

# ФАРМАКОТЕРАПИЈА У СТОМАТОЛОГИЈИ

## скрипта

аутор: проф. др Слободан Јанковић  
Медицински факултет у Крагујевцу

### 1. КАРИЈЕС И ФЛУОР

#### 1.1 ПРЕВЕНЦИЈА КАРИЈЕСА ФЛУОРОМ

Превенција каријеса подразумева три методе које треба истовремено примењивати: (1) ојачавање и заштита зуба; (2) уклањање хранљивих материја за бактерије из усне дупље и (3) отклањање плака физичким и хемијским средствима. То практично значи да особа треба да има правилне навике у исхрани, да редовно пере зубе четкицом и пастом, да напрслине на gleђи зуба треба што пре затворити и да треба превентивно применити препарате флуора.

#### Механизам дејства флуора

Ако је флуор присутан у води, расте његова концентрација у крви, па се депонује у gleђи. У gleђи концентрација флуора расте од унутра ка споља. Флуор делује превентивно против каријеса ако се примењује пре него што израсту стални зуби, али и ако се даје пошто су зуби већ израсли.

Када се флуор примењује превентивно код деце којој зуби још нису израсли, он повећава величину кристала у gleђи; већи кристали се слабије растварају под дејством киселине коју стварају бактерије, па је gleђ отпорнија на каријес. Кусписи (неравнине на контактної површини зуба) на зубима деце којој је даван флуор пре њиховог избијања су више заобљени, и тиме отпорнији на настанак прскотина.

Када се флуор примењује превентивно после избијања сталних зуба, он изазива следеће позитивне промене:

- инхибира деминерализацију и убрзава реминерализацију gleђи код раног каријеса
- чини gleђ отпорнијом на дејство бактерија
- смањује стварање киселине у плаку тако што инхибира гликолизу код бактерија које стварају каријес
- инхибира синтезу ванћелијског полисахарида у плаку
- донекле спречава настанак пеликуле и плака
- у већој концентрацији се везује за протеине у плаку, од којих се при порасту киселости у усној дупљи ослобађа у јонској форми, која је делотворнија

Флуор делује боље превентивно код каријеса на глатким површинама, него код каријеса у удубљењима зуба.

#### 1.2 ТОКСИЧНОСТ ФЛУОРА

Флуор се брзо апсорбује после оралне примене, тако да се већ после 1 сата могу измерити максималне концентрације у серуму. Излучује се преко бубрега, а продире у пљувачку, млеко и

кроз плаценту у мањој мери.

Ако се флуор налази у великој концентрацији у пијаћој води, па га особа уноси више година, може доћи до промена на глеђи у виду белих мрља, настанка рупица и измене боје. Таква појава се назива ФЛУОРОЗА, и узрокована је већом порозношћу спољашњег слоја глеђи. Флуороза почиње да се јавља ако је концентрација флуора у води већа од 0.9 ppm (0.9 : 1,000,000), а јако је изражена ако је концентрација већа од 2 ppm.

Ако се флуор уноси у виду лековитог препарата, дневне дозе мање од 1 мг/кг не делују токсично. Потенцијално летална доза је 5 мг/кг, а сигурно летална доза је између 32 и 64 мг/кг телесне тежине.

Обичне пасте за прање зуба садрже 1-1.5 мг флуора по милилитру. Течности за испирање уста садрже 0.23 мг флуора по милилитру, а АФП гел 12.3 мг флуора по милилитру. Средство за избељивање зуба са флуором садржи 22.6 мг флуора по милилитру.

