је присутна упала са супуративним процесима, за одрасле, децу (преко 4 година старости), старије особе, труднице, дојиле и пацијенти који имају поремећај функције јетре и оштећења бубрежне функције (53).

Анестетички раствор артикаина не сме да се користи код особа које су алергичне или преосетљиве на сулфите, због садржаја натријум метабисулфита као вазоконстрикторног антиоксиданса у њему.

Сумарно, артикаин је кратко-делујући амидни локални анестетик са брзим метаболизам због естарске групе у својој структури, средње потенције (енгл. *intermediate-potency*). Артикаин се показао као погодан и безбедан анестетик за поступке који захтевају кратак период деловања и брз почетак анестезије, на пример, за стоматолошке интервенције. У студији *Yarr*-а и сарадника аутори су закључили да је артикаин безбедан и ефикасан локални анестетик за употребу у свим аспектима клиничке стоматологије за пацијенте свих узраста, са особинама сличним другим локалним анестетикима (58). Иако постоје контраверзе у погледу његове сигурности и предности у односу на друге локалне анестетике, нема јасних доказа да показује неуротоксичност или са друге стране значајну супериорност када су стоматолошке интервенције у питању. Избор да ли користити артикаин или неки други локални анестетик се базира на основу личне преференце и искуства клиничара (59, 60).

Тренутно, артикаин је доступан као 4%-тни раствор који садржи 1: 100.000 или 1: 200.000 епинефрина. Клиничка испитивања у којима је поређена ефикасност 4% са 2% раствором анестетика показују клиничку предност 4%-тног раствора у односу на 2%-тни раствор (61, 62).

1.5.3. ФАРМАКОДИНАМСКЕ И ФАРМАКОКИНЕТИЧКЕ ОСОБИНЕ АРТИКАИНА

Физичко-хемијске особине артикаина су сличне осталим локалним анестетичима: токсичност и вазодилататорни ефекат су слични са ефектом лидокаина, док је у односу на лидокаин 1,5 пута потентнији, рКа износи 7,8 а рН раствора са вазоконстриктором варира од 4,4-5,4 у зависности од његове концентрације (58). Степен везивања за протеине је доста висок и износи 95%. Артикаин се у стоматологији користи као 4% раствор, искључиво у комбинацији са вазоконстриктором, најчешће адреналином у концентрацијама од 1:100.000 и 200.000. Локални анестетик 4% артикаин са 1:200.000 адреналина по АТС класификацији спада у фармакотерапијску групу: локални анестетици, код N01BB58. Када је у питању почетак дејства, 4% артикаин са 1:200.000 адреналина, овај анестетик доводи до брзог почетак анестезије – период настанка анестезије је између 1-ог и 3 минута. Анестетичко дејство 4% артикаин са 1:200.000 адреналина као што је већ поменуто наступа брзо: 1-2 минута при терминалној анестезији и након 2-3 минута при мандибуларној спроводној анестезији, а ове вредности су сличне и код раствора са 1:100.000 адреналина. Трајање ефекта 4% артикаина са 1:200.000 адреналином када је у питању пулпна анестезија траје најмање 45 минута, док у меком ткиву анестезија тараје од 120 до 240 минута (58). Максимални ниво артикаина у плазми након интраоралне анестезије (Tmax) постиже се отприлике након 10-15 минута од давања локалног анестетичког раствора. Запремина дистрибуције је 1.67 L/kg, полувреме елиминације је око 20 минута. Велики проценат артикаина, чак 95% у серуму се налази везано за протеине. Артикаин се брзо хидролизује плазма холинестеразом у првобитни метаболит артикаинску киселину која се додатно метаболише на глукуронид артикаинску киселину. Артикаин и његови метаболити се углавном елиминише урином. Адреналин се убрзано разграђује у јетри и другим ткивима док се метаболити излучују путем бубрега. Артикаин делује тако што инхибира спровођење нервних импулса блокадом натријумових канала (48). Додавање адреналина за циљ има изазивање локалне вазоконстрикције, успоравајући на тај начин апсорпцију анестетика са места апликације и продужујући време деловања анестезије.

Артикаин се клинички користи у концентрацији 4% (48). Почетак дејства анестезије 4% артикаином са 1:200.000 адреналином је 1.5-1.8 минута за максиларну инфилтрацију и 1.4-3.6 минута за анестезију мандибуларног нерва (46, 54). Комплетна анестезија са артикаином траје око 1 сат за инфилтрациону и око 2 сата максимално за спроводну анестезију (63, 64). Изненађујуће, примећено је да пацијенти код којих је коришћен 4%-тни артикаин са 1:100.000 адреналина, имају знатно ранији почетак анестезије у односу на 4%-тни артикаин без адреналина (7.2 минута vs. 9.2 минута; $P=0.001$). Чак и трајање анестезије меког ткива је значајно дуже код пацијената који примају 4% артикаин са адреналином у односу на 4% артикаин без адреналина (3.8 сати у поређењу са 2,5 сата; $p <.0001$) (65).

Током процене клиничког профила артикаина, испитиван је утицај старости на фармакокинетичке и фармакодинамске карактеристике артикаина. Анализа је подразумевала испитивање карактеристика артикаина код старијих и млађих испитаника код којих је спроведена рутинска стоматолошка интервенција која захтева примену локалног анестетика. Течна хроматографија високих перформанси коришћена је за одређивање концентрације артикаина у серуму а основни фармакокинетички параметри су израчунати према стандардним процедурама помоћу двоструко експоненцијалне једначине. Резултати ове студије су показали да су клиренс и волумен дистрибуције били нижи код старијих у односу на младе и здраве добровољаце. Међутим, други параметри као површина испод криве концентрације серума приказана кроз време, максимална концентрација лека, полувреме елиминације лека и време потрено да се постигне максимална концентрација у серуму нису показали статистички значајну разлику у младих и старијих испитаника. Студија је показала и да је метаболизам артикаина старостно независан и да није потребна промене дозе код старијих испитаника (57).

1.5.4. АПСОРПЦИЈА, ДИСТРИБУЦИЈА, МЕТАБОЛИЗАМ И ЕЛИМИНАЦИЈА АРТИКАИНА

Након апликације анестетика један његов део бива апсорбован у системску циркулацију, што практично зависи од прокрвљености подручја где је анестетик апликован. На прокрвљеност највећи утицај има дијаметар крвних судова на месту апликације као и карактеристика и афинитет самог анестетика на крвне судове. Артикаин, као и већина локалних анестетика (са изузетком кокаина) у концентрацијама које се клинички користе, има вазодилаторни ефекат што условљава повећање његове системске апсорпције. Да би се то превазишло додаје му се вазоконстрикторно средство адреналин у следећим концентрацијама (1:60,000, 1:100.000, и 1:200.000) (66).

На дистрибуцију лека утиче степен везивања лека за протетине ткива и протеине плазме. Везивање за протеине са једне стране смањује концентрацију анестетика, док са друге стране продужава трајање дејства анестетика зато што је везана фракција недоступна за метаболизам и елиминацију из организма. На основу физичко-хемијских и стереохемијских анализа показано је да се 95% артикаина везује за протеине (67).

Молекуларна структура артикаина, тачније поседовање липофилних и хидрофилних крајева повезаних угљоводоничним ланцима, утиче на његове физичко-хемијске карактеристике. Веза између ланца угљоводоника и липофилног ароматичног прстена класификује артикаин као естарски локални анестетик, што омогућава да се метаболише у серуму плазме путем холинестеразе. Артикаин се брзо метаболише путем хидролизе у своје неактивни метаболит артикаинску киселину, која се делимично метаболише до глукуроноида артикаинске киселине (68). Највећа концентрација артикаинске киселине постиже се 30-60 мин од достизања највеће концентрације артикаина. Артикаин се у потпуности елиминише из организма 12-24 часа након апликације. Приближно 50% примењене дозе се елиминише урином, 95% као артикаинска киселина и 2% као артикаин.

У студији *Vree*-а и сарадника фармакокинетика и метаболизам артикаина испитивани су у пацијената који су подвргнути интравенској регионалној анестезији користећи 40 mL артикаина 0,5% (200 mg) (68). Приликом подвезивања и апликације регионалне анестезије, 55% примењене дозе је већ хидролизовано у плазми (20%) и у ткиву путем естеразне активности (35%). Након отпуштања подвеза, артикаин и његов метаболит артикаинска киселина се појављују у крви. Студија је показала да се артикаин брзо метаболише и елиминише са временом полу-елиминације од приближно 60 минута. Ниске системске концентрације и брзи метаболизам артикаина такође су забележене у студији *Grossmann*-а и сарадника (69).

1.5.5. ДОЗИРАЊЕ АРТИКАИНА

Максимална доза артикаина са епинефрином за одраслог пацијента, је 500 mg (6.6-7 mg/kg), што је иста концентрација као и када је у питању максимална доза лигнокаина (54). У рандомизираној, проспективној двоструко слепој студији која је укључила 40 пацијената са дијагнозом иреверзибилног пулпитиса, показано је да је ефикасност 4% артикаина супериорнија од 2% лигнокаина (70). У студији *Mikesell*-а и сарадника, која је испитивала ефикасност анестетика у степену пулпне анестезије мандибуларног нерва, показано је да између 4% артикаин са адреналином и 2% лигнокаина са адреналином, није било разлике у ефикасности, оба анестетика имала су сличан учинак када је пулпна анестезија у питању (71). Максимална препоручена доза код одраслих је 7 mg/kg телесне тежине (500 mg за пацијента од 70 kg), што је еквивалент 12,5 mL 4% артикаина са 1:200.000 адреналина. Када је у питању максимална препоручена доза код деце, количина анестетика који се апликује одређује се у зависности од старости и тежине детета и не прелази еквивалент од 7 mg артикаин/kg телесне тежине.

1.5.6. ТОКСИЧНОСТ И НЕЖЕЉЕНЕ РЕАКЦИЈЕ АРТИКАИНА

У нежељене реакције на локалне анестетике спадају системске токсичне реакције, локалне реакције, специфичне реакције на одређене локалне анестетике, алергијске реакције и могућност настанка зависности (72). Нежељене реакције које се могу испољити после примене локалних анестетичких раствора, поред реакције на сам локални анестетик, могу бити пореклом од адитива који се налазе у самом анестетичком раствору, пре свега од вазоконстриктора (адреналин) и стабилизатора (метилпарабен). У пракси чешћи разлог за настанак нежељених реакција представља реакција на адитив у поређењу са самим локалним анестетиком. Нежељене реакције на локалне анестетичке растворе у стоматолошкој пракси су ретке, узимајући у обзир велики број свакодневне употребе локалних анестетика.

Иако је артикаин безбедан локални анестетик, постоји неколико контраиндикација за његову примену у клиничкој пракси и то су:

- пацијенти алергични на амидни тип анестезије
- пацијенти алергични на метабисулфите (конзерванс је присутан у формули да продужи живот адреналина).
- озбиљно ремећење стварања импулса и спроводљивости система срца (стадијум 2. и 3. АВ блока, изражена брадикардија)
- декомпензована срчана инсуфицијенција
- тешка хипотензија
- пацијенти који су познати да имају недостатак у плазми холинестеразне активности
- хеморагичне дијатезе - нарочито кад се дају спроводне анестезије
- апликација анестетика у инфламирану област

Због садржаја адреналина као вазоконстриктора 4% артикаин са 1:200.000 адреналина није дозвољено користити у случају срчаних обољења као што су:

- нестабилна ангина пекторис
- недавни инфаркт миокарда
- недавна коронарна бајпас операција
- рефракторне аритмије, пароксизмалне тахикардије или високе фреквенције,
- континуирана аритмија
- нелечена или неконтролисана тешка хипертензија
- нелечена или неконтролисана конгестивна срчана мана
- истовремени третман са моноамино оксидазним (МАО) инхибиторима или трицикличним антидепресивима

Због садржаја сулфита као помоћног средства 4% артикаин са 1:200.000 адреналин није дозвољено да се користи у случају

- алергија или преосетљивости на сулфите
- тешке бронхијалне астма

Истовремена примена локалног анестетичког раствора артикаина и неселективних бета-блокатора може довести до повећања крвног притиска због присуства адреналина као вазоконстриктора. Артикаин није контраиндикован код пацијената са сулфа алергијама; нема укрштене алергије између артикаина и сумпор-носећег тиофенског прстена и сулфонамида. (28, 73).

Да би се спречила већина нежељених ефеката повезаних са употребом артикаина, адитив метилпарабен се више не користи у локалним анестетичким растворима у Северној Америци. (74). Анхидровани натријум сулфит може да изазове реакције алергијског типа, укључујући анафилактичке симптоме и бронхоспазам у осетљивих особа, посебно оне са историјом астме или алергијом. Додатно је показано, да примена

локалног анестетичког раствора, 4% артикаин са 1:200.000 адреналина, може утицати на позитиван налаз на рутинским допинг скрининг тестовима крви код спортиста (75).

1.5.7. ЕФИКАСНОСТ АРТИКАИНА У СТОМАТОЛОШКИМ ИНТЕРВЕНЦИЈАМА

Анестетик 4% артикаин са 1:100.000 епинефрин и 2% лигнокаин са 1:100.000 епинефрина имају сличну ефикасност када је у питању примена у стоматолошкој пракси. Додатно су истраживања показала да артикаин има сличну ефикасност у изазивању локалне анестезије са другим локалним анестетцима током стоматолошких интервенција (46). Време почетка и трајања анестезије, користећи 4% артикаин са 1:200.000 адреналином за максиларну анестезију, такође показује сличност са другим анестетцима који се користе у стоматолошкој пракси (64, 76).

Артикаин се широко користи у Немачкој, Канади и многим другим земљама (46). Користи се за плексус анестезију и доњу инфилтрациону спроводну анестезију у рутинским стоматолошким интервенцијама (54). Разлози за његову популарност су брзи почетак, кратко трајање деловања, добро пенетрација кроз периост и низак степен токсичности (56, 77). Међутим, педијатријски пацијенти представљају тешкоћу, нарочито у случајевима када су потребне обимне рестаурације. Артикаин не треба користити код деце испод 4 године старости пошто су у високом ризику од предозирања. Прецизан прорачун доза је потребан како се не би прекорачила препоручена максимална доза за сваког пацијента. Високи нивои у крви могу се избећи давањем више појединачних доза, а не убризгавањем целе дозе на почетку. Аспирационе пробе треба вршити сваки пут кад се даје спроводна анестезија и обимне процедуре не треба вршити у појединачним интервалима (54). Ропивакаин се све више користи за регионалну анестезију јер има већу сигурносну маргину. Компаративна евалуација 0.55% ропивакаина са 4% артикаином је спроведена у пацијената приликом максиларне инфилтрације са нагласком на ефикасност, време почетка и трајања анестезије и могућег

утицаја на кардиоваскуларне параметре. Средња вредност почетка анестезије је била знатно краћа код ропивакаина (2,22 минута) у поређењу са артикаином (4,08 минута), а додатно је показано да је и трајање анестезије значајно дуже након примене ропивакаина (79.2 минута) у поређењу са артикаином (63.7 минута). Када је у питању утицај на кардиоваскуларне параметре, средње вредности крвног притиска и средња вредност фреквенце срца, биле су знатно више код пацијената којима је дат ропивакаин у поређењу са пацијентима код којих је примењен артикаин (63).

1.6. КАРДИОВАСКУЛАРНА ОБОЉЕЊА И ЛОКАЛНА АНЕСТЕЗИЈА

Кардиоваскуларне болести су болести срца и крвних судова, а према X ревизији Међународне класификације болести, повреда и узрока смрти, ту се сврставају:

- акутна реуматска грозница
- хроничне реуматске болести срца
- болести узроковане повишеним крвним притиском
- исхемијска (коронарна) болест срца
- болести срца плућно порекла и олести крвних судова плућа
- друге болести срца
- болести артерија, артериола и капилара
- болести вена, лимфних судова и лимфних чворова
- неозначене болести крвних судова

У групу кардиоваскуларних болести спада повишен крвни притисак (хипертензија), која представља засебну болест као и фактор ризика за развој других кардиоваскуларних болести. Повишен крвни притисак један је од главних фактора ризика за настанак исхемијске болести срца, цереброваскуларне болести, болести периферних артерија и непожељних кардиоваскуларних догађаја. Кардиоваскуларне болести представљају велики здравствено-економски проблем у читавом свету. Водећи су узрок смрти у развијеним земљама света, док је у мање развијеним деловима света смртност као последица кардиоваскуларних болести у порасту и полако прстиже стопу смртности од инфективних болести.

Оболели од кардиоваскуларних болести представљају свакодневницу у стоматолошкој пракси.

Иако су кардиоваскуларне болести веома хетерогене, у основи већине је атеросклероза која као основни патофизиолошки процес може да угрози срце (коронарна или исхемијска болест срца), централни нервни систем (цереброваскуларна болест) као и саме крвне судове, тачније артерије (артеријска хипертензија).

Артеријска хипертензија је болест коју карактеришу повишене вредности систолног и дијастолног крвног притиска (крвни притисак $> 140/90$ mm Hg), само повишене вредности систолног крвног притиска (изолована систолна хипертензија) или узимање антихипертензивне терапије (78, 79). Сматра се да је артеријска хипертензија болест са највећом преваленцијом у свету, претпоставља се да око 20-25% опште популације има хипертензију, иако учесталост варира на основу географских, националних, расних, полних и наравно старосних критеријума. Преваленција хипертензије у развијеним земљама Европе износи између 45-60% за мушкарце и између 30-50% за жене (80). У Сједињеним Америчким Државама преваленција у последњих 20 година показује тренд повећања тако да према подацима око 50 милиона американаца има повишен крвни притисак (80, 81). У Србији не постоји континуирано епидемиолошко праћење болесника са хипертензијом па зато подаци о учесталости често нису поуздани. Прецизна праћења су вршена 80-тих година прошлог века, и показала су сталну тенденцију пораста броја оболелих. Неки од тих података показују да је преваленција хипертензије у нашој земљи између 10 и 20% опште популације (82).

Добро контролисан крвни притисак код особа које имају повишен крвни притисак не представља ризик за извођење стоматолошких интервенција. Потребно је обавити консултације у вези са тежином хипертензије и антихипертензивној терапији коју пацијент користи и дати препоруку да пацијент на дан стоматолошке интервенције узме прописану терапију уобичајено. Пре саме интервенције, неопходно је пацијенту измерити крвни притисак, а у случају високих вредности интервенцију треба одложити док се вредности крвног притиска не стабилизују (83). Пожељно је да интервенција буде што краћа и у јутарњим часовима. Понекад је потребно прописати терапију

анксиолитицима претходног дана или сат два пре саме стоматолошке интервенције. Потребно је применити добру локалну технику приликом примене анестетика, са избегавањем могућности интраваскуларног убризгавања. Ако је потребно применити локални анестетички раствор више пута у току интервенције препорука је да се не користи вазоконстриктор приликом наредне апликације (84). С обзиром да неки лекови из групе нестероидних антиинфламаторних лекова (NSAIL) као на пример ибупрофени и индометацин могу да да интереагују са лековима који се користе у терапији повишеног крвног притиска (бета-блокатори, диуретици и АЦЕ инхибитори) и на тај начин умање њихов ефекат, препорука је да се ови лекови не прописују дуже од 5 дана након стоматолошке интервенције (85). Употреба локалне анестезије са вазоконстриктором услед системских ефеката катехоламина би могла да има за последицу пораст крвног притиска и срчане фреквенце (86). Међутим, бројне студије су показала да приликом употребе локалног анестетика са вазоконстриктором у току стоматолошке интервенције нема значајнијих промена у вредностима крвног притиска. *Silvestre* и сарадници показали су да није било значајних промена у крвном притиску непосредно пре, током и након вађења зуба, док су најниже вредности притиска измерене након, а највише вредности у току вађења зуба (87). Новије студије су потврдиле да примена лидокаина са адреналином не узрокује значајније хемодинамске промене, под условом да је примењена адекватна техника давања анестетика, као и да постоји добро лековима контролисана хипертензија (88, 89). Недовољна аналгезија и контрола бола код кардиоваскуларних пацијената могу за последицу имати масивно ослобађање ендогеног адреналина и пораст крвног притиска, због тога је закључак је да је пожељно користити вазоконстриктор као додаток локалном анестетику (90). С обзиром да је бол одговоран за ослобађање катехоламина и хемодинамске промене, контрола бола у току стоматолошких интервенција је од суштинског значаја (88). Имајући у виду све предности коришћења вазоконстриктора, његова примена код кардиоваскуларних пацијената треба бити добро дозирана и контролисана (91).

Исхемијска болест срца или коронарна болест срца је назив за групу болести срца које настају услед смањеног протока крви кроз коронарне артерије. Постоје четири

клиничка облика исхемијске болести срца: ангина пекторис, акутни инфаркт миокарда, изненадна срчана смрт и исхемијска кардиомиопатија. Ангину пекторис карактерише реверзибилна исхемија и она се према патофизиолошком механизму, прогнози, тежини клиничке слике и терапији дели на стабилну и нестабилну. Стабилна ангина пекторис се јавља само на напор, док је нестабилна ангина пекторис непредвидљива форма исхемијске болести срца. Акутни инфаркт миокарда карактерише иреверзибилна исхемија која прогредира до некрозе. Изненадна (нагла) срчана смрт настаје у акутној, нестабилној фази болести због исхемије праћене тешким поремећајем ритма, вентрикуларном фибрилацијом или вентрикуларном тахикардијом. Исхемијска кардиомиопатија је клиничка форма исхемијске болести срца у којој, као последица значајног губитка ткива срчаног мишића и смањене функције срца доминирају знаци срчане инсуфицијенције (92). Исхемија миокарда настаје као резултат појаве неравнотеже између потребе миокарда за кисеоником и снабдевања миокарда кисеоником путем коронарне циркулације. Најчешћи узрок смањеног протока крви кроз крвне судове срца је атеросклероза. Може се слободно рећи да је коронарна болест манифестација атеросклерозе у срчаним артеријама (93). Механизам развоја атеросклерозе није у потпуности познат. Најраспрострањенија је теорија по којој повреда ендотела крвног суда има за последицу развој запаљенског процеса (васкулитиса) који следи пролиферација везивног ткива. Механизам настанка повреде највероватније је узрокован оксидисаним ЛДЛ-холестеролом. Оксидисани ЛДЛ-холестерол активира проинфламаторне процесе на нивоу транскрипције гена, експресије адхезивних молекула и регрутовања моноцитно/макрофагних ћелија. Ови циркулишући моноцити инфилтришу интиму крвних судова и као ткивни макрофази преузимају ЛДЛ-холестерол и постају „пенасте“ ћелије. Најранија атеросклеротична патолошка лезија је атеросклеротична масна пруга која може прерасти у фиброзни плак. Плак настаје као последица прогресивне акумулације липида и миграције и пролиферације глатких мишићних ћелија. Глатке мишићне ћелије су одговорне за депоновање екстрацелуларног матрикса везивног ткива у виду фиброзне капе, која покрива остале структуре плака, липидно језгро и његову основу. Како фиброзни плак расте, прогресијом процеса атеросклерозе, наступа васкуларно ремоделовање тј. сужавање лумена крвног суда.

Прогресивно сужење коронарних артерија за последицу има сметње у протоку крви и смањену оксидацију срчаног мишићног ткива (94).