Ако је особа која се отровала флуором унела мање од 5 мг по килограму, довољно је само дати јој да пије пар литара млека. Калцијум из млека везује флуор и спречава његову апсорпцију. Ако је унето више од 5 мг по килограму, индиковано је изазивање повраћања или испирање желуца. Флуоридни јон у крви везује калцијум и магнезијум, ствара нерастворна једињења са њима, која се таложе у ткивима, што доводи до хипокалцемије и хипомагнезијемije. Због изражене хипокалцемије и хипомагнезијемije долази са једне стране до смањене коагулабилности крви и крварења (јер је калцијум потребан за процес коагулације), а са друге до аритмија на срцу (због поремећаја у спровођењу импулса). У случају изразитог поремећаја нивоа калцијума и магнезијума, треба применити интравенски калцијум глуконат (10 милилитара 10%-тног раствора) и/или магнезијум сулфат (20 мл 20% раствора, током 20 минута), веома полако, да не би дошло до додатних поремећаја ритма.

## Биланс користи и штете од флуорисања воде за пиће

Флуорисање воде за пиће значајно смањује учесталост каријеса у популацији. Флуороза је у популацијама које пију флуорисану воду присутна само у најбезазленијој форми. Флуорисање воде није повезано са повећањем учесталости фрактура, нити са остеосаркомом.

### 1.3 ПЛАНИРАЊЕ И ПРИМЕНА ФЛУОРА

Када се флуорид примењује системски, то треба чинити само на један од ниже наведених начина. Примена на више начина истовремено може довести до флуорозе.

Флуорисање воде – флуор се додаје води за пиће у концентрацији од 1 мг/литру. Флуорисање воде смањује учесталост каријеса за око 50%.

Примена флуора путем таблета или капи, у дневној дози од 1 милиграм, је добра замена за флуорисану воду за пиће, јер постиже исти ефекат.

Такође је са успехом примењивано млеко које садржи флуор, у концентрацији 2.5 до 7 ppm. Најзад, могућа је и примена кухињске соли која садржи флуоридне јоне.

Локалну примену препарата флуора може вршити стоматолог или сам пацијент. Стоматолози користе велики број различитих гелова, средстава за избељивање или течности, које треба да примењују само на појединачне зубе са каријесом, да не би дошло до предозирања. Третман се понавља 2 до 4 пута годишње. Оваква примена флуора смањује учесталост каријеса за 40%. Сам пацијент може да примењује течности за испирање уста које садрже натријум-флуорид. Ако течност за испирање уста има концентрацију флуора 0.05%, користи се сваки дан,

а ако је концентрација виша (0.2%), користи се само једном недељно. Течност за испирање уста са флуором смањује учесталост каријеса и до 60%. Пасте за зубе садрже флуор у концентрацији до 1.5 мг по центиметру пасте, што смањује учесталост каријеса за 15%.

Препоручује се профилактичка примена флуора системски код деце која живе у области где је концентрација флуора у води мања од 0.3 ппм, и то: од 6 месеци до 3 године старости 0.25 мг дневно, од 3 до 6 година старости 0.5 мг дневно, и код деце старије од 6 година 1 мг дневно. Таквој деци треба прати зубе пастом са више од 1000 ппм флуора два пута дневно док не напуне 3 године, а затим треба користити пасте са око 1500 ппм флуора. Користити при једном прању зуба количину пасте која одговара величини зрна грашка. Зубе треба прати флуорисаним пастама од момента појаве првих млечних зуба, па надаље. После прања зуба детету треба рећи да испљуне пасту, али да не испира потом уста водом.

## **2. ПЛАК И ФИСУРЕ**

### **2.1 Хемијска средства за уклањање зубног плака.**

Плак је једна врста биофилма, који је веома чврсто залепљен за површину зуба, и у коме се налазе бактерије.

Да би се хемијским путем уклонио плак, потребно је да у усној дупљи између obroка буде стално присутан неки антисептик, који ће убијати бактерије. Тренутно само један антисептик има потребна својства, тј. може се дуже задржати у усној дупљи. То је хлорхексидин, антисептик који је позитивно наелектрисан, и који делује бактерицидно и фунгицидно. Због свог позитивног наелектрисања, хлорхексидин се везује за негативно наелектрисане протеине плака, површине слузокоже усне дупље и пљувачке, одакле се постепено отпушта. Обично се припрема у виду течности за испирање уста (0.2%) или у виду гела (1%).

Хлорхексидин се примарно користи за лечење гингивитиса, али пошто отклања плак, користан је и за превенцију каријеса. Треба га користити за превенцију каријеса пре свега код хендикепираних особа (које слабије одржавају хигијену усне дупље) и код особа којима се пљувачка слабије лучи.

Нежељена дејства хлорхексидина су пребојавање зуба, поремећај укуса и пролазни оток пљувачних жлезда.

Хлорхексидин је мање ефикасан када је плак велике дебљине. Такође треба знати да пасте за зубе инактивирају хлорхексидин.

### **2.2 Имунизација против каријеса**

На вакцини против бактерије која изазива каријес (*Streptococcus mutans*) је до сада јако много рађено, али вакцина још није доспела до практичне примене. Један од разлога је велика варијабилност сојева ове бактерије, а други потенцијална нежељена дејства, која има свака вакцина. Такође, постоји и проблем укрштене реактивности између вакцине и ћелија срчаног мишића.

Вакцина би пре свега изазвала стварање ИгА антитела у пљувачци (антитела иначе чине око 1 до 3% садржаја пљувачке), која неутралишу стрептокок у денталном плаку и тиме

спречавају настанак каријеса. До сада су направљене вакцине за оралну, интраназалну и поткожну примену. Вакцинисала би се деца млађа од 6 месеци, а затим би се после неколико година вршила ревакцинација. У досадашњим клиничким студијама на људима показано је да вакцина доводи до пораста концентрације специфичних антитела у пљувачи.

Антигени бактерије *Streptococcus mutans* који су се до сада користили за израду вакцине су: адhezини, глукозил трансфераза и протеин који везује глукан.

Осим на вакцини, данас се доста ради и на пасивној имунизацији, кроз унос готових антитела створених нпр. у млеку крвава које су имунизоване са *Streptococcus mutans*, или у генетски модификованим ћелијама дувана. Пасивна имунизација би била практично без нежељених дејстава, а производња антитела новим технологијама генетског инжињеринга довољно јефтина за масовну примену.

### 2.3 Затварање фисура на глеђи

Фисуре (пукотине) и рупице на глеђи су тако мале, да влакна четкице за зубе не могу да уђу у њих и очисте плак. Зато се у фисурама и рупицама бактерије несметано развијају и постепено доводе до настанка каријеса. Да би се тај процес спречио, фисуре и рупице треба попунити (залити) заштитним материјалом кроз који бактерије не могу да продру.

Затварање фисура и рупица треба радити унутар периода од две године после избијања зуба. Пре свега се заштитним слојем превлаче сталне шестице, и то код деце са поремећеним развојем или код деце која су имала изражен каријес на млечним зубима. Код такве деце треба пресвући заштитним слојем све површине шестица, најбоље одмах пошто зуби потпуно израсту. Ако је једна од шестица већ захваћена каријесом на оклузалној површини када се одлучимо на затварање фисура и рупица, онда треба пресвући све остале здраве шестице и седмице.

Ако нисмо сигурни да ли је шестица већ захваћена каријесом или се само ради о пребојености неке фисуре, урадићемо рендгенски снимак. Ако снимак покаже да се ради само о дефекту у глеђи, зуб треба залити и потом пратити кроз контроле да ли се каријес развија. Ако је дефект продро до у дентин, али шупљина не захвата више од 1/3 оклузалне површине зуба, треба поставити превентивну смолу у дефект, а затим контролисати пацијента. Смолa се одржи годину дана код 85% пацијената, а пет година код 50% пацијената. Друга могућност је да се уради класично пломбирање зуба.