Када су у питању стоматолошке интервенције код пацијената који имају позитивну анамнезу за исхемијску болест срца потребан је посебан опрез. Када је у питању прележан инфаркт миокарда, због могућности настанка новог инфаркта и малигних поремећаја срчаног ритма, неопходно је да од прележаног инфаркта прође минимум 6 месеци пре планиране стоматолошке интервенције (95). Новији подаци показују, да уколико је код пацијента који је прележао инфаркт миокарда урађен тест оптерећења у првих 6 дана, који пацијент добро толерише, време пре извођења интервенције у стоматологији може бити и краће (4-6 недеља) (96). У овом периоду планиране интервенције се ограничавају на стања која су праћена јаким болом као што су вађење зуба, дренажа апцеса (уз адекватну антибиотску профилаксу) или пулпектомија. Након овог периода, пожељно је да процена планиране интервенције буде индивидуална за сваког пацијента и да се заснива на процени ризика, неопходности интервенције и здравственог стања пацијента (91, 97). Добра комуникација са лекаром је неопходна да би се знала врста болести срца, тежина, време протекло од евентуалних кардиолошких доађаја, клиничке компликације и терапија која се користи. Веома је важно да пацијент користи прописану кардиоваскуларну терапију редовно и да са собом увек има нитрате у случају да се бол у грудима појави у току стоматолошке интервенције. *Silvestre* и сарадници чак сматрају да нитрате треба дати превентивно пре интервенције (96), а код анксиозних пацијената се саветује и примена анксиолитика (98). Пожељно је да процедура траје кратко, не дуже од 30 минута, а пожељно је избегавати рано јутро (срчани удар најчешћи) као и касно поподне због умора и већег стреса (96). Као што је већ поменуто, неопходна је добра техника давања анестетика са смањењем могућности да се раствор анестетика убризга директно у крвни суд (99). Пацијента треба поставити у полулежећи положај са избегавањем наглих покрета да би се избегла ортостатска хипотензија. У зависности од процене, некада је неопходан мониторинг крвног притиска током интервенције (98). У случају да пацијент користи антикоагулантну терапију, неопходно је урадити протромбинско време, пожељно је да вредност INR-а (енгл.

International Normalized Ratio, INR) буде мања од 3,5 и да се у случају хирушке интервенција планира хемостаза ако буде неопходно (96, 101). У случају појаве бола у току стоматолошке интервенције, неопходно је дати нитрате и применити кисеоник, а ако бол траје дуже од 5 минута, неопходно је поновити терапију нитратом а ако бол потраје и упутити пацијента на болничко лечење (91, 97).

Срчана инсуфицијенција се најчешће дефинише као клинички синдром који настаје због поремећаја структуре или функције срца који га онемогућава да задовољи потребе организма за кисеоником, неопходне за избалансиран метаболизам периферних ткива (101). Смањене контрактилне функције срца за резултат има активацију бројних кардијалних и екстракардијалних механизма и низа хемодинамских, бубрежних, неурогених и хормоналних поремећаја (101). Срчана инсуфицијенција је болест која спада у највеће проблеме савремене цивилизације. Процењује се да у земљама Европске уније око 2% одраслих болује од срчане инсуфицијенције, док тај број расте после 65 године на 6-10% (102). Последње две деценије нема пораста инциденције срчане инсуфицијенције али је преваленција у порасту због мањег морталитета од кардиоваскуларних болести. На светском нивоу, сматра се да 2% опште популације болује од срчане инсуфицијенције, да се 0,1% популације налази у унапредовалој фази болести, а да трансплатацију срца чека 0,001% становништва (103). Срчана инсуфицијенција може да настане као последица различитих поремећаја у структури, механичкој функцији или електричној активности срца. Утврђивање етиолошког фактора који је довео до настанка срчане инсуфицијенције заузима кључно место у њеној дијагностици. У развијеним земљама дисфункција леве коморе и последична срчана инсуфицијенција је најчешће изазвана исхемичним обољењем срца, са или без артеријске хипертензије. Артеријска хипертензија је код великог броја болесника у основи настанка срчане инсуфицијенције. У основи овог обољења врло често постоји неколико удружених фактора ризика који за резултат имају настанак атеросклеротичног обољења коронарних артерија, са или без прележаног инфаркта миокарда (103, 104).

Када су у питању стоматолошке интервенције код пацијената који имају позитивну анамнезу за инсуфицијенцију срца потребан је посебан опрез. Веома је важна

комуникација са лекаром пошто је потребно да пацијент који болује од срчане инсуфицијенције буде добро компензован. Веома је важно да се стоматолошка интервенција уради код пацијента који је на адекватној терапији и који је добро компензован због могућности настанка озбиљних аритмија, диспнеје или чак изненадне срчане смрти (91). Интервенција треба да буде што краћа а пацијента треба поставити у полулежећи положај са избегавањем наглих покрета да би се избегла ортостатска хипотензија. Примену вазоконстриктора у локалном анестетичком раствору треба ограничити на максимално две дозе због евентуалног потенцирања поремећаја срчаног ритма (105). Примену аспирина треба избегавати, пошто овај лек фаворизује апсорпцију натријума и воде, што може представљати додатно оптерећење за срце (97).

Аритмија је неправилан срчани рад који може да настане када постоји поремећај у стварању импулса, поремећај у спровођењу или комбинација ова два поремећаја (106). Етиолошки фактори који доводе до настанка аритмија могу се поделити у три групе: болести срца, болести других органа и општи поремећаји (Музыка ВС. Atrial Fibrillation and its relationship to dental care. J Am Dent Assoc. 1999; 130:1080-5). Болести срца у склопу којих се могу појавити аритмије су коронарна болест срца, слабост срчаног мишића, запаљенски процеси у срцу, срчане мане итд. Треперење преткомора (*Aritmia absoluta*) је једна од најчешћих срчаних аритмија, преваленца у општој популацији је 0,04%, док овај проценат расте на 3,8 код старијих од 60 година, а код старијих од 80 година овај проценат расте на 9% (108). Терапија подразумева примену лекова који успоравају срчани ритам (дигиталис, бета-блокатори или верапамил) као и антикоагулантних лекова да се спрече тромбоемболијске компликације.

Када су у питању стоматолошке интервенције код пацијената који имају неки од поремећаја срчаног ритма, веома је важно сазнати који тип аритмије је у питању и која је тренутна терапија, као и да ли се терапија користи редовно и на прописан начин (107). Интервенција треба да буде што краћа, пожељно у јутарњим часовима са ограниченом применом вазоконстриктора у локалном анестетичком средству. Некада је неопходно применити и анксиолитик пре интервенције са циљем да се смањи стрес и провоцира

настанак аритмија (107, 108). Код пацијената који имају уграђен пејсмејкер, потребан је опрез с обзиром да на рад пејсмејкера могу да утичу електромагнетни таласи произведени од стране инструмената који се користе у току стоматолошких интервенција (109). Ово се односи на пејсмејкере старије производње, код пејсмејкера новијег датума не постоји ова врста ризика. За време интервенције, потребно је пацијенту проверавати пулс, а у случају појаве аритмије неопходно је прекинути интервенцију и проверити виталне параметре.

1.7. КАРДИОВАСКУЛАРНА ТЕРАПИЈА И ЛОКАЛНА АНЕСТЕЗИЈА

С обзиром да оболели од кардиоваскуларних болести представљају свакодневницу у стоматолошкој пракси, неопходна је одговарајућа процена стања ових пацијената као и прописане терапије коју користе. Кардиоваскуларне болести су стања која се најчешће срећу у стоматологији, а број лекова који се користе у терапији је јако велики. Употреба великог броја лекова код кардиоваскуларних пацијената оправдано изазива забринутост и конфузију у вези са нежељеним дејствима и потенцијалном интеракцијом са лековима који се користе у стоматолошкој пракси укључујући локалне анестетичке растворе. Лекови који се најчешће користе у терапији кардиоваскуларних болести су: бета-блокатори, АСЕ-инхибитори, бета блокатори, блокатори калцијумских канала, вазодилататори, диуретици, антиаритмици итд.

Бета-блокатори (β -блокатори) свој ефекат остварују блокирајући бета-адренергичке рецепторе. Бета-рецептори се деле на β_1 смештене у срчаном мишићу и β_2 који се налазе у глатким мишићима бронха и крвних судова. Везивање катехоламина за β_1 -рецепторе доводи до повећања фреквенце, снаге срчане контракције и вазодилатације коронарне циркулације, док активација β_2 -рецептора доводи до вазодилатације и бронходилатације. Примена бета-блокатора у клиничкој пракси почиње почетком 60-тих година прошлог века након помало изненађујућег открића њиховог антихипертензивног ефекта. Касније је откривена њихова улога у лечењу ангине пекторис, а почетком 80-тих година показан је њихов потенцијал у редукцији морталитета након акутног инфаркта миокарда, примарно смањујући настанак катехоламинима индукованих аритмија (110). С почетка се највише употребљавао неселективни блокатор бета рецепторе пропранолол, да би касније примат преузели селективни блокатори бета-1-рецептора атенолол и метопролол. Последњих година највише се користе неселективни бета блокатори са вазодилаторним својствима карведилол као и селективни β_1 блокатори: бисопролол и

небиволол. Небиволол делује вазодилататорно, али не преко алфа-рецептора као карведилол, већ преко ослобађања азот монооксида у ендотелу крвних судова (110). Бета-блокатори се користе у многим кардиоваскуларним болестима укључујући хипертензију, исхемијску болест срца и срчану инсуфицијенцију (111, 112). Бета-блокатори су поуздани и безбедни лекови у редукцији крвног притиска (113). Имају предност у односу на друге лекове у случајевима придружене коронарне болести, поремећаја ритма, тиреотоксикозе и мигрене (114). Нашли су своје место и у лечењу артеријске хипертензије у трудноћи (115). Хронична примена бета-блокатора може за резултат да има усходну регулацију рецептора, тачније долази до повећања броја рецептора па ћелије постају осетљивије на стимулацију симпатикусом у случају прекида терапије.

Коришћење бета блокатора у терапији кардиоваскуларних обољења је јако важна информација пре планиране интервенције у свакодневној стоматолошкој пракси. Код пацијената који у терапији користе неселективне бета блокаторе у терапији постоји повећан ризик за развој хипертензије након примене локалних анестетичких раствора који садрже вазоконстриктор (28). Такође је веома важно приликом примене локалног анестетичког раствора измерити крвни притисак и пулс пре планиране интервенције као и након убризгавања локалног анестетичког раствора (28). Потребно је имати у виду чињеницу да примена нестероидних инфламаторних лекова дуже од 5 дана може умањити ефекте антихипертензивних лекова, укључујући и лекове из групе бета-блокатора (116)

АСЕ-инхибитори су лекови који инхибишу синтезу ангиотензина II блокирајући ангиотензин-конвертујући ензим (енгл. Angiotensin Converting Enzyme, ACE). Ренин-ангиотензински систем (РАС) као каскада започиње синтезом ренина, протеолитичког ензима пореклом из јукстагломеруларних ћелија бубрега као одговор на низак перфузиони притисак, пад концентрације натријума или повећану активност симпатикуса (117). Ренин потом у циркулацији делује на ангиотензиноген и формира ангиотензин I. Од ангиотензина I, под дејством АСЕ, који се већим делом налази у ендотелу крвних судова плућа, настаје ангиотензин II (117). АСЕ-инхиитори припадају

лековима првог избора за терапију циркулаторних и метаболичких дисфункција, укључујући хипертензију и шећерну болест (118). АСЕ-инхибитори се користе у лечењу есенцијалне артеријске хипертензије различите тежине, као моно-терапија или у комбинацији са другим лековима (119). Показали су се ефикаснијим од других у успоравању прогресије бубрежног оштећења у дијабетичној нефропатији (119, 120). Ефикасни су и у лечењу придружене срчане инсуфицијенције (121, 122). Такође је показано да примена ових лекова успорава процес атеросклерозе коронарних крвних судова (123). Двострука блокада АСЕ инхибиторима и блокаторима ангиотензинских рецептора препоручује се у регулацији вредности артеријског притиска и кориговању протеинурије у придруженој бубрежној болести (125).

АСЕ-инхибитори као и блокатори ангиотензинских рецептора због свог антихипертензивног и вазодилаторног ефекта могу да доведу до озбиљне хипотензије, праћене губитком свести. Неки анестезиолози предлажу прекид њихове употребе пре планиране опште анестезије. Када је у питању локална анестезија нема оправданих разлога за прекид узимања прописане терапије, довољно је редовно контролисати притисак у току стоматолошке интервенције. Најчешћа нуспојава код примене АСЕ-инхибитора је сув непродуктиван кашаљ који настаје као последица нагомилавања брадикинина, медијатора који се метаболише путем ангиотензин-конвертујућег ензима (126, 127). Од нежељених оралних ефеката, ови лекови могу да проузрокују настанак ангиоедема, улцерација и сувоћу уста (128). Сличан механизам, накупљање медијатора запаљенске реакције брадикинина, објашњава настанак ангиоедема и отока, који се врло често приписују развоју оралних инфекција (128). Када су ови нежељени ефекти изражени, алтернативно се користе блокатори ангиотензинских рецептора сличне ефикасности без поменутих нежељених реакција. Потребно је имати у виду чињеницу да примена нестероидних инфламаторних лекова дуже од 5 дана може умањити ефекте антихипертензивних лекова, укључујући и лекове из групе АСЕ-инхиитори (116).

Блокатори калцијумских канала свој ефекат остварују тако што блокирају улазак калцијума у ћелију посредством волтажно зависних калцијумских канала Л-типа (127) Блокатори калцијумских канала своје ефекте остварују везивањем за $\alpha 1$ субјединицу

калцијумских канала Л-типа и на тај начин редукују инфлукс калцијума кроз канал (128). Волтажно зависни калцијумски канали посредују у уласку екстрацелуларно калцијума у ендотелне ћелије крвних судова, кардиомиоците и ћелије спроводног система срца, као одговор на електричну деполаризацију (129). Блокатори калцијумских канала доводе до релаксације крвних судова док у срцу смањују или блокирају генерисање импулса и смањују контрактилност. Веома важан ефекат блокатора калцијумских канала је дилатација коронарних крвних судова (129, 130). Блокатори калцијумских канала су иницијално били уведени у терапију као дилататори коронарне циркулације и лекови који су коришћени у терапији ангине пекторис, да би се њихова примена касније проширила и на повишен крвни притисак и суправентрикуларне аритмије (129).

Када је у питању употреба блокатора калцијумских канала код пацијената који захтевају стоматолошку интервенцију, веома је важан њихов метаболизам у јетри преко СУР3А4 ензима који за последицу може имати продужени и последично токсични ефекат лекова који се метаболишу на исти начин, као што су антибиотици из групе макролида, односно седативи из групе бензодиазепина. У случају повишеног нивоа блокатора калцијумских канала може настати брадикардија и АВ блок у спровођењу. Као последица примене блокатора калцијумских канала може настати оток гингива, а пошто се ово не виђа код примене амлодипина он се саветује као замена (131). Веома је важан и податак да примена нестероидних антиинфламаторних лекова не умањује антихипертензивне ефекте блокатора калцијумских канала као што је то случај са бета блокаторима и АСЕ-инхибитора (132).

Вазодилататори су лекови који се користе у терапији кардиоваскуларних обољења због снижавања крвног притиска, вазодилатације коронарних крвних судова и смањења срчаног рада. У ову групу лекова спадају већ поменути АСЕ-инхибитори, блокатори ангиотензинских рецептора, блокатори калцијумских канала као и блокатори алфа рецептора и нитрати. Алфа блокатори су лекови који блокирају α адренергичке рецепторе, доводе до вазодилатације крвних судова, и на тај начин снижавају повишен

крвни притисак (133). Нитрати изазивају вазодилатацију, поготово у коронарним крвним судовима. Органски нитрати у глатким мишићним ћелијама метаболишу се путем глутатион трансферазе ослобађајући најпре нитритни јон, који се потом метаболише у вазодилататор азот моноксид. Најпознатији су лекови за лечење ангине пекторис и инфаркта миокарда, а поред тога користе се и у терапији хипертензије (134).

Поред већ поменутих ефеката лекова из групе вазодилататора, а који се односе на могућност настанка постуралне хипотензије у току стоматолошких интервенција, блокатори алфа рецептора и органски нитрати немају неке друге особености од важности у стоматологији.

Диуретици су лекови који повећавају излучивање, односно спречавају ресорпцију јона натријума и воде преко бубрега. Диуретици се најчешће примењују у стањима попут акутних и хроничних едема, бубрежне и срчане инсуфицијенције и наравно хипертензије. Према механизму дејства, диуретици се деле на: диуретике Хенлеове петље, тиазидне диуретике, инхибиторе карбоанхидразе, осмотске диуретике и диуретике који штеде калијум.

За већину лекова који се користе у терапији кардиоваскуларних болести није потребно мењати терапију и дозирање. Исто важи и за диуретике, са изузетком веома потентних диуретика Хенлеове петље, које не треба примењивати приликом других стоматолошких интервенција и коришћења седације. Једна од најчешћих интеракција диуретика јесте она са нестероидним антиинфламаторним лековима, због инхибиције циклооксигеназе, а самим тим и физиолошког ефекта простагландина на гломеруларну филтрацију. Употреба ових лекова дуже од пет дана може умањити ефекте диуретика (132).

Антиаритмици су лекови који се користе у терапији неправилног ритма рада срца. Као антиаритмици могу се користити четири групе кардиолошких лекова: блокатори натријумских и калијумских канала, бета блокатори, блокатори калцијумских канала и

срчани гликозиди. Уобичајено појам антиаритмици је резервисан само за блокаторе натријумских и калијумских канала, па стога кажемо да су блокатори натријумских канала антиаритмици у ужем смислу (135).

Коришћење антиаритмика у терапији кардиоваскуларних обољења је јако важна информација пре планиране интервенције у свакодневној стоматолошкој пракси, која захтева континуирану проверу пулса и притиска. Примена норадреналина као и сваког другог лека који има ексцитаторни ефекат треба примењивати са опрезом. Примена еритромицина може да потенцира ефекте антиаритмика амиодарона и да доведе до настанка малигнух поремећаја ритма (вентрикуларна тахикардија). Поред интеракције са макролидима, амиодарон интерагује са још два лека која се често користе у стоматологији: лидокаин и фентанил. С обзиром да амиодарон успорава метаболизам лидокаина, примена лидокаина може бити повезана са испољавањем токсичних ефеката што изискује смањење дозе лидокаина (106). Артикаин представља добру алтернативу лидокаину зато што се брзо метаболише хидролизом (46). Када је у питању примена фентанила код пацијената који су на терапији амиодароном, може доћи до настанка брадикардије, затајивања синуса и хипотензије. Иако се ови ефекти испољавају при примени великих доза фентанила, неопходан је посебан опрез приликом истовремене примене ова два лека.

2. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОД

У проспективној кохортној студији узело је учешћа 70 пацијената (40/30) код којих је била индикована стоматолошка интервенција вађења зуба у горњој вилици (између премолара) уз примену свих принципа локалне терминалне анестезије. Пацијенти су подељени у две групе, прву групу чине кардиоваскуларни пацијенти (40 пацијената-кохорта која узима кардиоваскуларну терапију) а другу групу пацијената чине пацијенти који не користе кардиоваскуларну терапију (30 пацијената – контролна кохорта). Студија је одобрена од Етичког комитета факултета Медицинских наука, Универзитета у Крагујевцу бр. 01-3206, од маја месеца 2012. године. Студије је спроведена на Клиници за стоматологији факултета Медицинских наука у периоду од новембра 2012. године до марта 2015. године. Сви пацијенти који су учествовали у студији су претходно потписали информисани пристанак за учешће у студији.

2.1. МЕТОДА АНАЛОГНОГ МЕРЕЊА ШИРИНЕ И ВИСИНЕ АНЕСТЕЗИРАНЕ ПОВРШИНЕ

Ширина и висина анестетичког поља мерена је аналогном методом, анестетичко поље се у устима обележавало мастиљавом оловком у каудо-кранијалном (к-к), мезијо-дисталном (м-д) смеру - мерено на нивоу фиксиране и релативно-покретне слузокоже. Мерења су обухватила вестибуларну и непчану гингиву али је за папиле постојао параметар ДА/НЕ-постоји аналгезија. Аналогно мерење анестетичког поља вршило се помоћу „pin-prick“ методе и стоматолошког нониуса (Слика 1 и 2).



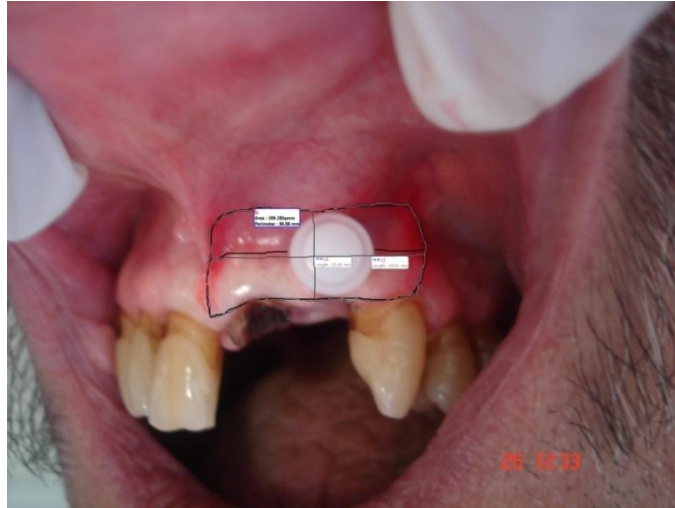
Слика 1. Аналогни начин мерења уз помоћ ортодонтског нониуса



Слика 2. Аналогни начин мерења - црно бела слика

2.2. МЕТОДА ДИГИТАЛНОГ МЕРЕЊА ШИРИНЕ, ВИСИНЕ, ПЕРИМЕТРА И ПОВРШИНЕ АНЕСТЕЗИРАНЕ ПОВРШИНЕ

Ширина, висина, површина и периметар анестетичког поља мерени су дигиталном методом, анестетичко поље се у устима обележавало нетоксичном црвеном мастиљавом оловком у каудо-кранијалном (к-к), мезијо-дисталном (м-д) смеру- мерено на нивоу фиксиране и релативно-покретне мукозе. Мерења су обухватила вестибуларну гингиву али је за папиле нотиран параметар ДА/НЕ-постоји аналгезија. Мерење ширине и висине анестетичког поља вршило се помоћу „pin-prick“ методе помоћу које су уцртане границе анестетичког поља мастиљавом оловком и методом сликања анестезиране површине дигиталним фотоапаратом (SONY DSC-W5 5.1 Megapixel Cyber-shot Camera NIB, Japan) уз примену макрофокуса са истом удаљеношћу и истим условима сликања за сваког пацијента. Мерења су само вршена са вестибуларне стране због немогућности сликања са палатиналне стране. Мерење висине, ширине, површине и периметра анестетичког поља у вестибуларној регији вршено је у 10., 30. и 60. минути. Након добијања слика исте су обрађене у компјутерском програму Motic images plus 2 ML, и имплентацијом круга пречника од 8мм у оквиру анестетичког поља добијена је површина анестетичког поља. (Слика 3, 4 и 5). Такође поред висине и ширине анестезиране површине, описом граница у компјутерском програму тј. подебљавањем истих које су описане мастиљавом оловком добијен је периметар анестетичког поља.



Слика 3. Дигиталног начина мерења- 10. минут од анестезије



Слика 4. Дигиталног начина мерења- 30. минут од анестезије



Слика 5. Дигиталног начина мерења- 60. минут од анестезије

2.3. МЕТОДА МЕРЕЊА АНЕСТЕЗИРАНОСТИ ЗУБНЕ ПУЛПЕ АГОНИСТИЧКИХ ЗУБА ОД МЕСТА ВАЂЕЊА ПОМОЋУ АПАРАТА ЗА МЕРЕЊЕ ВИТАЛИТЕТА ЗУБА (*PULP TEST*)

Трајање анестезије посматрано на нивоу суседних зуба од места вађења зуба мерени су електричним апаратом за мерење виталитета зуба (C-root I/VI, Foshan COXO Medical instruments Co.,China). Трајање саме анестезије на суседне зубе од места вађења вршено је на сваких десет минута након апликације анестетичког раствора до добијања позитивног теста виталитета.