#### *Средства за заливање зуба*

Средства за заливање зуба се могу класификовати према методу полимеризације (помоћу светла или спонтана полимеризација), према врсти **смоле** (уретан диакрилат или Бис-ГМА смола), према боји (провидна или непровидна) и према томе да ли имају у себи честице за испуну пукотина или не (“филовани” или “не-филовани”). Код свих смола за успешно постављање на зуб је неопходно да површина зуба буде потпуно сува, што је понекада тешко постићи када дете не сарађује. У таквим ситуацијама се могу уместо смола користити **стакло-јономер цементи**, који могу полимеризовати и залепити се и у влажној средини. Стакло-јономер цементи имају још ту повољност да отпуштају флуор, што је од додатне користи у превенцији каријеса. Стакло-јономер цементи краће остају на зубима од смола.

### 2.4 Техника затварања (заливања) фисура на глеђи

Да би се успешно поставила заштитна смола на зуб, потребно је спровести следећи низ поступака:

- а. очистити плак са зуба колико се може;
- б. изоловати зуб и добро га осушити;
- в. нанети 30 до 50%-тну фосфорну киселину на зуб, и оставити је да га нагриза 20 до 40 секунди;
- г. добро испрати киселину, затим поново изоловати зуб и осушити га највише колико се може;
- д. нанети средство за лепљење смоле на глеђ зуба;
- ђ. нанети средство за заливање (смолу), и сачекати према упутству произвођача;
- е. покушати да се смола скине; ако не може, значи да је добро постављена.

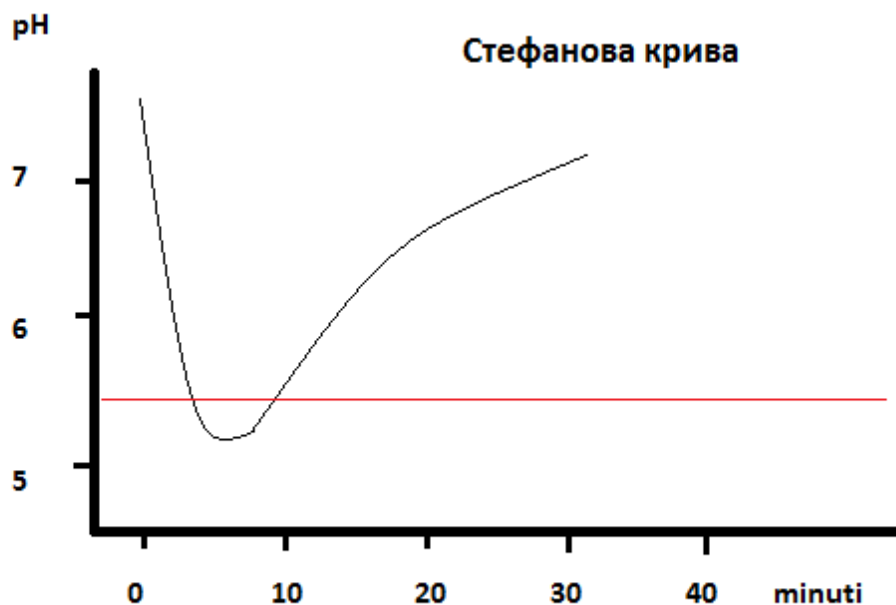
### 3. ШЕЋЕР И КАРИЈЕС

#### 3.1 Утицај шећера у исхрани на настанак каријеса.

Шећер у храни се може налазити у облику моносахарида, дисахарида или полисахарида. Полисахариди су најмање штетни у погледу настанка каријеса, јер се недовољно разграђују у усној дупљи, па их бактерије најмање искоришћавају. Од моносахарида у храни се највише налазе глукоза, фруктоза (воћни шећер), маноза и галактоза. Од дисахарида, најзначајнији су малтоза, лактоза (млечни шећер) и сахароза (бели шећер). Са аспекта исхране, шећер који се уноси се може рачунати као “ендогени” и “егзогени”. “**Ендогени**” шећер се налази као део ћелија хране (нпр. у воћу и поврћу) и мање је доступан бактеријама у усној дупљи, тј. мање је кариоген. “**Егзогени**” шећер је слободан у храни и доступан је бактеријама, тако да делује више кариогено; у егзогене шећере спада шећер из млека и слаткиша.