Пре давања анестетичког средства проверен је виталитет суседних зуба. Апликацијом мерног инструмента на испитивани зуб апарат сам подиже снагу струје до тренутка када пацијент осети пецкање, жарење или благ бол у зубу. Испитивани зуби су посушени ваздухом у на њих нанета мала количина флуоридног гела (Fluorogal forte®, Galenika, Beograd) и на њих се пласира сонда апарата за фронталне зубе у инцизалној трећини а премоларе у средњој трећини. Ради избегавања лажно позитивних резултата битно је избећи контакт сонде са гингивом. Када се оствари контакт апарата и зуба апарат се

укључује и аутоматски повећава интензитет струје. Мерни опсег апарата је 1-99, при чему су нормални нивои реаговања секутића 10-30, премолара 25-45, молара 35-70.

2.4. МЕТОДА МЕРЕЊА АНЕСТЕЗИРАНОСТИ МЕКОГ ТКИВА - „PIN-PRICK“ МЕТОДОМ

Анестезија меких ткива мерена *pin-prick* тестом, уз помоћ стерилне игле (Medojest, Chirana T, Slovak Republik) 27G. *Pin-prick* тест примењиван је у пределу апликације анестетичког раствора у пределу припојне и релативно покретне мукозе са вестибуларне стране и непчане стране у пројекцији екстрахованог зуба. *Pin-prick* тест је примењиван за мерење латентног периода (на сваких 30 секунди до постизања тоталне неосетљивости) и мерење дужине деловања анестезије успостављањем контакта врха игле и периоста, тј. кости, одмах после давања анестезије, а затим на сваких десет минута до престанка дејства анестезије тј. до потпуног повратка болне осетљивости на убод врха игле.

Ширина и висина анестетичког поља испитивана је *pin-prick testom* и мерена ортодонтским нониусом у функцији времена и у одређеним временским интервалима у пределу припојне гингиве и релативно покретне слузокоже са вестибуларне и палатиналне стране. Анестезија меких ткива је сматрана успешном када пацијент није осетио бол на месту убода.

2.5. КЛИНИЧКИ ПАРАМЕТРИ ЛОКАЛНЕ АНЕСТЕЗИЈЕ

2.5.1. ТРАЈАЊЕ АНЕСТЕЗИЈЕ ПУЛПЕ СУСЕДНИХ ЗУБА

Трајање анестезије на суседне зубе који се налазе непосредно уз зуб који је индикуван за вађење праћено је апаратом за испитивање виталитета зуба. Мерена су вршена на сваких десет минута од момента давања анестезије. Успешност анестезије подразумева одсуство реакције пацијента на две узастопне стимулације (80 μ A) апаратом за испитивање виталитета зуба.

2.5.2. ЛАТЕНТНИ ПЕРИОД АНЕСТЕЗИЈЕ МЕКИХ ТКИВА

Латентни период анестезије меких ткива представља период од момента апликације анестетичког раствора до појаве потпуне неосетљивости меких ткива на бол, одређиван је *pin-prick* тестом у пределу припојне гингиве и релативно покретне слузокоже са вестибуларне стране и гингиве са палатиналне стране. Након дате анестезије мерен је на сваких 30 секунди до постизања потпуне неосетљивости.

2.5.3. ТРАЈАЊЕ АНЕСТЕЗИЈЕ МЕКИХ ТКИВА

Трајање анестезије меких ткива је период од почетка потпуне неосетљивости припојне гингиве са вестибуларне и палатиналне стране на *pin-prick* тест након давања анестезије до појаве оштрог бола на предходно поменути тест. Трајање анестезије меких ткива праћено је на сваких десет минута од момента давања анестезије.

2.5.4. ШИРИНА И ВИСИНА АНЕСТЕТИЧКОГ ПОЉА

Ширина и висина анестетичког поља одређивани су у 10.,30. и 60. минути са вестибуларне стране и 10.,30. и 40. минути са палатиналне стране након дате анестезије. Мерење је вршено у пројекцији дате анестезије на припојној гингиви и релативно покретној слузокожи *pin-prick testom*. Мерење је вршено ортодонтским нониусом и изражавано у милиметрима.

2.5.5. ПОВРШИНА И ПЕРИМЕТАР АНЕСТЕТИЧКОГ ПОЉА

Површина и периметар анестетичког поља одређивана је у 10. , 30. и 60. минути са вестибуларне стране и рађена је методом сликања и компјутерском обрадом слика, није коришћена са палатиналне стране због неприступачности сликања непчаног свода. Сlike су обрађиване у компјутерском програму Motic images 2 ML, где је имплементацијом круга од 8 милиметара компјутерски прорачуната површина анестетичког поља (изражена у mm²) која је претходно компијутерски обележена по претходно уцртаним границама. Такође је по уцртаним границама, њиховим подебљавањем израчунат периметар (изражен у mm), који је нотиран у милиметрима. Мерење интензитета бола уз помоћ скала за бол VAS/VRS VAS (visual analog scale)- 100 mm визуалне аналогне скале (VAS; 0 – без бола, 100 – најачи замислив бол) (136) и VRS (verbal rating scale), пацијент вербално оцењује од 1-6, при чему је 1- нема бола, 2- бол једва приметан, 3- благ бол, 4- умерен бол, 5- јак бол, 6- неиздржив бол. Пацијенти су у одређеним временским интервалима нотирали интензитет бола.

2.5.6. МЕРЕЊЕ КАРДИОВАСКУЛАРНИХ ПАРАМЕТАРА

Кардиоваскуларна мерења (КВ): систолни, дијастолни, средњи артеријски крвни притисак и срчана фреквенција мерени су помоћу дигиталног мерача крвног притиска (Omron, Model 3, Comfort, Prizma, Крагујевац) (Слика 6) пре давања анестезије, у току давања анестезије, у 5. минути након дате анестезије, у 15., 30. и 60. минути након дате

анестезије. Апарат за мерење крвног притиска и срчане фреквенције се поставља око зглоба надлактице леве руке при чему пацијент руку држи тако да апарат буде у нивоу пројекције срца, а шака стоји испружених прстију.



Слика 6. Дигитални мерач крвног притиска

2.6. ПАРАМЕТРИ КОЈИ СУ ПРАЋЕНИ ПОСЛЕ ЕКСТРАКЦИЈЕ ЗУБА–ПОТРЕБА ЗА УЗИМАЊЕМ АНАЛГЕТИКА У НАРЕДНИХ 7 ДАНА

Праћење параметара постоперативне аналгезије праћено је у наредних седам дана, при чему су пацијенти обучени од стране истраживача да уписују податке о узимању аналгетика у истраживачки картон. Аналгетик избора је био Brufen tabl. 400mg (Brufen[®], Galenika, Beograd). Од параметара аналгезије праћени су:

- **Интензитет постекстракционог бола**– Интензитет постоперативног бола одређиван је помоћу 100 mm визуалне аналогне скале (VAS; 0 – без бола, 100 – најачи замислив бол) и VRS (verbal rating scale), пацијент вербално оцењује од 1-6, при чему је 1- нема бола, 2- бол једва приметан, 3- благ бол, 4- умерен бол, 5- јак бол, 6- неиздржив бол. Интензитет постоперативног бола се пратио у наредних седам дана. Пацијенти су податке о интензитету постоперативног бола уписивали у истраживачки упитник и достављали седмог дана истраживачу.
- **Време до појаве постекстракционог бола**– Време до појаве постекстракционог бола дефинисано је као време појаве постоперативног бола, који се јавио од момента завршетка интервенције па у наредних седам дана. Пацијенти су временски период бола уписивали у посебну табелу у оквиру истраживачког упитника.
- **Потреба за узимањем аналгетика** – У студији је коришћено Brufen tabl. 400mg (Brufen[®], Galenika, Beograd). Испитаницима су дата упутсва да када имају бол одређеног интензитета узму поменути аналгетик и то упишу у истраживачки упитник. При узимању аналгетика испитаници су бележили интензитет бола за време узимања аналгетика уз помоћ скала VAS/VRS и време појаве бола.

2.7. ОПИС ПОСТУПКА ИСТРАЖИВАЊА

Након узимања анамнестичких података (терапије коју пацијент користи, колико дуго и у којој дози) и постављања дијагнозе и индикације за екстракцију зуба у терминалној анестезији и добијања добровољног пристанка за учешће у студији од стране пацијента, први корак у истраживању мерење хемодинамских параметара, срчане фреквенције и артеријског притиска предвиђено је пре давања анестезије код обе групе пацијената. Пацијентима је такође пре интервенције израчунат индекс телесне масе (BMI), према чему су класификовани у 4 групе:

- 1) $BMI < 18$ – потхрањеност
- 2) $18 < BMI < 25$ – нормална телесна маса
- 3) $25 < BMI < 30$ – прекомерна телесна маса
- 4) $BMI > 40$ – патолошка гојазност

Након тога се приступа апликацији анестетичког раствора 4% Артикаин са епинефрином 1:200000 (Ubistesin, 3M ESPE Germany) у пределу зуба који је индикован за екстракцију (1,4 мл вестибуларно и 0.3 мл палатинално) За апликацију анестетичког раствора користила се карпул бризгалица (Pluraject 2, 3M Espe, St. Paul, MN, USA) и иглом од 30 G (Septodont®, Dental Needle, Guyancourt, France). Давање анестезије и цео терапијски поступак вађења зуба спроводио је увек исти стоматолог, који касније није учествовао у статистичкој обради података. Пацијент је након дате анестезије нотирао параметре: бол за време убода иглом и бол за време апликације анестетичког раствора изражен кроз VAS (visual analogue scale)- представља линеарну скалу од 1-100 при чему пацијент хемијском оловком обележава величину бола на скали приликом одређене процедуре и VRS (verbal rating scale), пацијент вербално оцењује од 1-6, при чему је 1- нема бола, 2-бол једва приметан, 3-благ бол, 4-умерен бол, 5-јак бол, 6-неиздржив бол (137). Мерења се посебно нотирају за образну, а посебно за непчану апликацију. Такође се у току давања анестезије мере хемодинамски параметри.

Након дате анестезије пратио се латентни период анестезије- везан за мека ткива, „pin-prick“ методом, изводи се коришћењем стерилне кратке игле 27G (Medoject, Chirana T., Slovak Republik), на сваких тридесет секунди (боцкање гингиве у датом региону) до постизања пуне неосетљивости што се забележавано као резултат у секундама (138). У петом минути након дате анестезије такође се приступало мерењу хемодинамских параметара.

При постизању пуног ефекта анестезије мерен је виталитета два суседна зуба помоћу апарата за мерење виталитета зуба и мерење локалних параметара анестезије, то је рађено у 10. мин. након дате анестезије. У 15. минути након дате анестезије мерени су хемодинамски параметри. Период од 10. до 20. мин. када је следеће мерење, предвиђено је било за вађење зуба (након вађења пацијент је оценио болност интвенције према скалама бола VAS и VRS), а у случају да вађење зуба није реализовано правила се пауза за мерење, те се након мерења приступало даље интервенцији, јер је следеће мерење предвиђено било у 30. мин (када су мерени локални параметри анестезије, хемодинамски параметри и нотирани тест виталитета суседних зуба). У следећим временским интервалима у 40., 50., 60., 70., 80. и 90. минути мерени су виталитет суседних зуба и локални параметри анестезије. У 60. минути су мерени хемодинамски параметри. Мерења која су се вршила у овим поменутиим временским размацама обухватају следећа мерења:

1. Ширина и висина анестетичког поља мерена аналогном методом, која се у устима обележавала мастиљавом оловком у каудо-кранијалном (к-к), мезијо-дисталном (м-д) смеру-мерено на нивоу фиксиране и релативно-покретне слузокоже. Мерења су обухватила вестибуларну и непчану гингиву али за папиле је постојао параметар ДА/НЕ-постоји аналгезија. Мерење ширине анестетичког поља вршило се помоћу „pin-prick“ методе уз помоћ стоматолошког ортодонтског нониуса. (Слика 1) Мерења су се посебно нотирала за вестибуларну посебно за палатиналну мукозу. Мерење ширине и висине анестетичког поља у палатиналној регији мерило се у 10., 30. и 40. минути, а у вестибуларној регији у 10., 30. и 60. минути. Разлог другачијег временског мерења са

палатиналне стране је у томе јер се апликује мања количина анестетика (1,4 ml за вестибуларну регију, а за непчану регију 0,3 ml анестетика).

2. Ширина, висина, површина и периметар анестетичког поља мерено дигиталном методом, која се у устима обележавала мастиљавом оловком у каудо-кранијалном(к-к), мезијо-дисталном(м-д) смеру-мерено на нивоу фиксиране и релативно-покретне мукозе. Мерења су обухватила вестибуларну гингиву али је за папиле је нотиран параметар ДА/НЕ-постоји аналгезија. Мерење ширине и висине анестетичког поља вршило се помоћу „pin-prick“ методе и методом сликања површине дигиталним фотоапаратом резолуција камере 5,1 МР, уз примену макрофокуса са истом удаљеношћу и истим условима сликања за сваког пацијента. Мерења су само вршена са вестибуларне стране због немогућности сликања са палатиналне стране. Мерење анестетичког поља у вестибуларној регији вршило се у 10., 30. и 60. минути. Након добијања слика исте су обрађене у компјутерском програму Motic images plus 2 ML, и имплентацијом круга пречника од 8мм у оквиру анестетичког поља (које је обележено у усној дупљи мастиљавом оловком) добијена је површина анестетичког поља у 10., 30. и 60. минути. Такође поред висине и ширине анестезиране површине, описом кружнице око описаних граница анестетичког поља добијен је периметар анестетичког поља. (Слика 3, 4 и 5)

3. Дужина трајања анестезије - „pin-prick“ методом - У временском интервалу од 10. - 90. минута на сваких десет минута је провераван моменат престанка дејства анестезије са вестибуларне и палатиналне стране- исказано у минутима.

4. Мерење виталитета суседних зуба - апаратом за испитивање виталитета зуба (C-root I/VI, Foshan COXO Medical instruments Co.,China) од 10. минута на сваких десет минута до повраћаја виталитета испитиваних зуба.(мерни опсег апарта 1-99)

5. Мерење интензитета бола после вађења зуба уз помоћ скала бола (VAS/VRS)

6. Мерење хемодинамских параметара, срчане фреквенције и артеријског притиска мерено је пре давања анестезије, у току давања анестезије, у 5, 15, 30 и 60 минути од дате анестезије.

7. Мерење степена пост екстакционог бола: Пацијенти су наредних седам дана нотирали временски интервал појаве бола, интензитет бола уз помоћ скала бола (VAS/VRS) и потребу за узимањем аналгетика (139).

2.8. ВРСТА СТУДИЈЕ

Проспективна кохортна студија. Прва група пацијената је на хроничној кардиоваскуларној терапији (група Ц према АТЦ класификацији), другу групу пацијената чине пацијенти који не користе кардиоваскуларну терапију. Код обе групе пацијената је индикована екстракција зуба у локалној терминалној анестезији. Узорак су чинили сви пацијенти који су се јавили на преглед на Клинику за стоматологију Факултета Медицинских наука у Крагујевцу, и код којих је индикована екстакција зуба у локалној терминалној анестезији и који су дали писану сагласност за учешће у студији. Пацијенти су били праћени 90 минута након екстракције зуба, уз достављање упитника о потреби за узимањем аналгетика седмог дана од вађења зуба.

2.9. ПОПУЛАЦИЈА

Прву групу пацијената чине кардиоваскуларни пацијенти (40 пацијената-кохорта која узима кардиоваскуларну терапију) а другу групу пацијената чине пацијенти који не користе кардиоваскуларну терапију (30 пацијената – контролна кохорта). Код обе групе испитаника индиковано вађење зуба у локалној терминалној анестезији у регији између премолара горње вилице. Пацијенти су били старости између 20-65 година, телесне масе 45-105 kg.

Фактори искључења:

1. алергија на артикаин или на неку његову компоненту
2. пацијенти који узимају било који вид хроничне терапије, осим кардиоваскуларне терапије
3. хронична обољења: шећерна болест, астма, хронична опстуктивна болест плућа, хипертиреоза и др...
4. малигна обољења
5. инфекција меког ткива у пределу апликације анестетика
6. системске инфекције усне дупље(stomatitis herpetica, stomatitis aphthosa)
7. акутне егзарцербације хроничне инфекције у пределу врха корена зуба
8. дентоалвеоларни абсцес
9. абсцес површних и дубоких простора главе и врата
10. пацијенти који су користили аналгетике у прошлих седам дана
11. пацијенти који су имали стоматолошку интервенцију уз примену локалне анестезије у прошлих 48 сати
12. пацијенти који имају уграђен „pacemaker“
13. труднице

Фактори укључења:

1. пацијенти који имају дијагностиковано кардиваскуларно обољење/а и који користе кардиваскуларну терапију преписану од стране лекара, група Ц према АТЦ класификацији
2. пацијенти који не користе никакав вид хроничне терапије, а да при томе немају дијагностиковано неко обољење од стране лекара
3. пародонтална обољења зуба, без акутне симптоматологије
4. хроничне периапикалне лезије, отпорне на лечење, без акутне симптоматологије
5. заостали коренови који се ендодонтским лечењем не могу збринути

2.10. УЗОРКОВАЊЕ

У студији су укључени сви пацијенти („згодни узорак“) који су се јављали на Клинику за стоматологију Факултета Медицинских наука у Крагујевцу у периоду од 01. новембра 2012. године до 31. марта 2015. године и код којих је била индикована екстракција зуба у горњој вилице између премолара уз примену свих принципа локалне терминалне анестезије. Пре учешћа у студији испитаници који су учествовали у њој су потписали информисани пристанак за учешће у студији. У датим околностима није било могуће извршити рандомизацију.

2.11. ВАРИЈАБЛЕ

Независне варијабле су биле:

- 1) демографске карактеристике пацијента (пол, старост, телесна тежина)
- 2) 4% артикаин са епинефрином у концентрацији 1:200000 (Ubistesin, 3M ESPE)
Апликује се 1.4 ml вестибуларно у времену од 30s и 0.3 ml орално у трајању од 15s.
- 3) кардиоваскуларна терапија (назив лека, колико дуго се користи, доза)

Зависне варијабле су биле:

1) латентни период анестезије- интервал од момента давања анестезије до постизања потпуне анестезије мерен „pin-prick“ методом- стерилном кратком иглом 27G (Medoject, Chirana T., Slovak Republik), на сваких тридесет секунди боцкањем гингиве у датом региону где се вади зуб до постизања потпуне неосетљивости што се забележава као резултат у секундама.

2) трајање анестезије- интервал од момента потпуне неосетљивости одређеног региона до потпуног проласка анестезије. Мери се „pin-prick“ методом која се изводи у размацама дефинисаним за ширину анестетичког поља и забележава почетак болне осетљивости тј. потпуног престанка анестезије. Такође се бимануелном палпацијом констатује дужина трајања утрнулости усне. Све се забележава у минутима.

3) ширина анестетичког поља се након потпуне аналгезије одређеног региона обележава мастиљавом оловком у (к-к) и (м-д) смеру у временским интервалима 10, 30, 40 и 60 минути прати промена исте. Мерење ширине анестетичког поља вршило се помоћу „pin-prick“ методе и стоматолошког нониуса за неприступачна места (непчана и језична мукоза) и сликањем тј. компјутерском обрадом слика за сва остала мерења. Резултати мерења исказивани су у милиметрима.

4) присуство бола у току давања анестезије- изражени кроз VAS (visual analogue scale)- представља линеарну скалу од 1-100 при чему пацијент хемијском оловком обележава величину бола на скали приликом одређене процедуре и VRS (verbal rating scale), пацијент вербално оцењује од 1-6, при чему је 1-нема бола, 2-бол једва приметан, 3-благ бол, 4-умерен бол, 5-јак бол, 6-неиздржив бол. (11) Мерења се посебно нотирају за образну, а посебно за непчану апликацију.

5) присуство бола у току вађења зуба-што је пацијент нотирао непосредно после вађења зуба преко VAS и VRS.

6) присуство бола после вађења зуба-исказано кроз VAS и VRS али у функцији времена (15-90 минута)

7) мерење виталитета суседних зуба, по један агониста испред и иза –Мерење се вршило тестом виталитета у временским интервалима од 10-90 минута. Израчуната мерења могу бити у опсегу од 1-99.

8) потреба за узимањем аналгетика после вађења зуба- што је дефинисано упитником за узимањем аналгетика где је тачно уписано кад ја узет аналгетик.

Збуњујуће варијабле су биле:

1) помоћна лековита средства, хомеопатски лекови, антибиотици (назив лека, колико дуго, доза)

2.12. СНАГА СТУДИЈЕ И ВЕЛИЧИНА УЗОРКА

Величина групе је одређена на основу следећих почетних параметара: снаге судије од 80%, вероватноће грешке првог типа (α) од 0.05 за двосмерно тестирање нулте хипотезе и разлике у вредностима посматраних варијабли од 0.665s (138). Величина група израчуната је на основу програма G Power*. Пацијенти су били дистрибуирани међу групама у односу 1:1. Минимална потребна величина узорка по групи је била 37 испитаника.

2.13. СТАТИСТИЧКА ОБРАДА ПОДАТАКА

У статистичкој обради података, континуалне варијабле су презентоване као средња вредност \pm стандардна девијација (SD) у тексту и табелама, а категоријске као пропорција испитаника са одређеним исходом. За поређење средњих вредности континуалних варијабли коришћен је Студентов t-тест за независне узорке или Ман Витнијев тест у зависности да ли је расподела нормална или не што је проверено Колмогоров-Смирновљевим тестом. χ^2 тест је био коришћен за упоређивање фреквенција (учесталости) категоријских варијабли. За варијабле које се мере три и више пута код исте групе испитаника примењена је група тестова АНОВА. Статистички значајним сматрани су сви резултати где је вероватноћа нулте хипотезе мања од 5% ($p < 0.05$). Добијени резултати истраживања су приказани табеларно и графички. Сви статистички прорачуни су урађени помоћу комерцијалног, стандардног програмског пакета SPSS 18.0.

3. ЦИЉЕВИ СТУДИЈЕ

Сагледавајући претходно наведене особине локалног анестетика артикаина и чињеницу да у стручној литератури још увек нема довољно података о његовој примени у стоматолошким интервенцијама код кардиоваскуларних пацијената на хроничној терапији, спроведено је истраживање на основу којег је процењена могућност употребе артикаина код оболелих од кардиоваскуларних болести.

Сходно претходно изнетим чињеницама постављен је основни циљ овог истраживања:

- Утврдити постојање утицаја хроничне кардиоваскуларне терапије на ефикасност локалног анестетика

У складу са основним циљем овог истраживања постављени су следећи експериментални задаци:

- Испитати утицај кардиоваскуларне терапије на време наступања анестезије након апликације локалног анестетика
- Испитати утицај кардиоваскуларне терапије на време трајања анестезије након апликације локалног анестетика
- Испитати утицај кардиоваскуларне терапије на ширину и висину поља анестезије након апликације локалног анестетика
- Испитати утицај кардиоваскуларне терапије на периметар и површину поља анестезије након апликације локалног анестетика
- Испитати утицај кардиоваскуларне терапије на динамику промене локалних параметара анестезије након апликације локалног анестетика
- Испитати утицај кардиоваскуларне терапије на анестезираност папила и витилитет суседних зуба након апликације локалног анестетика

-
- Испитати утицај кардиоваскуларне терапије на степен интензитета бола након апликације локалног анестетика
 - Испитати утицај кардиоваскуларне терапије на вредности артеријског притиска и срчане фреквенце након апликације локалног анестетика

4. РЕЗУЛТАТИ

4.1. ДЕСКРИПТИВНЕ И КЛИНИЧКЕ КАРАКТЕРИСТИКЕ СТУДИЈСКЕ ПОПУЛАЦИЈЕ

У студију је било укључено укупно 70 испитаника код којих је индикована стоматолошка интервенција вађења зуба у горњој вилици (између премолара) уз примену свих принципа локалне терминалне анестезије. Од укупног броја испитаника њих 40 (n=40) било је на хроничној терапији кардиоваскуларним лековима (експериментална група) док је контролну групу чинило 30 испитаника (n=30).

4.1.1. ДЕСКРИПТИВНЕ КАРАКТЕРИСТИКЕ ИСПИТАНИКА

У испитиваној групи која је користила кардиоваскуларне лекове било је 19 (47,5%) мушкараца и 21 (52,5%) особа женског пола, док је контролну групу испитаника чинило 23 (76,7%) мушкараца и 7 (23,3%) жена. Дистрибуција по полу показала је да постоји статистички значајна разлика између процентуалне заступљености мушкараца и жена у експерименталној и контролној групи испитаника, експериментална група имала је више жена у поређењу са контролном групом ($P=0,027$; χ^2 тест).

У експерименталној групи просечна животна доб испитаника износила је $56,38 \pm 8,22$ година, а у контролној групи $37,73 \pm 11,23$ година. Просечан број година се значајно разликовао између експерименталних група: који су били на редовној медикаментозној терапији кардиоваскуларних болести били су старији у поређењу са контролном групом ($P<0,001$; *Mann-Whitney U test*).

Компаративна анализа испитаника тј. анализа телесне висине, телесне масе као и индекса телесне масе није показала статистички значајну разлику између испитаника

који су били на хроничној терапији кардиоваскуларним лековима и контролне групе. Основне дескриптивне и клиничке карактеристике испитиваног узорка приказане су у Табели 1.

	Кардиоваскуларна терапија		P
	да	не	
Број пацијената (%)	40 (57,1)	30 (42,9)	
Пол			
Мушкарци (%)	19 (47,5)	23 (76,7)	P=0,027*
Жене (%)	21 (52,5)	7 (23,3)	
Године старости (X ± SD)	56,38 ± 8,22	37,73 ± 11,23	P<0,001**
Телесна висина (cm) (X ± SD)	170,30 ± 10,67	174,48 ± 8,92	P=0,095**
Телесна тежина (kg) (X ± SD)	77,78 ± 14,05	77,58 ± 15,0	P=0,812**
ВМИ (kg/m ²) (X ± SD):	27,14 ± 3,54	25,43 ± 4,43	P=0,120**
< 18,4 (%)	/	1 (3,3)	P=0,563*
18,5-24,9 (%)	14 (35,0)	12 (40,0)	
25,0-29,9 (%)	16 (40,0)	12 (40,0)	
> 30,0 (%)	10 (15,0)	5 (16,7)	

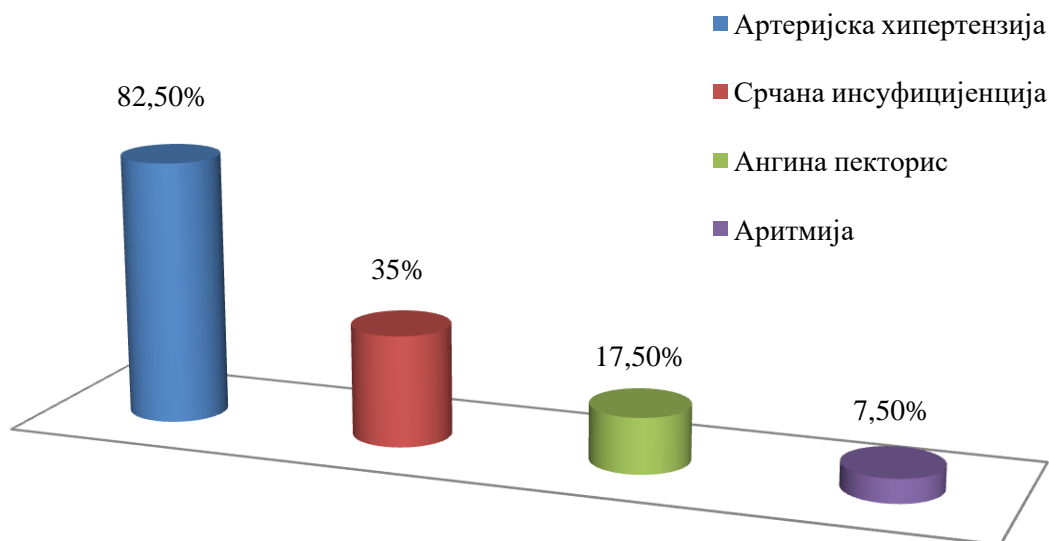
* χ^2 тест са *Pearson*-ов коефицијент са *Jeits*-овом корекцијом

** *Shapiro-Wilk: Mann-Whitney U test*

Табела 1. Основне дескриптивне карактеристике испитиваног узорка. Вредности у табели изражене су у апсолутним вредностима и процентима (број пацијената, пол, класификација индекса телесне масе), као и средњим вредностима ± стандардна девијација (X ± SD) за следећа обележја: године старости, телесна висина, телесна тежина и индекс телесне масе, ВМИ (енгл. *Body mass index, BMI*).

4.1.2. КЛИНИЧКЕ КАРАКТЕРИСТИКЕ ИСПИТАНИКА ЕКСПЕРИМЕНТАЛНЕ ГРУПЕ

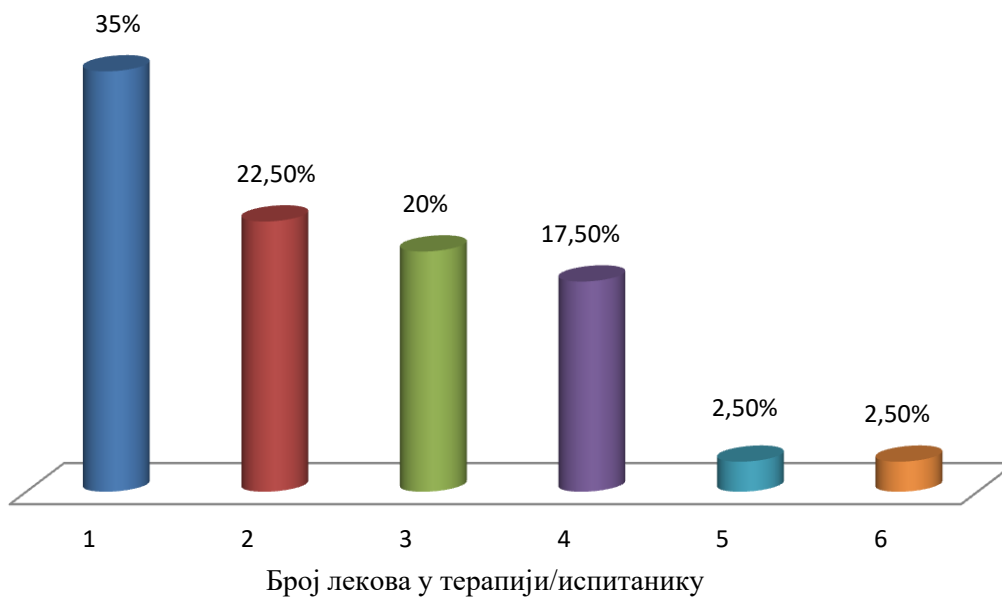
У експерименталној групи која је користила лекове за терапију кардиоваскуларних болести било је 40 испитаника од којих су неки испитаници лечени од две и више болести. Највећи број лечен је од повишеног крвног притиска, њих 33 (82,5%), затим срчане инсуфицијенције 14 (35%), ангине пекторис 7 (17,5%) и поремећаја срчаног ритма 3 (7,5%) испитаника. Основне клиничке карактеристике испитиване популације приказане су на Графикону 1.



Графикон 1. Основне клиничке карактеристике испитиваног узорка. Вредности на графикону изражене су у процентима.

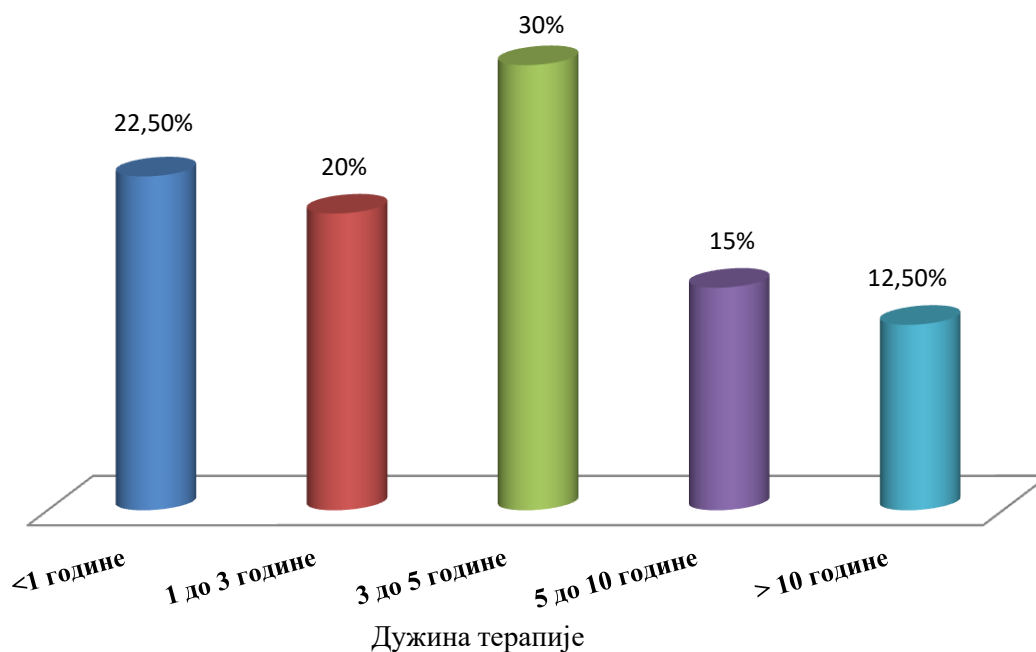
4.1.3. ЗАСТУПЉЕНОСТ ЛЕКОВА У ТЕРАПИЈИ ИСПИТАНИКА У ЕКСПЕРИМЕНТАЛНОЈ ГРУПИ

Сви испитиваници са дијагнозом кардиоваскуларних болести код којих је индикована екстракција зуба у локалној терминалној анестезији користили су медикаментозну терапију. Највећи број испитаника, њих 14 (35%), користио је само један лек у терапији, а по један испитаник је користио пет односно шест лекова у терапији. У просеку испитиваници су користили $2,38 \pm 1,34$ лекова. Број лекова који су испитиваници користили као и процентуална заступљеност у експерименталној групи испитаника приказани су на Графикону 2.



Графикон 2. Број лекова коришћених у испитиваном узорку. Вредности у табели изражене су у апсолутним вредностима процентима.

На основу дужине примене кардиоваскуларне терапије испитаници су подељени у пет група, у просеку испитаници су били на терапији у трајању између 3 и 5 година, а резултати су приказани процентуално на Графикону 3.



Графикон 3. Дужина примене терапије. Вредности у табели изражене су у процентима.

Највећи број испитаника на терапији кардиоваскуларних болести код којих је индикована екстракција зуба у локалној терминалној анестезији користио је лекове из групе бета блокатора 27 (67,5%) као и лекове из групе блокатора ангиотензин конвертујућег ензима – АСЕ (енгл. *Angiotensin-converting enzyme, ACE*) инхибитора њих 24 (60%). Лекови коришћени у терапији кардиоваскуларних болести испитаника експерименталне групе приказани су у апсолутном броју и процентуално су приказани у Табели 2.

Лекови у терапији (%)	
Бета блокатори	27 (67,5)
Бисопролол (2,5-5 mg)	13 (32,5)
Метопролол (25-100 mg)	8 (20)
Карведилол (12,5-25 mg)	4 (10)
Пропранолол хлорид (10 mg)	2 (5)
АСЕ инхибитори	24 (60)
Рамиприл (2,5-20 mg)	10 (25)
Еналаприл малеат (5-40 mg)	5 (12,5)
Фосиноприл (10-40 mg)	4 (10)
Фосиноприл, хидрохлортиазид (20 + 12.5 mg)	3 (7,5)
Еналаприл, хидрохлортиазид (20 + 25 mg)	2 (5)
Блокатори калцијумских канала	15 (37,5)
Амлодипин (5-10 mg)	11 (27,5)
Нифедипин (5-20 mg)	2 (5)
Лерканидипин (20 mg)	1 (2,5)
Фелодипин (5 mg)	1 (2,5)
Вазодилататори	5 (12,5)
Изосорбид 5 мононитрат (40 mg)	2 (5)
Изосорбид динитрат (40 mg)	1 (2,5)
Дихидроерготоксин (4,5 mg)	1 (2,5)
Пентаеритрил тетранитрат (80 mg)	1 (2,5)
Диуретици	4 (10)
Буметанид (1 mg)	3 (7,5)
Спиринолактон (50 mg)	1 (2,5)
Блокатори рецептора за ангиотензин	4 (10)
Лосартан (100 mg)	2 (5)
Лосартан, хидрохлортиазид (100 mg)	2 (5)
Антиаритмици	3 (7,5)
Пропафен хлорид (300 mg)	2 (5)
Амиодарон (200 mg)	1 (2,5)
Статини	2 (5)
Правастатин (20 mg)	1 (2,5)
Симвастатин (10 mg)	1 (2,5)
Алфа блокатори	1 (2,5)
Доксазосин (8 mg)	1 (2,5)

Табела 2. Лекови и дневне дозе у терапији испитаника експерименталне групе. Вредности у табели изражене су у апсолутним вредностима (број пацијената) и процентима.

4.2. ИНДИКАЦИЈА И ТРАЈАЊЕ ИНТЕРВЕНЦИЈЕ

Особе на хроничној кардиоваскуларној терапији и здраве особе код којих је индикована стоматолошка интервенција вађења зуба у горњој вилици (између премолара) уз примену свих принципа локалне терминалне анестезије подвргнуте су интервенцији.

Интервенција је подразумевала вађење секутића и премолара према јасно дефинисаним критеријумима и индикацијама. Код већине испитаника који су били на хроничној терапији кардиоваскуларних болести интервенција је подразумевала вађење секутића, за разлику од контролне групе испитаника где је интервенција чешће подразумевала екстракцију премолара ($P=0,025$; χ^2 тест, *Pearson*-ов коефицијент са *Jeits*-овом корекцијом).

Резултати ове студије су такође показали да је најчешћи разлог за вађење зуба у обе групе испитаника гангрена корена зуба (лат. *Radix gangrenosa*), затим парадонтопатија (лат. *Parodontopathio*) док је најређи разлог била хронични парадонтитис (лат. *Parodontitis apicalis chronic exacerbata*), али није показана статистички значајна разлика у учесталости јављања између групе која је примала хроничну кардиоваскуларну терапију и контролне групе.

На основу дужине трајања интервенције испитаници су сврстани у неколико група. Када је у питању дужина трајања интервенције, она је у највећем броју случајева трајала краће од 5 минута, 82,5% испитаника у групи испитаника на хроничној кардиоваскуларној терапији и 80% у контролној групи, и није показивала статистички значајну разлику између група испитаника. После примена локалне терминалне анестезије и екстракције зуба нису забележени локални нежељени ефекти и компликације, а резултати су приказани у Табели 3.

	Кардиоваскуларна терапија		P
	да	не	
Зуб			
Секутић (%)	24 (60)	9 (27,3)	P=0,025*
Премолар (%)	16 (40)	21 (56,8)	
Дијагноза			
<i>Radix gangrenosa</i> (%)	22 (55)	21 (70)	P=0,114*
<i>Periodontitis</i> (%)	14 (35)	4 (13,3)	
<i>Parodontitis apicalis chronic exacerbata</i> (%)	4 (10)	5 (16,7)	
Трајање интервенције (%):			
<5 минута	33 (82,5)	24 (80)	P=0,509*
5-10 минута	7 (17,5)	5 (16,7)	
10-15 минута	/	1 (3,3)	

* χ^2 тест, *Pearson*-ов коефицијент са *Jeits*-овом корекцијом

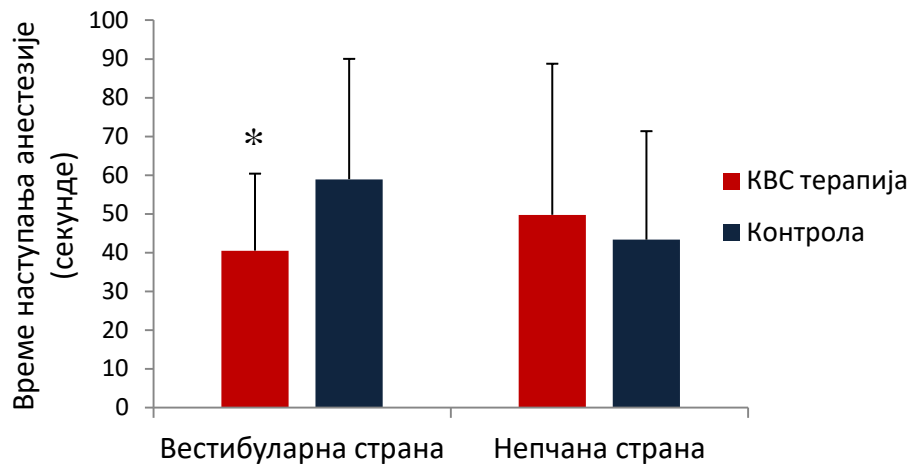
Табела 3. Дијагноза и трајање интервенције. Вредности у табели изражене су у апсолутним вредностима (број пацијената) и процентима.

4.3. УТИЦАЈ ПРИМЕНЕ ХРОНИЧНЕ КАРДИОВАСКУЛАРНЕ ТЕРАПИЈЕ НА ПАРАМЕТРЕ ЛОКАЛНЕ АНЕСТЕЗИЈЕ

У складу са главним циљем овог истраживања, испитати утицај хроничне кардиоваскуларне терапије на ефикасност локалног анестетика, испитани су следећи параметри: време наступања (латентни период) аналгезије, локалне параметре анестетичког поља и дужину деловања анестезије. Мерење локалних параметара анестетичког поља вршено је аналогним и дигиталним мерењем. Мерење је посебно нотирано за вестибуларну, а посебно за непчану (палатиналну) апликацију када је у питању аналогно мерење, док је дигитално мерење урађено само за вестибуларну страну. Локални параметри анестетичког поља у палатиналној регији мерени су у 10, 30 и 40 минута, а у вестибуларној регији у 10, 30 и 60 минути.

4.3.1. УТИЦАЈ ХРОНИЧНЕ КАРДИОВАСКУЛАРНЕ ТЕРАПИЈЕ НА ВРЕМЕ НАСТУПАЊА АНЕСТЕЗИЈЕ

Након дате анестезије, латентни период анестезије мерен је „*pin-prick*“ методом на сваких 30 секунди до постизања пуне неосетљивости што је забележено као резултат у секундама. Резултати нашег испитивања су показали да хронична кардиоваскуларна терапија скраћује период настанка анестезије у вестибуларној регији у поређењу са контролном групом испитаника ($40,50 \pm 19,87$ vs $58,93 \pm 31,087$; $P=0,004$). Разлика између испитиваних група није постојала када је у питању непчана регија, што је приказано на Графикону 4.



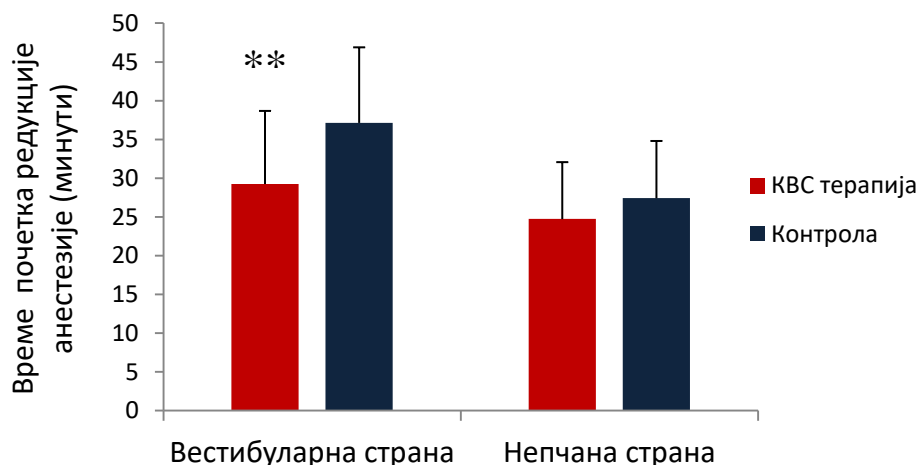
Графикон 4. Време почетка анестезије изражено у секундама. Вредности на графикону изражене су као средња вредностима \pm стандардна девијација ($X \pm SD$); за $*P < 0,05$ (*Shapiro-Wilk: Mann-Whitney U test*)

Са обзиром на показану разлику у времену почетка дејства анестезије, испитивали смо утицај разлога за екстракцију зуба (дијагнозе) и дужине трајања интервенције на време наступања анестезије. Време потребно за постизање анестезије вестибуларне регије било је статистички значајно дуже код испитаника са дијагнозом *Radix gangrenosa* у поређењу са испитаницима код којих је разлог за вађење зуба била дијагноза *Periodontitis* ($45,79 \pm 23,17$ vs $32,73 \pm 9,05$; $P=0,026$, *Mann-Whitney U test*). Дужина трајања интервенције није имала статистички значајан утицај на време почетка дејства анестезије.

Додатно је показано да број кардиоваскуларних лекова као и дужина примене кардиоваскуларне терапије нису имали утицај на почетак дејства анестетика у вестибуларној и непчаној регији.

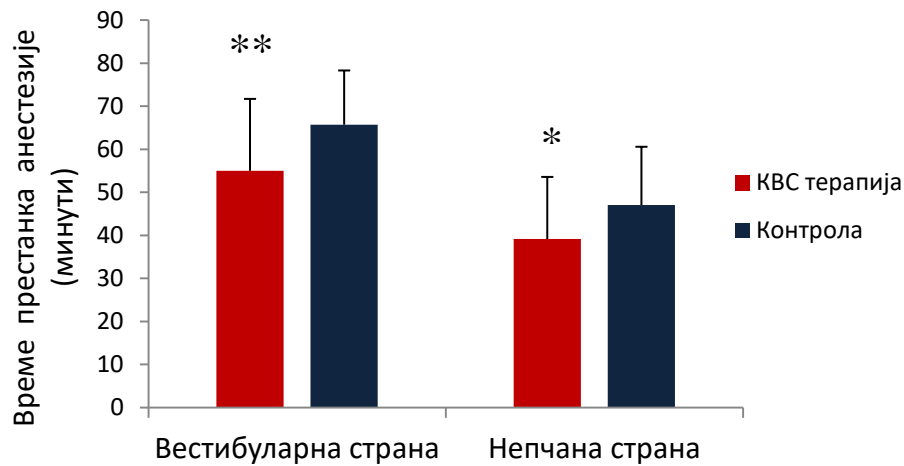
4.3.2. УТИЦАЈ ХРОНИЧНЕ КАРДИОВАСКУЛАРНЕ ТЕРАПИЈЕ НА ВРЕМЕ ТРАЈАЊА АНЕСТЕЗИЈЕ

Када је у питању дужина деловања анестезије мерена су два параметра, почетак смањења анестезиране површине као и укупна дужина трајања анестезије, ове вредности изражене су у минутима. Резултати нашег испитивања су показали да хронична кардиоваскуларна терапија убрзава редукцију анестезиране површине само у вестибуларној регији ($29,25 \pm 9,44$ vs $37,14 \pm 9,76$; $P=0,0001$), када је у питању непчана страна постојала је разлика у истом правцу у поређењу са контролном групом али није постигнута статистичка значајност (Графикон 5).



Графикон 5. Време почетка редукције анестезије изражено у минутима. Вредности на графикону изражене су као средња вредностима \pm стандардна девијација ($X \pm SD$); за ** $P < 0,01$ (Shapiro-Wilk: Mann-Whitney U test)

Додатно је испитиван утицај примене кардиоваскуларне терапије на дужину трајања анестезије. Показано је да хронична кардиоваскуларна терапија статистички значајно скраћује трајање анестезије у поређењу са контролном групом како у вестибуларној ($55,00 \pm 16,07$ vs $65,71 \pm 12,6$; $P=0,007$), тако и у непчаној регији ($39,14 \pm 14,43$ vs $47,04 \pm 13,54$; $P=0,033$), а резултати су приказани на Графикону 6.