Количина унетог шећера, учесталост уноса, концентрација шећера у храни и лепљивост намирница за зубе које садрже шећер су у директној корелацији са учесталошћу и степеном каријеса. Јакоје значајно и да ли се пљувачка нормално лучи; после слатког оброка пљувачка враћа рН вредност у усној дупљи на нормалу, што спречава деминерализацију зуба и појаву каријеса.

Постоје експериментални докази да је уношење слатке хране праћено снижењем рН вредности у усној дупљи. Такозвана Стефанова крива показује резултате из клиничких испитивања који су показали кретање рН вредности у устима после чаше слатког пића. Већ после 5 минута од уношења слатког пића рН пада испод 5.5, што омогућава деминерализацију зуба. Колико ће рН бити испод ове критичне вредности зависи од степена лучења пљувачке, узимања друге хране или пића после слатког оброка, итд.



### 3.2 Методе за смањење шећера у исхрани: избор намирница – вештачки заслађивачи

Да би се смањио штетан утицај шећера, пацијенте би требало научити да избегавају “грицкање” између оброка, и да број оброка у току дана сведу на највише три; после сваког оброка требало би да се оперу зуби четкицом и пастом.

Такође би требало бирати храну која уместо шећера има заслађиваче који нису кариогени ни канцерогени. Држава би требало да донесе прописе који ће терати произвођаче хране да је измене тако да се мање лепи за зубе и да садржи минималну количину шећера.

Ако је вода за пиће флуорисана, особа не би требало да унесе више од 55 грама чистих шећера дневно да би избегла каријес, а ако вода није флуорисана, каријес се може избећи ако се унос чистих шећера смањи испод 40 грама дневно.

У следећој табели се налазе наведени заслађивачи који се користе у индустријски произведеним намирницама.

Назив заслађивача	Шифра заслађивача (Е код)	Склоност изазивању каријеса	Колико пута је више слатак од глукозе	Нежељена дејства
Глукоза		+++	1	
Сорбитол	E420	+	0.5	

Назив заслађивача	Шифра заслађивача (Е код)	Склоност изазивању каријеса	Колико пута је више слadak од глукозе	Нежељена дејства
Манитол	E421	+	0.7	
Глицерол	E422	0	0.6	
Ацесулфам калијум	E950	0	130	
Аспартам	E951	0	200	Контраиндикован код фенилкетонурије
Цикламат	E952	0	30	Забрањен у САД јер изазива карцином бешике код пацова
Изомалт	E953	+	0.5	
Сахарин	E954	0	500	Прво је слadak, потом горак
Сукралоза (хлорирана сахароза)	E955	+	600	
Алитам	E956	0	2000	
Тауматин	E957	0	4000	
Неохесперидин дихидрочалкон	E959	0	1500	
Малтитол	E965	+	0.9	
Лактитол	E966	0	0.4	
Ксилитол	E967	0	1	Дијареја
Еритритол	E968	0	0.7	

Треба бити опрезан када се пацијентима препоручује узимање хране која садржи заслађиваче уместо глукозе. Пре неколико година појавиле су се епидемиолошке студије које су показале да особе које користе храну и пића са вештачким заслађивачима уносе више калорија и имају већу телесну тежину од особа које користе храну и пића са природним шећерима.

### 3.3 Анализа дијете и саветовање пацијената

Од пацијената који долазе у стоматолошку ординацију треба узети детаљну анамнезу о њиховом начину исхране. Ако уочимо неправилности у начину исхране које доприносе

настанку каријеса, треба пацијента саветовати да те неправилности исправи.