Графикон 6. Време престанка анестезије изражено у минутима. Вредности на графикону изражене су као средња вредностима \pm стандардна девијација ($X \pm SD$); за $*P < 0,05$ и $**P < 0,01$ (*Shapiro-Wilk: Mann-Whitney U test*)

Како примена кардиоваскуларне терапија скраћује период анестезије додатно смо испитали утицај броја кардиоваскуларних лекова као и дужина примене терапије. Резултати су показали да су пацијенти који су или на монотерапији имали значајно краће трајање анестезије палатиналне регије у поређењу са пацијентима који су користили 2 лека у терапији ($31,81 \pm 13,28$ vs $48,57 \pm 13,45$; $P=0,026$, ANOVA, *Post-Hoc Bonferroni* тест). Такође је показано да су пацијенти који су користили кардиоваскуларну терапију између 3 и 5 година имали краће трајање анестезије вестибуларне регије у поређењу са пацијентима који су били на терапији краће од годину дана ($66,25 \pm 14,08$ vs $45,02 \pm 10,13$; $P=0,018$, ANOVA, *Post-Hoc Bonferroni* тест).

Када је у питању дужина трајања интервенције, показано је да су пацијенти код којих је интервенција трајала краће од 5 минута имали краће трајање анестезије у поређењу са са пацијентима код којих је интервенција трајала између 5 и 10 минута ($36,79 \pm 13,07$ vs $53,33 \pm 12,11$; $P=0,006$, *Mann-Whitney U* тест). Додатно је показано да дијагноза није имала утицај на почетак дејства анестетика у вестибуларној и непчаној регији.

4.3.3. УТИЦАЈ ХРОНИЧНЕ КАРДИОВАСКУЛАРНЕ ТЕРАПИЈЕ НА ШИРИНУ И ВИСИНУ ПОЉА АНЕСТЕЗИЈЕ

Локални параметри анестезије испитивани су коришћењем аналогних и дигиталних метода мерења. Аналогно мерење подразумевало је одређивање висине и ширине анестезираног поља у вестибуларној и непчаној регији у одређеним временским интервалима. Када је у питању дигитално мерење њиме је поред висине и ширине анестезираног поља, дигиталним прорачуном одређен је периметар (обим) као и површина анестезираног поља вестибуларне регије. Мерење је посебно нотирано за вестибуларну а посебно за непчану апликацију анестетика. Локални параметри анестезираног поља у вестибуларној регији мерени су у 10, 30 и 60-ом минути, а у палатиналној регији у 10, 30 и 40-ом минути.

4.3.3.1. РЕЗУЛТАТИ АНАЛОГНОГ МЕРЕЊА

Резултати аналогног мерења показали су да хронична кардиоваскуларна терапија значајно смањује висину анестезираног поља у вестибуларној регији мерену у 10-ом минути (9.10 ± 2.10 vs 9.93 ± 1.81 ; $P = 0.039$) и 30-ом минути (7.53 ± 3.38 vs 9.29 ± 1.84 ; $P = 0.047$), док су вредности висине анестезираног поља у 60-ом минути такође биле мање али нису достигле статистички значајну разлику (Табела 4).

	Кардиоваскуларна терапија		P
	да	не	
Вестибуларна регија			
Ширина у 10. минуту (mm)	29,03 ± 7,43	26,29 ± 7,53	<i>P=0,141*</i>
Ширина у 30. минуту (mm)	18,65 ± 8,72	20,43 ± 7,13	<i>P=0,755*</i>
Ширина у 60. минуту (mm)	4,95 ± 7,42	7,46 ± 7,65	<i>P=0,133*</i>
Висина у 10. минуту (mm)	9,10 ± 2,10	9,93 ± 1,81	<i>P=0,039*</i>
Висина у 30. минуту (mm)	7,53 ± 3,38	9,29 ± 1,84	<i>P=0,047*</i>
Висина у 60. минуту (mm)	2,95 ± 4,14	5,07 ± 4,59	<i>P=0,058*</i>
Палатинална регија			
Ширина у 10. минуту (mm)	16,33 ± 7,97	16,41 ± 7,65	<i>P=0,631*</i>
Ширина у 30. минуту (mm)	6,97 ± 7,08	10,37 ± 10,09	<i>P=0,337*</i>
Ширина у 40. минуту (mm)	3,17 ± 5,39	5,93 ± 8,23	<i>P=0,170*</i>
Висина у 10. минуту (mm)	10,61 ± 3,83	11,85 ± 3,44	<i>P=0,135*</i>
Висина у 30. минуту (mm)	4,83 ± 5,06	7,19 ± 4,90	<i>P=0,073*</i>
Висина у 40. минуту (mm)	2,42 ± 3,48	4,19 ± 4,65	<i>P=0,139*</i>

Shapiro-Wilk: * Mann-Whitney U тест

Табела 4. Ширина и висина анестезираног поља мерена аналогно. Вредности у табели изражене су као средња вредност ± стандардна девијација ($X \pm SD$).

Додатно је показано да хронична кардиоваскуларна терапија није имала утицаја на ширину анестезираног поља у вестибуларној регији, као и на параметре мерене (висина и ширина поља локалне анестезије) у палатиналној регији у свим дефинисаним интервалима (Табела 4).

Са обзиром на показану разлику у параметрима локалне анестезије, испитивали смо утицај броја кардиоваскуларних лекова као и дужина примене терапије на параметре локалне анестезије. Резултати су показали да су испитаници који су били на монотерапији имали значајно краћу ширину поља анестезије у 10-ом и 30-ом минуту, као и краћу висину у 30-ом минуту вестибуларне регије у поређењу са испитаницима који су користили више лекова у терапији (ширина 10. минут, $P = 0.037$; ширина 30. минут, $P = 0.017$; висина 10. минут, $P = 0.015$; ANOVA, *Post-Hoc Bonferroni* тест). Додатно је показано да су пацијенти који су били на кардиоваскуларној терапији краће од годину дана имали краћу ширину у 60-ом минуту, као и краћу висину у 30-ом и 60-ом

минуту вестибуларне регије у поређењу са пацијентима који су кардиоваскуларну терапију користили између 3 и 5 година (ширина 60. минут, $P = 0.012$; висина 30. минут, $P = 0.042$; висина 60. минут, $P = 0.003$; ANOVA, *Post-Hoc Bonferroni* тест).

Када је у питању дужина трајања интервенције, показано је да су пацијенти код којих је интервенција трајала краће од 5 минута имали мању измерену висину у 10-ом минуту вестибуларне регије у поређењу са пацијентима код којих је интервенција трајала између 5 и 10 минута ($8,90 \pm 2,01$ vs $11,17 \pm 1,61$; $P=0,014$, *Mann-Whitney U* тест). Додатно је показано да дијагноза у групи испитаника на кардиоваскуларној терапији није имала утицај на локалне параметре анестезије у вестибуларној и непчаној регији.

4.3.3.2. РЕЗУЛТАТИ ДИГИТАЛНОГ МЕРЕЊА

Резултати дигиталног мерења добијени су коришћењем дигиталних записа и компјутерском обрадом истих. За разлику од параметара добијених аналогним мерењем (ширина и висина), резултати мерења добијени дигиталним мерењем и компјутерском обрадом омогућили су израчунавање обима и површине поља анестезије. Резултати су приказани као ширина, висина, обим (периметар) и површина поља анестезије само за вестибуларну регију, због неприступачности, непчана регија није фотографисана. Локални параметри анестезираног поља у вестибуларној регији мерени су дигитално у 10, 30 и 60-ом минути. Резултати добијени дигиталним мерењем су показали да хронична кардиоваскуларна терапија није имала утицај на локалне параметре: ширину, висину, периметар и површину, што је приказано у Табели 5.

Shapiro-Wilk: * Студентов Т тест ** Mann-Whitney U тест

	Кардиоваскуларна терапија		P
	да	не	
Вестибуларна регија			
Ширина у 10. минути (mm)	22,68 ± 6,68	20,24 ± 4,30	<i>P</i> =0,071*
Ширина у 30. минути (mm)	17,21 ± 5,71	15,95 ± 4,04	<i>P</i> =0,316*
Ширина у 60. минути (mm)	13,51 ± 4,09	12,5 ± 2,59	<i>P</i> =0,280**
Висина у 10. минути (mm)	11,44 ± 2,59	11,46 ± 2,63	<i>P</i> =0,984*
Висина у 30. минути (mm)	8,90 ± 2,63	9,28 ± 1,65	<i>P</i> =0,497*
Висина у 60. минути (mm)	7,93 ± 2,11	8,66 ± 1,21	<i>P</i> =0,242**
Приметар у 10. минути (mm)	69,63 ± 18,15	64,91 ± 10,61	<i>P</i> =0,059*
Приметар у 30. минути (mm)	53,83 ± 13,00	53,56 ± 11,02	<i>P</i> =0,929**
Приметар у 40. минути (mm)	48,36 ± 14,00	43,13 ± 7,07	<i>P</i> =0,260**
Површина у 10. минути (mm ²)	198,03 ± 71,92	183,24 ± 57,34	<i>P</i> =0,345*
Површина у 30. минути (mm ²)	141,82 ± 64,39	137,32 ± 47,68	<i>P</i> =0,748*
Површина у 40. минути (mm ²)	131,48 ± 79,21	97,10 ± 30,69	<i>P</i> =0,176**

Табела 5. Ширина, висина, периметар и површина анестезираног поља мерена дигитално. Вредности у табели изражене су у милиметрима као средња вредност ± стандардна девијација ($X \pm SD$).

Такође смо и спитивали и утицај броја кардиоваскуларних лекова као и дужина примене терапије на параметре локалне анестезије мерене дигиталним мерењем. Резултати добијени анализом, показали су да није било статистички значајне разлике у параметрима локалне анестезије мереним дигитално у зависности од броја и дужине примене кардиоваскуларне терапије. Додатно је показано да дијагноза као и дужина трајања интервенције нису имали утицај на параметре локалне анестезије у вестибуларној и непчаној регији.

4.3.4. УТИЦАЈ ХРОНИЧНЕ КАРДИОВАСКУЛАРНЕ ТЕРАПИЈЕ НА ДИНАМИКУ ПРОМЕНЕ ЛОКАЛНИХ ПАРАМЕТАРА АНЕСТЕЗИЈЕ

С обзиром на показану разлику у висини поља анестезије у вестибуларној регији, испитивали смо динамику промене локалних параметара анестезије у дефинисаним временским интервалима (30-ом и 60-ом минути након апликације).

Динамика промене локалних параметара утврђена је праћењем локалних параметара анестезије: ширине и висине аналогним мерењем, као и дигиталним мерењем: ширина, висина, периметар и површина.

Резултати су приказани у апсолутним вредностима као и процентима промене у односу на прво мерење.

4.3.4.1. АНАЛОГНО МЕРЕЊЕ ДИНАМИКЕ ПРОМЕНА ЛОКАЛНИХ ПАРАМЕТАРА АНЕСТЕЗИЈЕ

Резултити испитивања показали су да хронична примена кардиоваскуларне терапије значајно убрзава смањење ширине поља анестезије вестибуларне регије у односу на прво мерење, како 30-ом тако и у 60-ом минути (Табела 6).

	Кардиоваскуларна терапија		P
	да	не	
Вестибуларна регија			
Ширина у 10. минути (mm)	/	/	
Ширина у 30. минути (mm)	10,12 ± 6,97	6,32 ± 5,11	<i>P=0,049*</i>
Ширина у 60. минути (mm)	23,49 ± 9,62	17,00 ± 9,61	<i>P=0,016**</i>
Палатинална регија			
Ширина у 10. минути (mm)	/	/	
Ширина у 30. минути (mm)	8,64 ± 6,83	5,65 ± 5,22	<i>P=0,093*</i>
Ширина у 40. минути (mm)	12,15 ± 8,13	9,43 ± 5,82	<i>P=0,231*</i>
Висина у 10. минути (mm)	/	/	/
Висина у 30. минути (mm)	5,36 ± 5,97	4,61 ± 3,47	<i>P=0,885*</i>
Висина у 40. минути (mm)	7,82 ± 5,31	7,17 ± 4,50	<i>P=0,675**</i>

Shapiro-Wilk: * Студентов Т тест ** Mann-Whitney U тест

Табела 6. Смањење параметара анестезираног поља у односу на прво мерење изражено у апсолутним вредностима. Вредности у табели изражене су као средња вредност ± стандардна девијација ($X \pm SD$).

Такође је показано да није постојала разлика у динамици промене висине поља анестезије у вестибуларној регији, као и ширине и висине у палатиналној регији између здравих и испитаника који су користили хроничну кардиоваскуларну терапију (Табела 6).

Промена локалних параметара изражена у процентима, показала је да се ширина поља анестезије статистички значајно смањује у 30-ом и 60-ом минути након апликације

анестетика у вестибуларној регији испитаника на хроничној кардиоваскуларној терапији у поређењу са контролном групом испитаника (Табела 7).

	Кардиоваскуларна терапија		P
	да	не	
Вестибуларна регија			
Ширина у 10. минути	/	/	
Ширина у 30. минути (%)	36.25 ± 26.63	20.39 ± 23.18	<i>P=0,050*</i>
Ширина у 60. минути (%)	83,89 ± 23,39	72.67 ± 26.97	<i>P=0,049*</i>
Палатинална регија			
Ширина у 10. минути	/	/	
Ширина у 30. минути (%)	61,52 ± 36,50	45.27 ± 33.50	<i>P=0,085*</i>
Ширина у 40. минути (%)	83,28 ± 27,07	74,83 ± 29,60	<i>P=0,212*</i>
Висина у 10. минути	/	/	/
Висина у 30. минути (%)	52.02 ± 45.68	42.96 ± 34.39	<i>P=0,605*</i>
Висина у 40. минути (%)	74.59 ± 37.19	67.13 ± 35.51	<i>P=0,336*</i>

* *Shapiro-Wilk*: Mann-Whitney U тест

Табела 7. Смањење параметара анестезираног поља у односу на прво мерење изражено у процентима. Вредности у табели изражене су као средња вредност ± стандардна девијација ($X \pm SD$).

Додатно је показано да примена кардиоваскуларне терапије није имала утицаја на динамику промена параметара локалне анестезије у непчаној регији у поређењу са контролном групом испитаника.

4.3.4.2. ДИГИТАЛНО МЕРЕЊЕ ДИНАМИКЕ ПРОМЕНА ЛОКАЛНИХ ПАРАМЕТАРА АНЕСТЕЗИЈЕ

Дигитално мерење динамике промена локалних параметара анестезије подразумевало је мерење ширине, висине, обима и рачунање површине поља анестезије вестибуларне регије. Резултати дигиталног мерења показали су да хронична примена кардиоваскуларне терапије значајно убрзава смањење обима (периметра) и површине поља анестезије вестибуларне регије у односу на прво мерење у 30-ом минути (Табела 8).

* *Shapiro-Wilk*: Студентов Т тест

	Кардиоваскуларна терапија		P
	да	не	
Вестибуларна регија			
Ширина у 10. минути (mm)	/	/	
Ширина у 30. минути (mm)	6,05 ± 5,35	4,29 ± 3,02	<i>P=0,114*</i>
Ширина у 60. минути (mm)	11,25 ± 5,95	7,55 ± 3,85	<i>P=0,075*</i>
Висина у 10. минути (mm)	/	/	
Висина у 30. минути (mm)	2,51 ± 1,83	2,17 ± 1,66	<i>P=0,439*</i>
Висина у 60. минути (mm)	3,85 ± 2,70	3,27 ± 1,90	<i>P=0,543*</i>
Приметар у 10. минути (mm)	/	/	
Приметар у 30. минути (mm)	17,89 ± 12,26	9,34 ± 6,37	<i>P=0,009*</i>
Приметар у 40. минути (mm)	28,39 ± 13,83	20,33 ± 11,37	<i>P=0,112*</i>
Површина у 10. минути (mm ²)	/	/	/
Површина у 30. минути (mm ²)	61,14 ± 26,13	45,92 ± 25,93	<i>P=0,049*</i>
Површина у 40. минути (mm ²)	111,54 ± 74,15	89,56 ± 62,21	<i>P=0,394*</i>

Табела 8. Смањење параметара анестезираног поља у односу на прво мерење изражено у апсолутним вредностима. Вредности у табели изражене су као средња вредност ± стандардна девијација ($X \pm SD$).

Иако је разлика у смањењу обима и површине поља анестезије вестибуларне регије у односу на прво мерење између групе испитаника на хроничној кардиоваскуларној терапији и контролне групе постојала и у 60-ом минути, статистичка значајност није постигнута (Табела 8).

Када су вредности промене локалних параметара изражене у процентима, показано је да хронична кардиоваскуларна терапија није имала утицај на динамику промене локалних параметара анестезије што је приказано у Табели 9.

	Кардиоваскуларна терапија		P
	да	не	
Вестибуларна регија			
Ширина у 10. минути	/	/	
Ширина у 30. минути (%)	24,23 ± 18,42	20,64 ± 12,84	P=0,374*
Ширина у 60. минути (%)	39,54 ± 11,77	36,71 ± 13,41	P=0,274*
Висина у 10. минути	/	/	
Висина у 30. минути (%)	21,94 ± 14,87	17,43 ± 10,90	P=0,164*
Висина у 60. минути (%)	31,15 ± 16,07	25,47 ± 10,68	P=0,317*
Приметар у 10. минути	/	/	
Приметар у 30. минути (%)	19,81 ± 15,06	15,49 ± 9,02	P=0,117*
Приметар у 40. минути (%)	28,39 ± 13,83	20,33 ± 11,37	P=0,112*
Површина у 10. минути	/	/	/
Површина у 30. минути (%)	29,43 ± 18,38	24,50 ± 14,84	P=0,236*
Површина у 40. минути (%)	43,23 ± 22,67	44,64 ± 19,21	P=0,866*

* *Shapiro-Wilk*: Студентов Т тест

Табела 9. Смањење параметара анестезираног поља у односу на прво мерење изражено у процентима. Вредности у табели изражене су као средња вредност ± стандардна девијација (X ± SD).

4.3.5. АНЕСТЕЗИРАНОСТ ПАПИЛА

Анестезираност папила праћена је у вестибуларној и непчаној регији. Резултати теста су показали да није постојала статистички значајна разлика у анестезираности папила између испитаника који су били на хроничној терапији кардиоваскуларним лековима и контролне групе испитаника (Табела 10).

* χ^2 тест, *Pearson*-ов коефицијент са *Jeits*-овом корекцијом

	Кардиоваскуларно обољење		P
	да	не	
Вестибуларна регија			
ДА (%)	39 (97,5)	27 (96,4)	<i>P=1,000*</i>
НЕ (%)	1 (2,5)	3 (3,6)	
Палатинална регија			
ДА (%)	28 (73,7)	21 (77,8)	<i>P=0,932*</i>
НЕ (%)	2 (26,3)	6 (22,2)	

Табела 10. Анестезираност папила. Вредности у табели изражене су у апсолутним вредностима (број пацијената) и процентима.

4.3.6. ТЕСТ ВИТИЛИТЕТА СУСЕДНИХ ЗУБА

Мерење витилитета суседних зуба (мезијално и дистално) урађено је тестом витилитета у временским интервалима од 10. до 60. минута. Мерење је вршено периодично на сваких десет минута. Резултати мерења витилитета суседних зуба показали су да примена кардиоваскуларне терапије није имала утицаја на тест витилитета, како мезијалних тако и дисталних зуба, у свим мереним интервалима. Резултати теста витилитета приказани су у Табели 11.

Тест витилитета зуба			Кардиоваскуларна терапија		P
Мин.	Зуб	Тест	да	не	
10.	Мезијално	Позитиван (%)	8 (40,0)	10 (50,0)	P=0,525*
		Негативан (%)	12 (60,0)	10 (50,0)	
	Дистало	Позитиван (%)	3 (33,3)	6 (33,3)	P=1,000*
		Негативан (%)	6 (66,7)	12 (66,7)	
20.	Мезијално	Позитиван (%)	13 (65,0)	10 (50,0)	P=0,337*
		Негативан (%)	7 (35,0)	10 (50,0)	
	Дистало	Позитиван (%)	5 (55,6)	8 (44,4)	P=0,586*
		Негативан (%)	4 (44,4)	10 (55,6)	
30.	Мезијално	Позитиван (%)	15 (75,0)	15 (75,0)	P=1,000*
		Негативан (%)	5 (25,0)	5 (25,0)	
	Дистало	Позитиван (%)	7 (77,8)	12 (66,7)	P=0,551*
		Негативан (%)	2 (22,2)	6 (23,3)	
40.	Мезијално	Позитиван (%)	19 (95,0)	20 (100,0)	P=0,311*
		Негативан (%)	1 (5,0)	/	
	Дистало	Позитиван (%)	8 (88,9)	16 (88,9)	P=1,000*
		Негативан (%)	1 (11,1)	2 (11,1)	
50.	Мезијално	Позитиван (%)	19 (95,0)	20 (100,0)	P=0,311*
		Негативан (%)	1 (5,0)	/	
	Дистало	Позитиван (%)	8 (88,9)	17 (94,4)	P=0,603*
		Негативан (%)	1 (11,1)	1 (5,6)	
60.	Мезијално	Позитиван (%)	20 (100,0)	20 (100,0)	/
		Негативан (%)	/	/	
	Дистало	Позитиван (%)	9 (100,0)	18 (100,0)	/
		Негативан (%)	/	/	

* χ^2 тест, *Pearson*-ов коефицијент

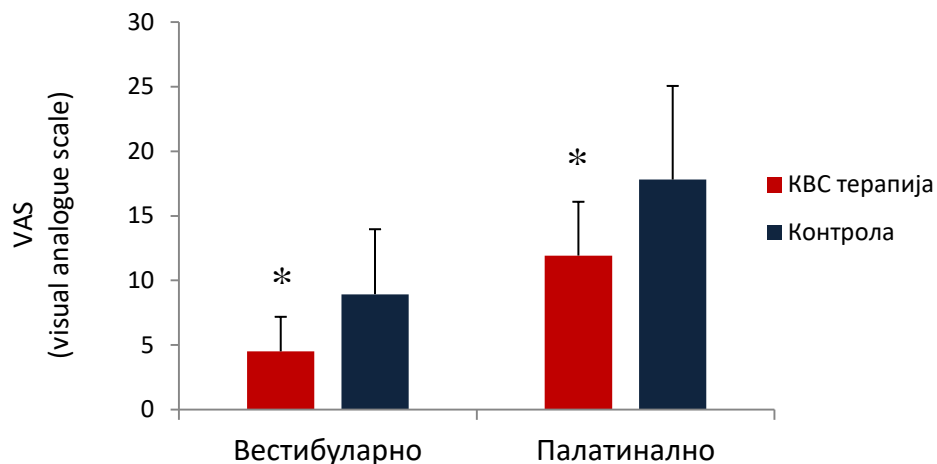
Табела 11. Тест витилитета суседних зуба (мезијално и дистално). Вредности у табели изражене су у апсолутним вредностима (број пацијената) и процентима.

4.4. УТИЦАЈ КАРДИОВАСКУЛАРНЕ ТЕРАПИЈЕ НА СТЕПЕН ИНТЕНЗИТЕТА БОЛА

Степен интензитета бола мерен је у току саме интервенције (давање анестезије и вађење зуба) и након ње изражено у функцији времена кроз скале бола: VAS (енгл. visual analogue scale) и VRS (енгл. verbal rating scale).

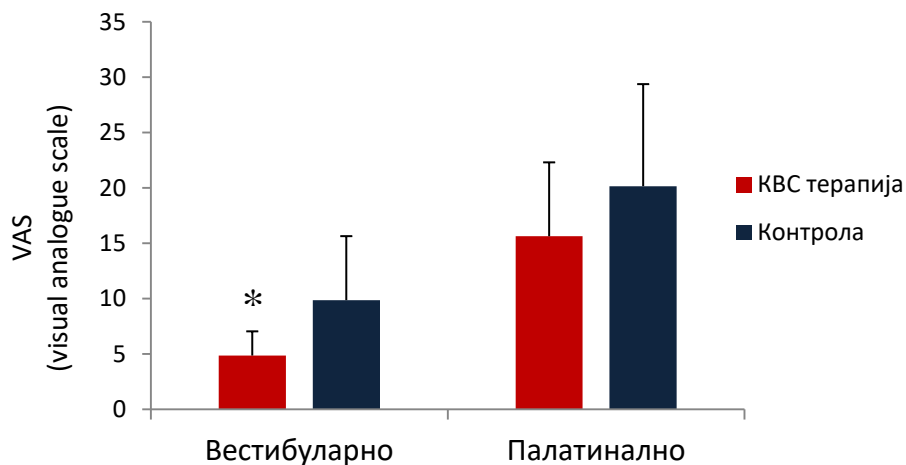
4.4.1. УТИЦАЈ КАРДИОВАСКУЛАРНЕ ТЕРАПИЈЕ НА СТЕПЕН ИНТЕНЗИТЕТА БОЛА У ТОКУ ДАВАЊА АНЕСТЕЗИЈЕ И ВАЂЕЊА ЗУБА

Након дате анестезије ноћан је интензитет бола за време убода иглом и за време апликације анестетичког раствора, као и након вађења зуба. Резултати нашег испитивања су показали да је група испитаника која је користила хроничну кардиоваскуларну терапију имала нижи интензитет бола у вестибуларној и палатиналној регији приликом убода иглом у поређењу са контролном групом (Графикон 7).



Графикон 7. Интензитет бола за време убода иглом изражен кроз VAS. Вредности на графикону изражене су као средња вредностима ± стандардна девијација ($X \pm SD$); за $*P < 0,05$ (Shapiro-Wilk: Mann-Whitney U test)

Додатно је показано да је кардиоваскуларна терапија снижава интензитет бола у току давања анестетичког раствора у вестибуларној регији у поређењу са контролном групом испитаника. Разлика између испитиваних група није постојала када је у питању палатинална регија, што је приказано на Графикону 8.



Графикон 8. Интензитет бола за време давања анестетика изражен кроз VAS. Вредности на графикону изражене су као средња вредностима ± стандардна девијација ($X \pm SD$); за $*P < 0,05$ (Shapiro-Wilk: Mann-Whitney U test)

За време вађења зуба показано је да није било разлике у интензитету бола израженог кроз VAS између групе испитаника на хроничној кардиоваскуларној терапији и групе здравих контрола ($6,20 \pm 5,34$ vs $6,28 \pm 8,94$).

Када је у питању степен интензитета бола изражен VRS скалом, резултати истраживања показали су да група испитаника на хроничној кардиоваскуларној терапији има нижи степен интензитета бола у току убода иглом у вестибуларној регији у поређењу са контролном групом испитаника. Наиме у групи испитаника на хроничној кардиоваскуларној терапији највећи проценат испитаника (60%) је тврдио да не осећа никакав бол, за разлику од контролне групе где је тај проценат износио 28,6%. За време испитивања нико од испитаника није бол окарактерисао ка неиздржив (Табела 12).

Такође је показано да није било разлике у степеновању интензитета бола када је у питању убод игле у непчаној регији, као ни приликом давања анестетичког средства и током вађења зуба (Табела 12).

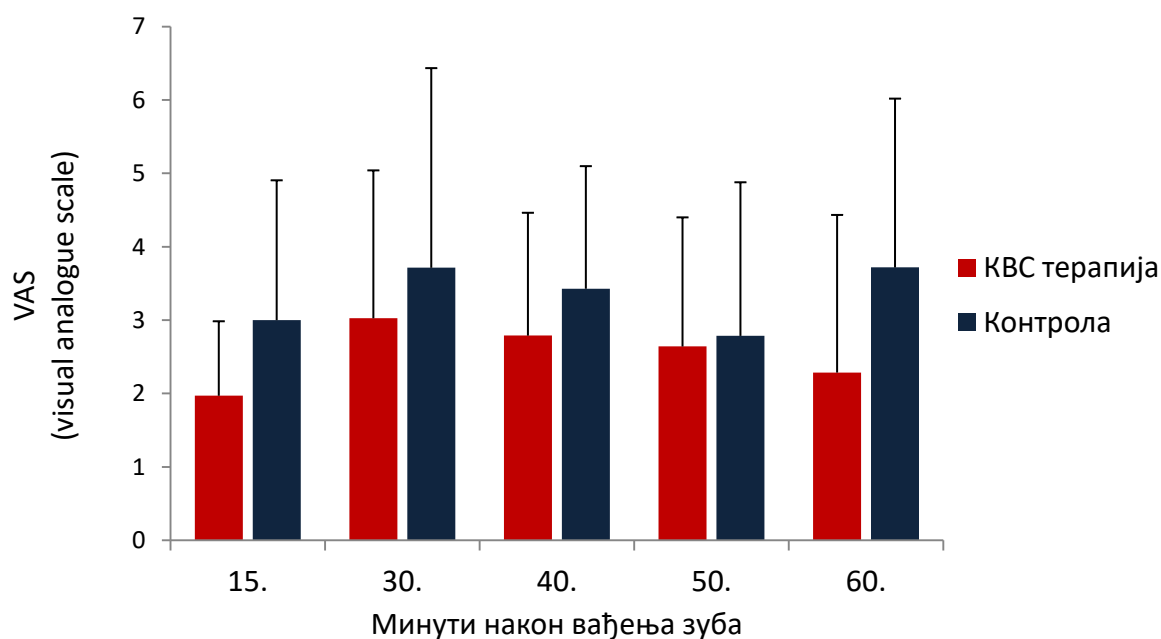
	VRS	Кардиоваскуларно обољење		P
		да	не	
За време убода иглом вестибуларно (%)	1	24 (60,0%)	8 (28,6%)	P =0,049*
	2	12 (30,0%)	15 (53,6%)	
	3	4 (10,0%)	4 (14,2%)	
	4	/	1 (3,6%)	
	5	/	/	
	6	/	/	
За време убода иглом палатинално (%)	1	10 (26,3%)	2 (7,7%)	P =0,309*
	2	13 (34,2%)	10 (38,4%)	
	3	9 (23,7%)	8 (30,8%)	
	4	5 (13,2%)	6 (23,1%)	
	5	1 (2,6%)	/	
	6	/	/	
За време давања анестетика вестибуларно (%)	1	21 (52,5%)	11 (39,3%)	P =0,189*
	2	13 (32,5%)	7 (25,0%)	
	3	5 (12,5%)	9 (32,1%)	
	4	1 (2,5%)	/	
	5	/	1 (3,6%)	
	6	/	/	
За време давања анестетика палатинално (%)	1	8 (21,1%)	3 (11,5%)	P =0,780*
	2	10 (26,3%)	7 (26,9%)	
	3	9 (23,7%)	9 (34,6%)	
	4	9 (23,7%)	5 (19,3%)	
	5	2 (5,2%)	2 (7,7%)	
	6	/	/	
За време вађења зуба (%)	1	27 (69,2%)	19 (67,9%)	P =0,120*
	2	3 (7,7%)	5 (17,9%)	
	3	6 (15,4%)	2 (7,1%)	
	4	9 (7,7%)	/	
	5	/	2 (7,1%)	
	6	/	/	

* χ^2 тест, *Pearson*-ов коефицијент

Табела 12. Интензитет бола за време давања анестетика изражен кроз VRS. Вредности у табели изражене су у апсолутним вредностима (број пацијената) и процентима. VRS (verbal rating scale) скала 1-6: 1-нема бола, 2-бол једва приметан, 3-благ бол, 4-умерен бол, 5-јак бол, 6-неиздржив бол.

4.4.1. УТИЦАЈ КАРДИОВАСКУЛАРНЕ ТЕРАПИЈЕ НА СТЕПЕН ИНТЕНЗИТЕТА БОЛА У ТОКУ ДАВАЊА АНЕСТЕЗИЈЕ И ВАЂЕЊА ЗУБА

Након вађења зуба нотиран је интензитет бола у одређеним временским интервалима (након 15, 30, 40, 50 и 60 минута). Резултати нашег испитивања су показали да хронична кардиоваскуларна терапија није имала утицаја на интензитет бола у свим временским пресецима након вађења зуба и приказани су на Графикону 9.



Графикон 9. Интензитет бола у дефинисаним временским пресецима након вађења зуба изражен кроз VAS. Вредности на графикону изражене су као средња вредностима \pm стандардна грешка ($X \pm SE$) (*Shapiro-Wilk: Mann-Whitney U test*).

Резултати добијени кроз VAS скалу изражавања показали су да није било статистички значајне разлике у степену интензитета бола у временским пресецима од 15. до 50. минута између групе која је користила кардиоваскуларну терапију и групе здравих испитаника (Табела 13).

Минут	VRS	Кардиоваскуларно обољење		P
		да	не	
15.	1	33 (84,6%)	22 (78,6%)	P =0,652*
	2	3 (7,7%)	3 (10,7%)	
	3	2 (5,1%)	2 (7,1%)	
	4	1 (2,6%)	0 (0%)	
	5	/	1 (3,6%)	
	6	/	/	
30.	1	32 (82,0%)	20 (71,4%)	P =0,721*
	2	5 (12,8%)	5 (17,9%)	
	3	1 (2,6%)	2 (7,1%)	
	4	1 (2,6%)	1 (3,6%)	
	5	/	/	
	6	/	/	
40.	1	29 (74,4%)	19 (67,9%)	P =0,377*
	2	5 (12,8%)	7 (25,0%)	
	3	5 (12,8%)	2 (7,1%)	
	4	/	/	
	5	/	/	
	6	/	/	
50.	1	29 (74,4%)	19 (67,9%)	P =0,780*
	2	4 (10,2%)	7 (25,0%)	
	3	5 (12,8%)	2 (7,1%)	
	4	1 (2,6%)	/	
	5	/	/	
	6	/	/	
60.	1	30 (76,8%)	19 (67,8%)	P =0,027*
	2	2 (5,2%)	8 (28,6%)	
	3	5 (12,8%)	1 (3,6%)	
	4	2 (5,2%)	/	
	5	/	/	
	6	/	/	

* χ^2 тест, *Pearson*-ов коефицијент

Табела 13. Интензитет бола у дефинисаним временским пресецима након вађења зуба изражен кроз VRS. Вредности у табели изражене су у апсолутним вредностима (број пацијената) и процентима. VRS (verbal rating scale) скала 1-6: 1-нема бола, 2-бол једва приметан, 3-благ бол, 4-умерен бол, 5-јак бол, 6-неиздржив бол.

Када је у питању интензитет бола у 60. минути изражен VRS скалом, резултати истраживања показали су да група испитаника на хроничној кардиоваскуларној терапији има нижи степен интензитета бола у поређењу са контролном групом испитаника. Наиме у групи испитаника на хроничној кардиоваскуларној терапији највећи проценат

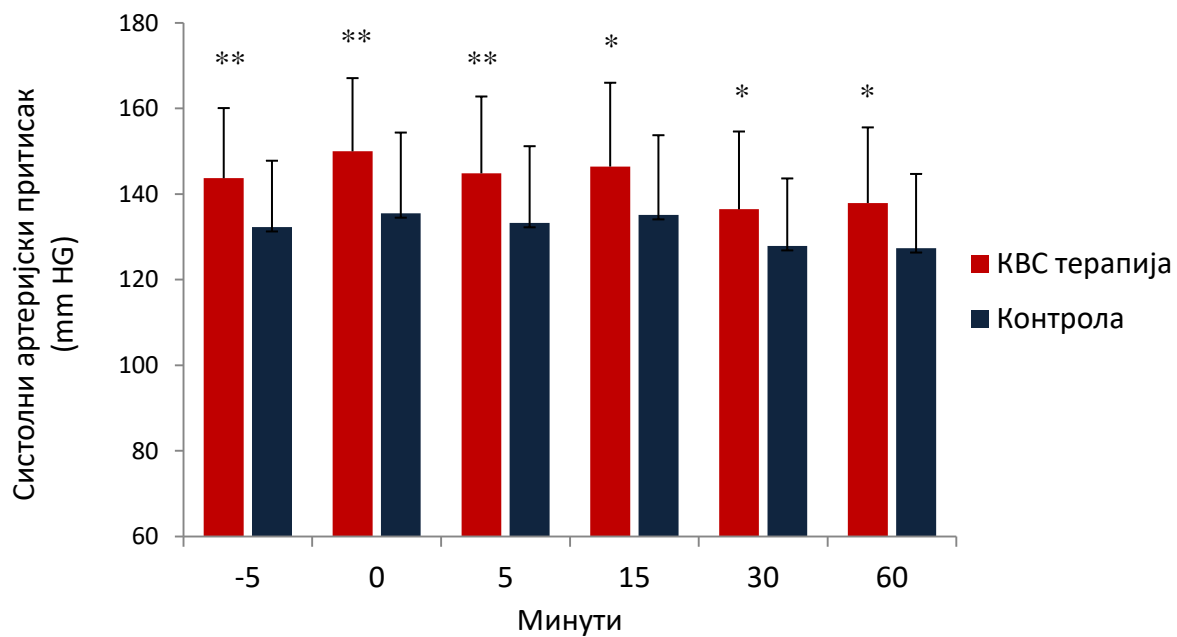
испитаника је тврдио да не осећа никакав бол, за разлику од контролне групе где је бол детектован и окарактерисан као једва приметан (Табела 13).

4.5. УТИЦАЈ ТЕРАПИЈЕ НА КАРДИОВАСКУЛАРНЕ ПАРАМЕТРЕ

Код свих испитаника праћени су параметри кардиоваскуларне функције (сistolни, дијастолни, средњи артеријски притисак и срчана фреквенција) 5 минута пре давања анестезије, у току анестезирања као и 5, 15, 30 и 60 минута након давања анестетика.

4.5.1. УТИЦАЈ КАРДИОВАСКУЛАРНЕ ТЕРАПИЈЕ НА СИСТОЛНИ АРТЕРИЈСКИ ПРИТИСАК

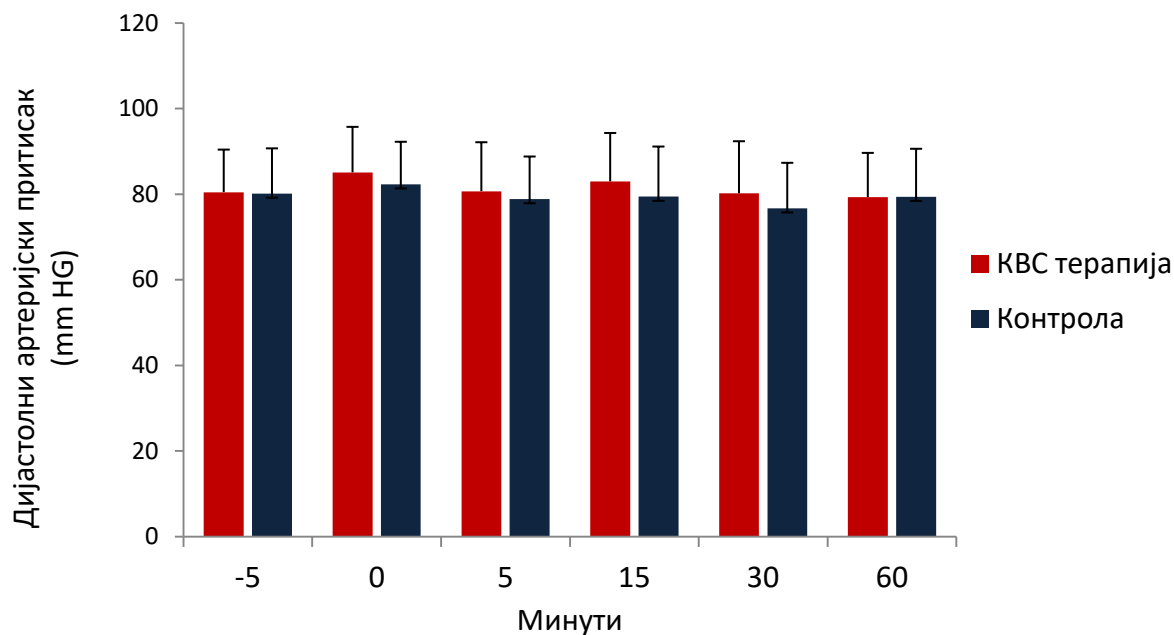
Када је у питању систолни артеријски притисак, резултати истраживања показали су да је група испитаника на хроничној кардиоваскуларној терапији имала више вредности систолног артеријског притиска 5 минута пре, у току и у свим временским интервалима (5, 15, 30 и 60 минута) након давања анестетика у поређењу са контролном групом испитаника. Резултати мерења систолног артеријског притиска приказани су на Графикону 10.



Графикон 10. Вредности систолног артеријског притиска у дефинисаним временским пресецима. Вредности на графикону изражене су као средња вредностима \pm стандардна девијација ($X \pm SD$) (*Shapiro-Wilk: Студентов T тест, Mann-Whitney U тест*).

4.5.2. УТИЦАЈ КАРДИОВАСКУЛАРНЕ ТЕРАПИЈЕ НА ДИЈАСТОЛНИ АРТЕРИЈСКИ ПРИТИСАК

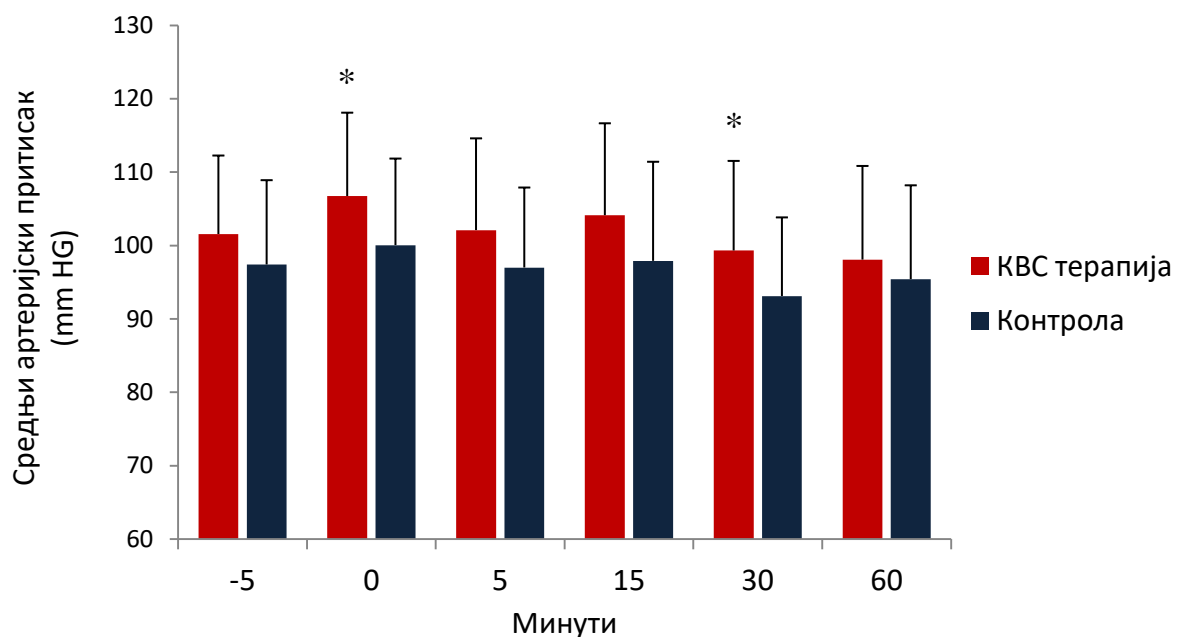
За разлику од систолног артеријског притиска, вредности дијастолног артеријског притиска су у испитиваном периоду биле константне и нису показивале статистички значајну разлику између групе испитаника на хроничној кардиоваскуларној терапији и контролне групе испитаника. Вредности дијастолног артеријског притиска 5 минута пре, у току и у свим временским интервалима (5, 15, 30 и 60 минута) након давања анестетика приказани су на Графикону 11.



Графикон 10. Вредности дијастолног артеријског притиска у дефинисаним временским пресецима. Вредности на графикону изражене су као средња вредностима \pm стандардна девијација ($X \pm SD$) (*Shapiro-Wilk: Студентов T тест, Mann-Whitney U тест*).

4.5.3. УТИЦАЈ КАРДИОВАСКУЛАРНЕ ТЕРАПИЈЕ НА СРЕДЊИ АРТЕРИЈСКИ ПРИТИСАК

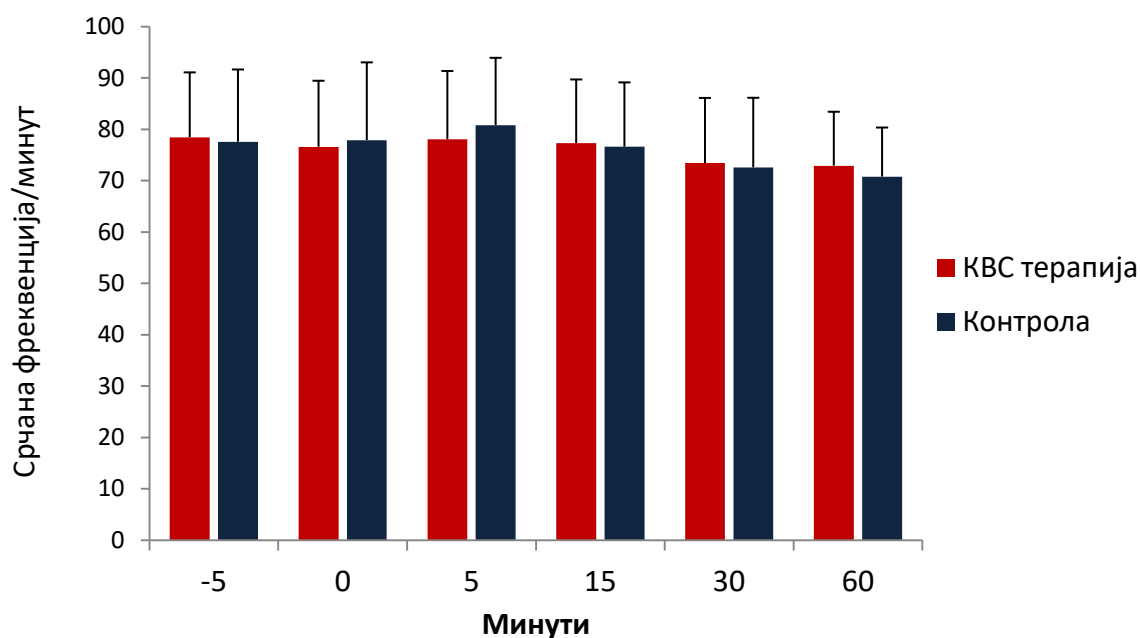
Када је у питању средњи артеријски притисак, резултати истраживања показали су да је група испитаника на хроничној кардиоваскуларној терапији имала више вредности средњег артеријског притиска у току давања анестетика и у 30-ом минути након давања анестетика у поређењу са контролном групом испитаника. Контролна група испитаника имала је ниже вредности средњег артеријског притиска у 5-ом и 15-ом минути у поређењу са групом на кардиоваскуларној терапији али разлика није достигла статистичу значајност ($P=0,07$ за оба интервала мерења). Резултати мерења средњег артеријског притиска приказани су на Графикону 12.



Графикон 12. Вредности средњег артеријског притиска у дефинисаним временским пресецима. Вредности на графикону изражене су као средња вредностима \pm стандардна девијација ($X \pm SD$) (*Shapiro-Wilk: Студентов T тест, Mann-Whitney U тест*).

4.5.4. УТИЦАЈ КАРДИОВАСКУЛАРНЕ ТЕРАПИЈЕ НА СРЧАНУ ФРЕКВЕНЦИЈУ

Вредности срчане фреквенције су у испитиваном периоду биле константне и нису показивале статистички значајну разлику између групе испитаника на хроничној кардиоваскуларној терапији и контролне групе испитаника. Вредности срчане фреквенце приказане су на Графикону 13.