Принципи којих се треба придржавати како не би исхрана доприносила настанку каријеса су:

- а. смањити учесталост и количину уноса намирница које садрже шећере у току дана, а посебно између obroка;
- б. смањити унос воћних сокова, чак и оних на којима пише да су без шећера;
- в. ако се већ мора “грицкати” између obroка, узимати храну која садржи орахе, лешнике, кикирики и слично, затим сир или храну са вештачким заслађивачима;
- г. нарочито избегавати храну која садржи комбинацију скроба и шећера (“колачи”) и газирана пића са шећерима, јер су такве намирнице најкариогеније.

## 4. ЗУБНИ КАМЕНАЦ И ГИНГИВИТИС

### 4.1 Настанак и састав зубног каменца.

Зубни каменац је калцификована наслага на зубима која настаје постепеном калцификацијом плака. Каменас се може поделити на:

- а. супрагингивални каменац – најчешће се налази на површинама зуба које су у непосредној близини отвора великих пљувачних жлезда и жуте је боје;
- б. субгингивални каменац – налази се везан за корен зуба, и има браон или црну боју. Субгингивални каменац је веома упоран, и најчешће се налази на лингвалним и интерпроксималним површинама.

Каменац се највећим делом (око 80%) састоји од неорганских материја, и то највећим делом од калцијума и фосфата. Неорганске материје формирају кристале, који имају различиту оријентацију.

Каменац увек настаје на основу плака, који се постепено калцификује. Супрагингивални каменац настаје брзо, за пар недеља, док субгингивални каменац настаје тек после неколико месеци.

Каменац је увек прекривен слојем плака, у коме се налази мноштво бактерија. Тај плак је готово немогуће отклонити, тако да бактерије које се у њему налазе стварају токсине који изазивају **обољење периодонцијума**.

### 4.2 Етиологија периодонталних обољења

Основни фактор који изазива обољење периодонцијума је плак, који у себи садржи мноштво патогених бактерија. Међутим, много фактора утиче на то да ли ће плак изазвати блаже или теже обољење периодонцијума, као и на брзину развоја периодонталне болести. Ти фактори су: патогеност бактерија у плаку, инфламаторни одговор пацијента и способност пацијента да се одбрани од инфекције.

а. **Патогеност бактерија у плаку.** У почетку настанка плака, бактерије присутне у њему изазивају упалу гингиве и формирање “цепова” уз површину зуба. У цеповима се затим насељавају друге патогене бактерије, а посебно анаероби, јер је концентрација кисеоника у цеповима веома ниска. Док на нормалним гингилама доминирају грам позитивне бактерије које су аеробне и нису патогене, у цеповима се више налазе факултативно аеробне бактерије,



анаероби и грам-негативне бактерије, које стварају токсине и изазивају даљу упалу десни. Код развијене периодонталне болести на гингивама доминирају грам-негативни анаероби.

Број врста патогених грам-негативних анаероба који изазивају периодонталну болест је веома велики, али се међу њима истичу нарочито три: *Aggregibacter actinomycetemcomitans* Aa, *Porphyromonas gingivalis* и *Tannerella forsythia*.

б. **Инфламаторни одговор пацијента.** Бактерије својим присуством и токсинима изазивају имуни и неспецифични инфламаторни одговор, који због свог интензитета додатно оштећују периодонцијум. Ослобађају се бројни инфламаторни медијатори, који оштећују ткиво: хистамин, комплемент, простагландини, леукотријени, лизозомалне киселе хидролазе, цитокини, протеазе и слободни радикали.

в. **Способност пацијента да се одбрани од инфекције.** Многи системски и локални фактори утичу на способност пацијента да се одбрани од бактерија у гингивалним џеповима. Сви фактори који супримирају имуни систем погоршавају ток периодонталне болести: дијабетес, стрес, лоша исхрана, старост, имуносупресивни лекови, пушење и друго. Од локалних фактора развоју периодонталне болести доприносе каменац, неправилан положај и морфологија зуба, траума при загрижају и ношење страних тела на зубима или у устима (нпр. протезе).