Графикон 13. Вредности срчане фреквенце у дефинисаним временским пресецима. Вредности на графикону изражене су као средња вредностима \pm стандардна девијација ($X \pm SD$) (*Shapiro-Wilk: Студентов T тест, Mann-Whitney U тест*).

5. ДИСКУСИЈА

У овој клиничкој студији по први пут је испитиван утицај хроничне примене кардиоваскуларне терапије на параметре локалне анестезије, интензитет бола као и системске ефекте анестетичког раствора артикаина 4% са норадреналином 1:200.000.

Резултати овог испитивања су показали да хронична кардиоваскуларна терапија скраћује период настанка анестезије (Графикон 4), убрзава редукцију анестезиране површине (Графикон 5) и значајно скраћује трајање анестезије у вестибуларној регији (Графикон 6) у поређењу са контролном групом испитаника.

Када су у питању локални параметри, резултати ове студије су показали да хронична кардиоваскуларна терапија значајно смањује висину поља анестезије вестибуларне регије у 10.-ом односно 30.-ом минути након апликације локалног анестетичког раствора (Табела 4).

Резултати испитивања динамике промена локалних параметара анестезије су показали да хронична кардиоваскуларна терапија убрзава смањење висине (Табела 6 и 7), обима и површине (Табела 8) поља анестезије вестибуларне регије. Хронична кардиоваскуларна терапија није имала утицаја на анестезираност папила и витилитет суседних зуба.

Када је у питању интензитет бола, резултати ове студије показали су испитаници који су на хроничној кардиоваскуларној терапији имали нижи интензитет бола приликом убода иглом и у току давања анестетика у поређењу са контролном групом испитаника (Графикон 7 и 8).

Праћење кардиоваскуларних параметара је показало да испитаници на хроничној кардиоваскуларној терапији имају више вредности систолног артеријског притиска пре апликације као и у свим временским пресецима након давања анестетика у поређењу са

контролном групом, док се вредности дијастолног притиска нису разликовале између испитиваних група (Графикон 10).

Локални анестетици су фармаколошки активне супстанце које се најчешће користе у стоматолошкој пракси, и постоји стална потреба за усавршавањем за што безбеднијим и ефикаснијим анестетиком. Напредак у синтетисању локалних анестетика допринео је, више него други фактори, контроли бола за време оралнохирушких интервенција.

Добијени резултати клиничког испитивања примене раствора артикаина 4% са епинефрином 1:200.000 показали су да се овај локални анестетички раствор може успешно користити за постизање локалне анестезије у орално-хирушким интервенцијама код пацијената на кардиоваскуларној терапији.

Артикаин је синтетисан крајем 70-тих година прошлог века, као први амидни анестетик који садржи липофилни тиофенски прстен и бочни естарски ланац и од тада почиње његова употреба у локалној анестезији (33, 37). Његова ефикасност се пореди са до тада најчешће употребљаваним локалним анестетиком, лидокаином (38). Лидокаин са адреналином је локални анестетички раствор који налази најширу примену у стоматологији и представља репер за поређење локалних анестетика. Одликује се брзим наступањем анестетичког ефекта и средњом дужином дејства. Поред поменутог ефекта, примена лидокаина је повезана са ниским степеном алергијских реакција и токсичних ефеката овог анестетика (39). С обзиром на доказану ефикасност и безбедну примену коју су потврдиле многе клиничке студије, лидокаин је дуго сматран златним стандардом примене у стоматолошкој пракси. Раствор лидокаина (2%) у комбинацији са адреналином 1:100.000 дуго је представљао најчешће коришћени локални анестетички раствор у стоматолошкој пракси (39). Упркос значајној ефикасности лидокаина, резултати бројних студија и истраживања су показали и препознали значај примене артикаина (41, 42), што је резултирало све већом применом артикаина у стоматолошкој пракси (43-45). Токсичност и вазодилататорни ефекат артикаина су слични са ефектом лидокаина, док је у односу на лидокаин 1,5 пута потентнији (33). Артикаин се у

стоматологији користи као 4% раствор, искључиво у комбинацији са вазоконстриктором, најчешће адреналином у концентрацијама од 1:100.000 и 200.000. Када је у питању почетак дејства, овај анестетик доводи до брзог почетак анестезије – период настанка анестезије је између 1-ог и 3 минута (58). Иако је на почетку клиничке примене артикаина било тврдњи да има већу способност дифузије кроз мека и тврда ткива у односу на остале локалне анестетике, касније контролисане студије су то демантовале (140).

У складу са главним циљем овог истраживања, испитативан је утицај хроничне кардиоваскуларне терапије на ефикасност локалног анестетика. У студији су испитивани следећи параметри: латентни период наступања аналгезије, трајање анестезије, локални параметри анестетичког поља и дужина деловања анестезије. Латентни период представља време потребно да се од примене локалног анестетика постигне потпуна анестезија. Латентни период зависи од више фактора: количине и концентрације анестетика, константе дисоцијације анестетика, дифузионе константе, степена везивања за протеине као и анатомских карактеристика ткива. На латентни период утиче концентрација анестетика, применом веће концентрације анестетика постиже се краћи латентни период због брже дифузије већег броја молекула локалног анестетика. С друге стране, анестетици веће липосолубилности могу имати краћи латентни период при мањим концентрацијама анестетика. Анестетички раствори који имају нижи рКа имају краћи латентни период. С друге стране, алкализација (повећање рН вредности) локалног анестетичког раствора, убрзава наступање дејства анестетика и повећава ефикасност дејства анестетика (19). Локални анестетици који имају већи степен и афинитет везивања за протеине имају дуже анестетичко дејство од анестетика са мањим степеном везивања за протеине (12). Када је дејство анестетика у питању, веома важну улогу игра већ поменуто растворљивост анестетика у липидима као и степен афинитета везивања за протеине. Артикаин је растворљив у мастима, високо се везује за протеине плазме (95 %), и има дисоцијациону константу (рКа) од 7.8 (141). Бројне студије које су упоређивале ефикасност 4% артикаина са 1:100000 и 1:200000 адреналина показале су да није било разлике у времену наступања и локалним параметрима анестезије, док је

примена артикаина без вазоконстриктора резултирала слабијом анестезијом (142, 143). *Abdulwahab* и сарадници нису уочили разлике у локалним параметрима пулпарне анестезије између примене артикаина и различитих концентрација вазоконстриктора (144). Када је у питању разлика у концентрацији вазоконстриктора, концентрација адреналина (1:100000) показала је супериорност када је у питању прегледност у току интервенције и процес заустављања крварења (140). Са друге стране када је у питању примена локалних анестетичких раствора артикаина код кардиоваскуларних пацијената на хроничној терапији, због потенцијалних нежељених ефеката вазоконстриктора, препорука је користити растворе са 1:120000 адреналина (145). Примена раствора са вазоконстриктором је контраиндикувана код пацијената са феохромоцитомом, нерегулисаним малигним хипертензијама као и код пацијената са озбиљним поремећајима ритма (33, 146). Наши резултати показују да после примене 4% артикаина са 1:200.000 адреналина анестезија настаје готово тренутно. Додатно су резултати нашег испитивања показали да хронична кардиоваскуларна терапија скраћује период настанка анестезије у вестибуларној регији у поређењу са контролном групом испитаника. Уочена разлика у латентном периоду између групе на хроничној кардиоваскуларној терапији и контролне групе у нашој студији, иако постоји статистичка значајност, нема већу практичну вредност у свакодневној стоматолошкој пракси и није утицала на извођење интервенције у току студије. Време наступања аналгезије у нашој студији је било значајно краће у групи пацијената који су на хроничној кардиоваскуларној терапији у поређењу са контролном групом испитаника (Графикон 4). Додатно је показано да се ефекти анестезије брже повлачи тј. да анестезија краће траје у групи пацијената на хроничној кардиоваскуларној терапији (Графикон 5). Ширина и висина анестетичког поља су параметри који зависе од биохемијских својстава молекула анестетика као што је рКа и рН ткива у који се анестетик убризгава, затим од фармакокинетичких својстава локалног анестетика, технике локалне анестезије и присуства вазоконстриктора (147). Ова клиничка студија пратила је и локалне параметре висину и ширину поља анестезије код кардиоваскуларних пацијената на хроничној терапији. Ова студија је показала да хронична кардиоваскуларна терапија значајно смањује висину анестезираног поља у вестибуларној регији мерену у 10-ом минути и 30-ом минути, док су вредности висине

анестезираног поља у 60-ом минуту такође биле мање али нису достигле статистички значајну разлику (Табела 4). Овај податак може бити последица боље пенетрације анестетика код пацијената на хроничној кардиоваскуларној терапији. Такође је показано да је примена хроничне кардиоваскуларне терапије резултирала убрзаним смањењем обима (периметра) и површине поља анестезије вестибуларне регије након 30-ог минута у односу на прво мерење (Табела 8). Сумарно, резултати наше студије указују на потенцијалну могућност смањења дозе анестетика (артикаина) и/или вазоконстриктора (адреналина) у групи пацијената на хроничној кардиоваскуларној терапији с обзиром да су резултати нашег истраживања показали да није постојала разлика у дужини трајања интервенције између експерименталних група (Табела 3).

Интервенције у стоматологији праћене су јаким болом како у току саме интервенције, тако и у постоперативном периоду. Извођење стоматолошких интервенција је с тога незамисливо без примене локалних анестетика. Када су у питању кардиоваскуларни пацијенти, контрола бола је од посебне важности због потенцијалних компликација у току интервенције, као на пример пораста крвног притиска. Основни циљ примене локалних анестетика јесте да се постигне безболност у току стоматолошке интервенције, али и да постоперативни период траје што дуже, како би се умањила потреба за применом аналгетика. Када су у питању кардиоваскуларни пацијенти који су на хроничној терапији, познато је да је поред добре контроле бола у току интервенције, пожељно смањити прописивање аналгетика с обзиром да они могу умањити ефекте антихипертензивне терапије пре свега (148). Из тог разлога је пожељна употреба локалних анестетика продуженог дејства, јер се смањује потреба за додавањем анестетика у току саме интервенције, а истовремено продужава безболни период по окончању интервенције. Ово је веома важно и због тога што локални анестетички раствори поред анестетика садрже и вазоконстриктор, чије поновљено давање може да доведе до настанка компликација у току интервенције када су у питању кардиоваскуларни пацијенти на хроничној терапији (148). Поједини аутори сматрају да се употребом локалних анестетика дугог дејства у стоматолошким интервенцијама умањује потреба за применом аналгетика (149), додатно дуго дејство анестетика са

постепеним наступањем постоперативног бола чини контролу бола лакшом (28), што је од посебне важности када су у питању интервенције код кардиоваскуларних пацијената који су на хроничној терапији. Поред контроле бола која је веома важна када су кардиоваскуларни пацијенти у питању, пожељно је да локални анестетички раствори вазоконстрикторним дејством у већој или мањој мери смањи крварење у току интервенције са циљем да се постигне што боља прегледност радног поља, а што утиче на дужину трајања, квалитет интервенције и контролу бола у току, али и по завршетку интервенције (150). С обзиром да сви до сада коришћени синтетски локални анестетици у већој или мањој мери изазивају вазодилатацију на месту апликације, најчешће се локалним анестетичким растворима додаје вазоконстриктор (150). Вазоконстриктор у локалном анестетичком раствору умањује минималну концентрацију локалног анестетика неопходног за прекид нервног импулса и продужава време дејства. У циљу објективизације постигнутог квалитета анестезије коришћењем 4% артикаина (1:200000) при екстракцији зуба пацијенти су вршили процену бола који су трпели за време интервенције на визуелно-аналогној скали (VAS). Визуелно-аналогна скала је једноставна и широко распрострањен метод у клиничкој пракси који пружа информације у вези бола и ефеката аналгезије. Ова метода осетљива је на фармаколошке као и не фармаколошке поступке који утичу на искуство бола (151). Осим предности које се огледају у могућности исказивања процентуалних разлика у интензитету бола између мерења у различитим временским периодима и пресецима, једноставности и брзине у коришћењу скале, ова метода има и нека ограничења, пре свега претпоставка да је бол једнодимензионално искуство које се може измерити на једноставној скали (152). У току наше студије испитаници су били пацијенти на хроничној кардиоваскуларној терапији као и контролна група здравих испитаника, а након дате анестезије ноћан је интензитет бола за време убода иглом и за време апликације анестетичког раствора, као и након вађења зуба. Резултати нашег испитивања су показали да је група испитаника која је користила хроничну кардиоваскуларну терапију имала нижи интензитет бола у вестибуларној регији приликом убода иглом, као и приликом давања анестетика у поређењу са контролном групом (Графикон 7 и 8). У литератури за сада нема података о интензитету бола мереног визуелно-аналогном скалом у току екстракције зуба уз

употребу 4% артикаина са 1:200.000 адреналина као локалног анестетика. Добијени резултати указују на потенцијалну могућност смањења дозе анестетика у току стоматолошких интервенција код кардиоваскуларних пацијенара на хроничној терапији.

Поред поменутих ефеката вазоконстриктор је важан и за бољу контролу крварења, бољу прегледност и смањену концентрацију анестетика у плазми што је важно у настанку нежељених реакција. Прегледност радног поља у стоматолошкој пракси има значајну улогу у успешном извођењу интервенције. У орално-хирушким интервенцијамарадно поље је веома мало, а поред анатомских ограничења, прегледност додатно ограничава присуство крви и пљувачке. Локални анестетици који се најчешће користе у стоматолошкој пракси, са изузетком кокаина (2) и донекле ропивакаина (153), у већој или мањој мери изазивају вазодилатацију. Са циљем боље контроле крварења, локалним анестетикима се углавном додају вазоконстриктори. Као вазоконстрикторна средства у локалном анестетичком раствору користе се симпатикомиметици и деривати вазопресина. Најчешће се као додатак анестетичким растворима додаје адреналин у концентрацији од 1:50.000 до 1:200.000. Осим боље прегледности радног поља, додатак вазоконстриктора локалним анестетичким растворима има и друге позитивне ефекте, успорава апсорпцију локалног анестетика са места апликације и на тај начин смањује његову системску токсичност умањењем максималне концентрације анестетика у плазми, продужава и појачава анестетичко дејство и смањује потребну концентрацију анестетика за блокаду нерва. Адреналин, који се врло често користи као вазоконстриктор у локалним анестетичким растворима, осим својих позитивних ефеката на квалитет и дужину анестезије, може довести и до настанка нежељених дејстава на нивоу кардиоваскуларног система. Адреналин, као најкоришћенији вазоконстриктор, повећава број откуцаја срца, ударни волумен и систолни крвни притисак (154). Полу-живот ендогено синтетисаног адреналина у плазми је кратак (краће од 1-ог минута), док се егзогено унети адреналин елиминише из крвотока за приближно 10 минута дејством ензима катехол-О-метил трансферазе у крви, јетри, плућима али и другим ткивима (155). У стручној литератури постоје различита мишљења када је у питању примена локалних анестетичких раствора са адреналином у току стоматолошких интервенција. Последњих

година у стручној литератури преовлађује мишљење да је употреба 1-2 ампуле локалног анестетика са адреналином безбедна за примену код кардиоваскуларних пацијената (154-156). У току стоматолошких интервенција, а пре свега орално-хирушких интервенција, комбинација ефеката болне стимулације услед неадекватне аналгезије, физиолошког стрес и директног дејства адреналина пореклом из локалног анестетичког раствора могу резултирати израженијим симпатичким одговором и порастом крвног притиска и пулса, нарочито код старијих пацијената (157). Употреба локалног анестетика са адреналином може изазвати озбиљне последице код кардиоваскуларних пацијената (154). Додатно када је утицај адреналина на кардиоваскуларни систем у питању, потребно је имати у виду чињеницу да адреналин доводи до повећања срчане фреквенције, раздражљивости и контрактилности што за последицу може имати настанак аритмија што је веома важно када су у питању пацијенти на хроничној кардиоваскуларној терапији (148). Када су у питању кардиоваскуларни пацијенти препорука је да се вазоконстриктор користи највише два пута у току интервенције, а да у случају дужих интервенција буде примењен анестетик без додатка вазоконстриктора (154). Поред поменутог ефекта када је ексцитација срца у питању, повећање концентрације адреналина у плазми може да доведе до пораста крвног притиска (157). *Kohler-Knoll E.* и сарадници сматрају да су катехоламини присутни у локалним анестетичким растворима одговорни за пораст крвног притиска у току стоматолошке интервенције (158), мада има и оних који су супротног мишљења (159). У сваком случају употреба локалног анестетика са адреналином може довести до озбиљних компликација код пацијената са хипертензијом, исхемијском болести срца и озбиљним аритмијама. Када су кардиоваскуларни пацијенти на терапији β -блокаторима у питању, примена адреналина у локалним анестетичким растворима може довести до значајног повећања крвног притиска (154). У до сада публикованој стручној литератури не постоје радови који су се бавили применом артикаина у стоматолошким интервенцијама код пацијената који су на хроничној кардиоваскуларној терапији. У оквиру ове клиничке студије праћени су параметри кардиоваскуларне функције (сistolни, дијастолни, средњи артеријски притисак и срчана фреквенција) непосредно пре давања анестезије, у току давања локално анестетичког раствора као и 5., 15., 30. и 60. минутоу након давања

анестетика. Резултати овог истраживања показали су да је група испитаника на хроничној кардиоваскуларној терапији имала више вредности систолног артеријског притиска 5 минута пре, у току и у свим временским интервалима након давања анестетика у поређењу са контролном групом испитаника (рафикон 10). Вредности срчане фреквенције су у испитиваном периоду биле константне и нису показивале статистички значајну разлику између групе испитаника на хроничној кардиоваскуларној терапији и контролне групе испитаника (Графикон 13).

У току ове студије није било изражених нежељених ефеката после апликације 4% артикаина са 1:200000 адреналина, а уочени нежељени ефекти или су пролазног карактера и не могу се приписати искључиво дејству анестетика.

6. ЗАКЉУЧАК

Резултати овог испитивања су показали да хронична кардиоваскуларна терапија скраћује период настанка анестезије, убрзава редукцију анестезиране површине и значајно скраћује трајање анестезије у поређењу са контролном групом испитаника. Када су у питању локални параметри, резултати ове студије су показали да хронична кардиоваскуларна терапија значајно смањује висину поља анестезије вестибуларне регије. Испитивање динамике промена локалних параметара анестезије је показало да хронична кардиоваскуларна терапија убрзава смањење висине, обима и површине поља анестезије вестибуларне регије. Када је у питању интензитет бола, резултати ове студије су показали да испитаници који су на хроничној кардиоваскуларној терапији имају нижи интензитет бола приликом убода иглом и у току давања анестетика у поређењу са контролном групом испитаника. Праћење кардиоваскуларних параметара је показало да испитаници на хроничној кардиоваскуларној терапији имају више вредности систолног артеријског притиска пре апликације као и у свим временским пресецима након давања анестетика у поређењу са контролном групом.

На основу претходно изнетих података и сагледавајући резултате ове студије можемо закључити да се 4% артикаина са 1:200000 адреналина може са успехом применити код пацијената који су на хроничној кардиоваскуларној терапији. С обзиром на показани утицај хроничне кардиоваскуларне терапије на бржи настанак анестезије, краће трајање анестезије, већу површину и обим поља анестезије уз мањи степен бола смањење дозе локалног анестетичког средст могло би да да жељене резултате анестезије уз смањену могућност настанка нежељених реакција. Због краћег ефекта анестезије код кардиоваскуларних пацијената, потребна је евентуална корекција дозе локалног анестетика код стоматолошких интервенција.

7. ЛИТЕРАТУРА

1. Suramaniam S, Tennant. A concise review of the basic biology and pharmacology of local analgesia. *Aust Dent J* 2005; 50:23-30
2. Tetzlaff J. The pharmacology of local anesthetics. *Anesthesiology Clinics of North America* 2000;18: 235-47
3. Ganberg S, Kramer KJ. The use of local anesthetic agents in medicine. *Dent Clin North Am* 2010; 54:601-10
4. Boyce RA, Kirpalani T, Mohan N. Updates of Topical and Local Anesthesia Agents. *Dent Clin North Am.* 2016; 60:445-71
5. Ahlstrom K, Frodel J: Local anesthetics for facial plastic procedures. *Otolaryngologic Clinics of North America* 2002;35: 29-53.
6. 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
7. Tinastepe N, Oral K. Neuropathic pain after dental treatment. *Agri* 2013; 25:1-6.
8. Graff-Radford SB. Facial pain. *Neurologist* 2009; 15:171-7
9. Harper DE, Schrepf A, Clauw DJ. Pain Mechanisms and Centralized Pain in Temporomandibular Disorders. *J Dent Res* 2016; 95:1102-8
10. Cattaral WA. Structure and function of voltage-sensitive ion channels. *Science* 1988; 242: 50-61.
11. Ritchie JM. Physiological basis for conduction myelinated nerve fibers. In: Morell P. *Myelin* ed 2. New York, Plenum Press 1984: 117-45.
12. Mc Lure HA, Rubin AP. Review of local anaesthetic agents. *Minerva Anesthesiologica* 2005; 71: 59-74
13. Ong CK, Seymour RA. Pathogenesis of postoperative oral surgical pain. *Anesth Prog* 2003; 50:5-17
14. Todorović Lj. Lokalni anestetički rastvori u: Todorović Lj i sar. *Anestezija u stomatologiji.* Beograd, Zavod za udžbenike i nastavna sredstva 1990; 35-45

-
15. Peedikayil FC, Vijayan A. An update on local anesthesia for pediatric dental patients. *Anesth Essays Res* 2013; 7:4-9
 16. Todorovic Lj, Petrovic V, Stajcic Z, Avamovic K. *Anestezija u stomatologiji*. Beograd: Nauka, 2001
 17. McLure HA, Rubin AP. Review of local anaesthetic agents. *Minerva Anesthesiol*. 2005;71:59–74
 18. Weiniger CF, Golovanevski M, Sokolsky-Papkov M, Domb AJ. Review of prolonged local anesthetic action. *Expert Opinion on Drug Delivery*. 2010; 7:737–52
 19. Renton T, Smeeton N, McGurk M. Factors predictive of difficulty of mandibular third molar surgery. *Br Dent J* 2001; 190: 607–10
 20. Malamed SF, Falkel M. Buffered local anesthetics: the importance of pH and CO₂. *SAAD Dig* 2013; 29:9-17
 21. Ritchie JM, Ritchie B, Greengard P. The active structure of local anesthetics. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 1965; 150:152–9
 22. Tsuchiya H, Ueno T, Mizogami M, Takakura K. Local anesthetics structure-dependently interact with anionic phospholipid membranes to modify the fluidity. *Chemico-Biological Interactions*. 2010; 183:19–24
 23. Tsuchiya H, Ueno T, Mizogami M. Stereostructure-based differences in the interactions of cardiotoxic local anesthetics with cholesterol-containing biomimetic membranes. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* 2011; 19:3410–5
 24. Ritchie JM. Physiological basis for conduction myelinated nerve fibers. In: Morell P. *Myelin* ed 2. New York, Plenum Press 1984; 117-45
 25. Franz DN, Perry RS. Mechanisms for differential block among single myelinated and non-myelinated axons by procaine. *J Physiol* 1974; 235:193-210
 26. Malamed S.F. Neurophysiology. In: *Handbook of local anesthesia* 4th ed. St Louis, Mosby 1997: 2-23
 27. Meechan JG. Intraoral topical anesthesia. *Periodontal* 2000 2008; 46:56-79
 28. Becker DE, Reed KL. Local anesthetics: review of pharmacological consideration. *Anesth Prog* 2012; 59:90-101

-
29. Gotta A, Donovan R, Sullivan C. The pharmacology of local anesthetics. *Ophthalmology Clinics of North America* 1998; 11:11-23
 30. Malamed S.F. Pharmacology of vasoconstrictors. In: *Handbook of local anesthesia* 4th ed. St Louis, Mosby 1997: 37-48.
 31. 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; 28:124-34
 32. Sisk A.L. Vasoconstrictors in local anesteheasia for dentistry. *Anesth Prog* 1992; 39:187-93
 33. Calatayud J, Gonzalez A. History of the development and evolution of local anesthesia since the coca leaf. *Anesthesiology* 2003; 98:1503-8.
 34. Leonard M. Carl Koller:Mankind's greatest benefactor? The story of local anesthesia. *J Dent Res* 1998; 77:535-8
 35. Hendolin H, Mattila M. Hoe-40045, ein neues Lokalanästhetikum verglichen mit Lidocain bei Epiduralanästhesie. *Prakt Anaesth.* 1974; 9:178-82
 36. Ferger P, Marxkors K. Ein neues Anästhetikum in der Zahnärztlichen Prothetik. *Dtsch Zahnarztl Z.*1973; 28:87–89
 37. Malamed SF. *Handbook of local anesthesia.* 5th edition. St Louis (MO): CV Mosby; 2004.
 38. Brinkløv MM. Effectivity of carticaine, a new local anesthetic. A survey and a double blind investigation comparing carticaine with lidocaine in epidural analgesia. *Acta Anaesth Scand.* 1977;21:5–16
 39. Center for Drug Evaluation and Research. *Approved drug products with therapeutic equivalence evaluations.* 27th edition. Washington, DC: U.S. Food and Drug Administration; 2007
 40. Malamed S, Gagnon S, Leblanc D. Efficacy of articaine:a new amide local anesthetic. *JADA* 2000; 131:635-42
 41. Schertzer ER Jr. Articaine vs. lidocaine. *J Am Dent Assoc* 2000; 131:1242–3
 42. Weaver JM. Articaine, a new local anesthetic for American dentists: will it supersede lidocaine? *Anesth Prog* 1999; 46:111–2

-
43. Gaffen AS, Haas DA. Survey of local anesthetic use by Ontario dentists. *J Can Dent Assoc* 2009; 75:649-50
 44. Daublander M, Muller R, Lipp MD. The incidence of complications associated with local anesthesia in dentistry. *Anesth Prog* 1997; 44:132-41
 45. Jakobs W. Status of dental anesthesia in Germany. *Anesth Prog* 1989; 36: 210-2
 46. Malamed SF, Gagnon S, Leblanc D. Efficacy of Articaine: A new amide local anesthetic. *J Am Dent Assoc.* 2000; 131:635-42.
 47. Malamed SF, Gagnon S, Leblanc D. Articaine hydrochloride: A study of the safety of a new amide local anesthetic. *J Am Dent Assoc* 2001; 132:177-85
 48. Verma R, Alladi R, Jackson I. Day case and short stay surgery: 2. *Anesthesia.* 2011; 66:417-34
 49. Gupta A, Kaur S, Khetarpal R, Kaur H. Evaluation of spinal and epidural anesthesia for day care surgery in lower limb and inguinoscrotal region. *J Anesthesiol Clin Pharmacol.*2011; 27:62-6.
 50. Wang GK, Calderon J, Jaw SJ, Wang SY. State-dependent block of Na⁺ channels by articaine via the local anesthetic receptor. *J Membr Biol.* 2009; 229:1-9
 51. Buckenmaier CC, Bleckner LL. Anaesthetic agents for advanced regional anaesthesia: a North American perspective. *Drugs.* 2005; 65:745-759
 52. Mojumdar EH, Lyubartsev AP. Molecular dynamics simulations of local anesthetic articaine in a lipid bilayer. *Biophysical Chemistry.* 2010; 153:27-35
 53. Nizharadze N, Mamaladze M, Chipashvili N, Vadachkoria D. Articaine-the best choice of local anesthetic in contemporary dentistry. *Georgian Medical News.* 2011; 190:15-23
 54. Katyal V. The efficacy and safety of articaine versus lignocaine in dental treatments: A meta-analysis. *J Dent.* 2010;38:307-17
 55. Vree TB, Van Oss GE, Gielen MJ, Booij LH. Epidural metabolism of articaine to its metabolite articainic acid in five patients after epidural administration of 600 mg articaine. *J Pharm Pharmacol.* 1997; 49:158-63
 56. Oertel R, Rahn R, Kirch W. Clinical pharmacokinetics of articaine. *Clin Pharmacokinet.* 1997; 33:417-25

-
57. Oertel R, Ebert U, Rahn R, Kirch W. The effect of age on pharmacokinetics of the local anesthetic drug articaine. *Reg Anesth Pain Med.* 1999; 24:524-8
 58. Yapp KE, Hopcraft MS, Parashos P. Articaine: a review of the literature. *Br Dent J.* 2011; 210:323–9
 59. Yeung V. Articaine-to use or not to use? 2016; 32:50-4
 60. Yapp KE, Hopcraft MS, Parashos P. Dentists' perceptions of a new local anaesthetic drug-articaine. *Aust Dent J.* 2012; 57:18–22
 61. Hintze A, Paessler L. Comparative investigations on the efficacy of articaine 4% (epinephrine 1:200,000) and articaine 2% (epinephrine 1:200,000) in local infiltration anaesthesia in dentistry-a randomised double-blind study. *Clin Oral Investig* 2006;10:145–150
 62. Fritzsche C, Pässler L. Ultracain D-S und ultracain 2%-suprarenin-vergleichende untersuchungen zur lokalanästhesie in der zahnärztlichen chirurgie. *Quintessenz.* 2000; 51:507–514
 63. 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; 44:746–51
 64. Malamed SF. Local anesthetics: Dentistry's most important drugs, clinical update 2006. *J Calif Dent Assoc.* 2006; 34:971–6
 65. Kämmerer PW, Palarie V, Daubländer M, Bicer C, Shabazfar N, Brüllmann D, et al. Comparison of 4% articaine with epinephrine (1:100,000) and without epinephrine in inferior alveolar block for tooth extraction: Double-blind randomized clinical trial of anesthetic efficacy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2012; 113:495–9
 66. Sack U, Kleemann PP. Intraoral conduction anesthesia with epinephrine- containing local anesthetics and arterial epinephrine plasma concentration. *Anesth Pain Control Dent.* 1992; 1:77–80
 67. Mather LE, Tucker GT. Properties, absorption, and disposition of local anesthetic agents. In: Cousins MJ, Carr DB, Horlocker TT, Bridenbaugh PO, editors. *Neural*

-
- Blockade in Clinical Anesthesia and Pain Medicine.4th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer/Lippincott Williams and Wilkins; 2009: 48–95.
68. Vree TB, Simon MA, Gielen MJM, Booij LHDJ. Regional metabolism of articaine in 10 patients undergoing intravenous regional anaesthesia during day case surgery. *Br J Clin Pharmacol.* 1997; 44:29–34
69. Grossmann M, Sattler G, Pistner H, et al. Pharmacokinetics of articaine hydrochloride in tumescent local anesthesia for liposuction. *J Clin Pharmacol.* 2004; 44:1282–9
70. Srinivasan N, Kavitha M, Loganathan CS, Padmini G. Comparison of anesthetic efficacy of 4% articaine and 2% lidocaine for maxillary buccal infiltration in patients with irreversible pulpitis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2009; 107:133–6
71. Mikesell P, Nusstein J, Reader A, Beck M, Weaver J. A comparison of articaine and lidocaine for inferior alveolar nerve blocks. *J Endod.* 2005; 31:265–70
72. Vučović D, Pavlović A. Sistemske toksične reakcije na lokalne anestetičke rastvore. In: *Urgentna medicina u stomatološkoj praksi*, Beograd, Don Vas, 2011: 114-7.
73. Malamed SF. 5th ed. St. Louis: Mosby; 2004. *Handbook of local anesthesia*; p. 320
74. Malamed SF. 5th ed. St. Louis: Mosby; 2004. *Handbook of local anesthesia*; p. 73
75. Davis E, Loiacono R, Summers RJ. The rush adrenaline: drugs in sport acting on the beta-adrenergic system. *R J Pharmacol* 2008; 154:584-97
76. Pabst L, Nusstein J, Drum M, Reader A, Beck M. The Efficacy of a Repeated Buccal Infiltration of Articaine in Prolonging Duration of Pulpal Anesthesia in the Mandibular First Molar. *Anesth Prog.* 2009; 56:128–34
77. Vree TB, Gielen MJ. Clinical pharmacology and the use of articaine for local and regional anesthesia. *Best Pract Res Clin Anesthesiol* 2005; 19:293–308
78. Guidelines Committee 2003 European Society of Hypertension–European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003; 21:1011–53
79. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, Jones JW, Materson JB, Oparil S, Wright JT, Roccella EJ, and the National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee Seventh Report of the Joint National

-
- Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. Hypertension 2003; 42:1206–52
80. Wolf-Maier K, Cooper RS, Banegas JR, Giampaoli SHense HW, Joffres M, Kastarinen M, Poulter N, Primatesta P, Rodrigues-Artalejo F, Stegmayr B, Thamm M, Tuomilehto J, Vanuzzo D, Vescio F. Hypertension prevalence and blood pressure levels in 6 European countries, Canada, and United States. JAMA 2003; 289:2363-9
81. Hajjar I, Kotchen TA. Trends in prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in the United States, 1988-2000. JAMA 2003; 290:199-206
82. Kozarević Đ, Vojvodić N, Račić Ž, McGee D, Dawber TB. Trends in blood pressure and hypertension: the Yugoslavia CVD Study. International Symposium of Essential Hypertension. Herceg Novi, 1978
83. Herman WW, Konzelman JL Jr, Prisant LM; Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. New national guidelines on hypertension: A summary for dentistry. J Am Dent Assoc. 2004; 135: 576-84
84. Mask AG Jr. Medical management of the patient with cardiovascular disease. Periodontol 2000. 2000; 23:136-41
85. Gómez-Moreno G, Guardia J, Cutando A, Calvo-Guirado JL. Pharmacological interactions of anti-inflammatory-analgesics in odontology. Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2009; 14: 81-9.) (Salort-Llorca C, Mínguez-Serra MP, Silvestre-Donat FJ. Interactions between ibuprofen and antihypertensive drugs: Incidence and clinical relevance in dental practice. Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2008; 13:717-21
86. Cáceres MT, Ludovice AC, Brito FS, Darrieux FC, Neves RS, Scanavacca MI, et al. Effect of local anesthetics with and without vasoconstrictor agent in patients with ventricular arrhythmias. Arq Bras Cardiol. 2008; 91: Silvestre FJ, Verdú MJ, Sanchos JM, Peñarrocha M. Effects of vasoconstrictors in dentistry upon systolic and diastolic arterial pressure. Med Oral. 2001; 6: 57-63.128-33
87. Silvestre FJ, Verdú MJ, Sanchos JM, Peñarrocha M. Effects of vasoconstrictors in dentistry upon systolic and diastolic arterial pressure. Med Oral. 2001; 6:57-63

-
88. Laragnoit AB, Neves RS, Neves IL, Vieira JE. Locoregional anesthesia for dental treatment in cardiac patients: a comparative study of 2% plain lidocaine and 2% lidocaine with epinephrine (1:100,000). *Clinics (Sao Paulo)*. 2009; 64:177-82.
 89. Conrado VC, de Andrade J, de Angelis GA, de Andrade AC, Timerman L, Andrade MM, et al. Cardiovascular effects of local anesthesia with vasoconstrictor during dental extraction in coronary patients. *Arq Bras Cardiol*. 2007; 88:507-13.
 90. Rose LF, Mealey B, Minsk L, Cohen DW. Oral care for patients with cardiovascular disease and stroke. *J Am Dent Assoc*. 2002; 133:37-44
 91. Margaix-Muñoz M, Jiménez-Soriano Y, Poveda-Roda R, Sarrión G. Cardiovascular diseases in dental practice. Practical considerations. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2008; 13:296-302
 92. Wong ND. Epidemiological studies of CHD and the evolution of preventive cardiology. *Nat Rev Cardiol* 2014; 11:276-89
 93. Libby P, Theroux P. Pathophysiology of Coronary Artery Disease. *Circulation* 2015; 111:3481-8
 94. Sakakura K, Nakano M, Otsuka F, Ladich E, Kolodgie FD, Virmani R. Pathophysiology of atherosclerosis plaque progression. *Heart Lung Circ* 2013; 22:399-411
 95. Elad S, Zadik Y, Kaufman E, Leker R, Finfter O, Findler M. A new management approach for dental treatment after a cerebrovascular event: a comparative retrospective study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2010; 110:145-50
 96. Silvestre FJ, Miralles-Jorda L, Tamarit C, Gascon R. Dental management of the patient with ischemic heart disease: an update. *Med Oral*. 2002; 7:222-30.
 97. Rose LF, Mealey B, Minsk L, Cohen DW. Oral care for patients with cardiovascular disease and stroke. *J Am Dent Assoc*. 2002; 133: 37-44.
 98. Greenwood M. Medical emergencies in the dental practice. *Periodontol 2000*. 2008; 46:27-41
 99. Silvestre-Donat FJ. Dental management of ischaemic heart disease. *Medicina Oral*. 2003; 8:230

-
100. Elad S, Zadik Y, Kaufman E, Leker R, Finfter O, Findler M. A new management approach for dental treatment after a cerebrovascular event: a comparative retrospective study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2010; 110: 145-50
 101. Mant J, Doust J, Roalfe A, Barton P, Cowie MR, Glasziou P, Mant D, McManus RJ, Holder R, Deeks J, Fletcher K, Qume M, Sohanpal S, Sanders S, Hobbs FD. Systematic review and individual patient data meta-analysis of diagnosis of heart failure, with modelling of implications of different diagnostic strategies in primary care. *Health Technol Assess* 2009; 13:1-207
 102. Paulus WJ, Tschope C, Sanderson JE, Rusconi C, Flachskampf FA, Rademakers FE, Marino P, Smiseth OA, De Keulenaer G, Leite-Moreira AF, Borbely A, Edes I, Handoko ML, Heymans S, Pezzali N, Pieske B, Dickstein K, Fraser AG, Brutsaert DL. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2007; 28:2539-50
 103. Chen J, Normand SL, Wang Y, Krumholz HM. National and regional trends in heart failure hospitalization and mortality rates for Medicare beneficiaries, 1998-2008. *JAMA* 2011; 306:1669-78.
 104. Mosterd A, Hoes AW. Clinical epidemiology of heart failure. *Heart* 2007;93:1137-46
 105. Chaudhry S, Jaiswal R, Sachdeva S. Dental consideration in cardiovascular patients: A practical perspective. *Indian Heart J* 2016; 68:572-5
 106. Steinhauer T, Bsoul SA, Terezhalmly GT. Risk stratification and dental management of the patient with cardiovascular diseases. Part I: Etiology, epidemiology and principles of medical management. *Quintessence Int.* 2005; 36:119-37
 107. Muzyka BC. Atrial Fibrillation and its relationship to dental care. *J Am Dent Assoc.* 1999; 130:1080-5
 108. Friedlander AH, Yoshikawa TT, Chang DS, Feliciano Z, Scully C. Atrial fibrillation: pathogenesis, medical-surgical management and dental implications. *J Am Dent Assoc.* 2009; 140:167-77

-
109. Becker DE. Preoperative Medical Evaluation: Part 1: General Principles and Cardiovascular Considerations. *Anesth Prog.* 2009; 56:92-103
 110. Bangalore S, Messerly F, Kostis JB, Pepine CJ. Cardiovascular protection using beta-blockers: A critical review of evidence. *JACC* 2007; 50:563-72
 111. Lindholm LH, Carlberg B, Samuelsson O. Should beta blockers remain first choice in the treatment of primary hypertension? A meta-analysis. *Lancet* 2005; 366:1545-53
 112. Rocco TP, Fang JC. Pharmacotherapy of congestive heart failure. In: Brunton LL, Lazo JS, Parker KL, eds. *Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 11th ed. New York: McGraw-Hill, 2006
 113. Lakshman MR, Reda DJ, Materson BJ, Cushman WC, Freis ED. Diuretics and beta-blockers do not have adverse effects at 1 year on plasma lipid and lipoprotein profiles in men with hypertension. Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents. *Arch Intern Med* 1999; 159:551-8
 114. Collins R, Peto R, Godwin J, MacMahon S. Blood pressure and coronary heart disease. *Lancet* 1990; 336:370-1
 115. Kennedy HL. Current Utilization Trends for β -Blockers in Cardiovascular Disease *Am J Med* 2001; 110:2-6
 116. Olin BR, Hebel SK, Dombek CE, eds. *Drug Interaction Facts*. St Louis, Mo: Facts and Comparisons Inc, 2007.
 117. Braunwald E. ACE inhibitors - A cornerstone of the treatment of heart failure. *N Engl J Med.* 1991; 325:351-3.
 118. Levey BA. Angiotensin converting enzyme inhibitors and cough. *Chest.* 1990; 98:1052-53.
 119. Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICROHOPE substudy. *Lancet* 2000; 355:253-259.
 120. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in Type 2 diabetes. *BMJ* 1998; 317:703-713.

-
121. Kobr L, Torp-Pedersen C, Carlsen JE, Bagger H, Eliassen P, Lyngborg K, et al. A clinical trial of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor trandolapril in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Trandolapril Cardiac Evaluation (TRACE) Study Group. *N Engl J Med.* 1995; 333:1670–6.
 122. Brown MJ, Palmer CR, Castaigne A, de Leeuw PW, Mancia G. Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. *Lancet* 1993; 342:821–8
 123. Zanchetti A, Crepaldi G, Bond G, Gallus G, Veglia M, Mancia G. Effects of fosinopril and pravastatin on progression of asymptomatic carotid atherosclerosis in hypertension: results of the Plaque Hypertension Lipid Lowering Italian Study (PHYLLIS). *J Hypertens* 2003; 21:346-9
 124. Nakao N, Yoshimura A, Morita H, Takada M, Kayano T, Ideura T. Combination treatment of angiotensin-II receptor blocker and angiotensin-converting-enzyme inhibitor in non-diabetic renal disease (COOPERATE): a randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 36:117–124.
 125. Maurer M, Bader M, Bas M, Bossi FC, Cicardi M, Cugno M, Howarth P, Kaplan A, Kojda G, Leeb-Lundberg F. New topics in bradykinin research. *Allergy* 2011; 66:1397–406
 126. Morimoto T, Gandhi TK, Fiskio JM, Seger AC, So JW, Cook EF. Development and validation of a clinical prediction rule for angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced cough. *J. Gen. Intern. Med.* 2004; 19:684–691.
 127. Seymour RA, Thomason JM, Nolan A. Angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors and their implications for the dental surgeon. *Br Dent J* 1997; 183:214–8
 128. How drugs act: cellular aspects-excitation, contraction and secretion. In: Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Flower RJ, Henderson G, editors. *Rang & Dale's Pharmacology*, 7th ed. Edinburgh: Churchill Livingstone; 2011, 49-65
 129. Michael T, Hoffman BB. Treatment of Myocardial Ischemia and Hypertension. In: Brunton L, Chabner B, Knollman B, editors. *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 12th ed. New York: McGraw-Hill; 2011, 745-88

-
130. Katzung G. Vasodilators & the Treatment of Angina Pectoris. In: Katzung BG, Trevor J, Masters B, editors. Basic & Clinical Pharmacology. 11th. ed. McGraw-Hill; 2012, 193-210
 131. Westbrook P, Bednarczyk EM, Carlson M, Sheehan H, Bissada NF. Regression of nifedipine-induced gingival enlargement following switch to a same class calcium channel blocker, isradipine. *J Periodontol.*1997; 68:645-650.
 132. Haas DA. Adverse drug interactions in dental practice: interactions associated with analgesics, Part III in a series. *J Am Dent Assoc.* 1999; 130:397–407.
 133. Hogan J and Radhakrishnan j. The assessment and importance of hypertension in the dental setting, *Dental Clinics of North America* 2012; 56:731–45
 134. Waters BG. Providing dental treatment for patients with cardiovascular disease. *Ont Dent* 1995; 72:731-45
 135. Hupp JR. Advances in cardiovascular pharmacological therapy. *J Oral Maxillofac Surg.* 1992; 50:157-62
 136. Torrance GW, Feeny D, Furlong W. Visual analog scales: do they have a role in the measurement of preferences for health states? *Med Decis Making.* 2001; 21:329-34
 137. Brković B, Gardašević M, Roganović J, Jović N, Todorović Lj, Stojić D. Lidocaine+clonidine for maxillary infiltration anaesthesia: parameters of anaesthesia and vascular effects. *Int.J Oral Maxillofac Surg.* 2008; 37:149-155
 138. Brković B, Zlatković M, Jovanović D, Stojić D. Maxillary infiltration anaesthesia by ropivacaine for upper third molar surgery. *Int.J Oral Maxillofac Surg.* 2010; 39:36-41
 139. Brković B, Todorović Lj, Stojić D. Comparison of clonidine and epinephrine in lidocaine anaesthesia for lower third molar surgery. *Int. J Oral Maxillofac Surg.* 2005; 34:401-406
 140. Moore PA, Doll , Delie RA, Hemostatic and anesthetic efficacy of 4% articaine HCL with 1:200,000 epinephrine and 4% articaine HCL with 1:100,000 when administrated intraorally for periodontal surgery. *J Period* 2007; 78:247-53
 141. Verma R, Alladi R, Jackson I. Day case and short stay surgery: 2 *Anesthesia.* 2011; 66:417–34

-
142. Tofoli GR, Ramacciato JC, de Oliveira PC, Volpato MC, Groppo FC, Ranali J. Comparison of effectiveness of 4% articaine associated with 1: 100,000 or 1: 200,000 epinephrine in inferior alveolar nerve block. *Anesth Prog* 2013; 50:164–168
 143. Moore PA, Boynes SG, Hersh EV, DeRossi SS, Sollecito TP, Goodson JM, Leonel JS, Floros C, Peterson C, Hutcheson M. The anesthetic efficacy of 4 percent articaine 1:200,000 epinephrine: two controlled clinical trials. *J Am Dent Assoc* 2006; 137:1572–1581
 144. Abdulwahab M, Boynes S, Moore P, Seifikar S, Al-Jazzaf A, Alshuraidah A, Zovko J, Close J. The efficacy of six local anesthetic formulations used for posterior mandibular buccal infiltration anesthesia. *J Am Dent Assoc* 2009; 140:1018–24
 145. Hersh EV, Giannokopoulos H, Levin LM. The pharmacokinetics and cardiovascular effect of high dose articaine with 1:100,000 and 1:200,000 epinephrine. *J Am Dent Assoc* 2006; 137:1562-71
 146. Cruz-Pamplona M, Jimenez-Soriano Y, Sarrion-Perez MG. Dental consideration with heart disease. *Oral Med and Path* 2011; 3:97-105
 147. Ray K. Local anaesthesia in dental surgery. In: Green RA, Copland MP. *Anaesthesia and Analgesia in Dentistry*. 1st ed, London: H.K.Lewis and Co.Ltd, 1973; 309-311.
 148. Jowett NI, Cabot LB. Patients with cardiac disease: considerations for the dental practitioner. *British Dental Journal* 2000; 189:297–302.) (Boyd BC. Review of antihypertensive agents for the dental clinician. *Alpha Omegan* 2003; 96:47–52
 149. Sisk AL. Long-acting local anesthetics in dentistry. *Anesth Prog* 1992; 39:53-60
 150. Haas D. An update on local anesthetics in dentistry. *J Can Dent Assoc* 2002; 68:46-51
 151. Katz J, Melzack R. Measurement of pain. *Surgical Clinics of North America* 1999; 79:231-52
 152. 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; 69:2731-8
 153. 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

-
154. 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; 92:610-6
 155. Brown R.S, Rhodus N.L. Epinephrine and local anesthesia revisited. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2005; 100:401-8
 156. 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; 88:545-51
 157. Matsumura K, Miura K, Takata Y. Changes in blood pressure and heart rate variability during dental surgery. *AJH* 1998;11: 1376-80
 158. 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
 159. Devenport RE, Porcellini RJ et al. Effects of anesthetics containing epinephrine on catecholamine levels during periodontal surgery. *J Periodontol* 1990; 61:553-8.