### 4.3 Лечење гингивитиса и хроничног периодонтитиса.

Пошто је основни узрок периодонталне болести зубни плак, њега треба отклањати механичким и фармаколошким методама. Најефикасније фармаколошко средство за превенцију и лечење зубног плака код гингивитиса је антисептик **хлорхексидин глуконат**, који се користи стандардно у концентрацији од 0.2% или 0.12%. Уста и зубе треба испирати овим раствором два пута дневно, у трајању од око 1 минут. Хлорхексидин глуконат се може применити и у виду гела. Главна нежељена дејства хлорхексидина су пребојавање зуба и поремећај укуса.

Веома је важно упозорити пацијента да пасте за зубе могу неутралисати хлорхексидин, тако да испирање овим растворима треба обављати бар неколико сати после прања зуба пастом.

Постоји могућност **локалне примене антибиотика** у џепове код хроничног периодонтитиса, али је то резервисано само за пацијенте код којих је постигнута добра контрола плака, а они и даље имају локализоване дефекте периодонцијума. Код таквих пацијената треба прво урадити дебридман корена (да би се биофилм покидао), а одмах потом у џепове унети антибиотик у виду пасте, гела или импрегнисаних влакана. Постоје препарати за локалну примену миноциклина, тетрациклина, метронидазола и хлорхексидина (није антибиотик, већ антисептик). Ефикасност локалне примене антибиотика није велика.

Системски антибиотици користимо само код пацијената са агресивним периодонтитисом, код којих је висок ризик од распадања периодонцијума, или код којих је већ дошло до распадања. Можемо применити код одраслих **окситетрациклин** оралним путем, 250 мг на 6 сати, током 2-3 недеље, или **доксциклин**, 20 мг два пута дневно, орално, током 3 месеца. Тетрациклини имају осим антибактеријског дејства и повољан ефекат на алвеоларну кост, јер смањују њену деструкцију преко инхибиције металопротеиназа. Тетрациклине не смемо давати деци млађој од 12 година, јер се могу исталожити у зубима, што има леш естетски ефекат. Друга могућност када су системски антибиотици у питању је примена **метронидазола**, 200 мг орално, три пута дневно, током 2 недеље. Метронидазол је веома ефикасан против грам-негативних анаероба, не ремети много микробну флору, и добро се подноси. Треба упозорити пацијенте да не узимају алкохол за време терапије метронидазолом, јер метронидазол инхибира алдехидну дехидрогеназу (због тога се прекида метаболизам етанола и нагомилава се ацеталдехид – пацијенти осећају мучнину, могу повраћати, поцрвене у лицу и на грудном кошу, добију

главобољу, презнојавају се...).

#### 4.4 Лечење некротишуће периодонталне болести

Некротишућа периодонтална болест може бити некротишући гингивитис (Винсентов гингивитис, улцеро-мембранозни гингивитис, рововски гингивитис), некротишући периодонтитис или некротишући стоматитис, зависно од степена проширености. Узрокована је инфекцијом периодонталног простора са грам-негативним анаеробним бактеријама.

Код лакших форми болести довољно је само прописати пацијенту испирање уста са 0.2%-тним хлорхексидин глуконатом и обавити дебридман. Али, ако постоји сумња на ширење бактеријске инфекције (тако што су увећане локалне лимфне жлезде), пацијенту треба дати таблете **метронидазола**, три пута дневно по 200 мг, у укупном трајању од три дана. Уместо метронидазола, могу се користити и пеницилински препарати.

#### 4.5 Лечење периодонталног апсцеса

Периодонтални апсцес је колекција гноја у периодонталном џепу. Она се мора испразнити, и то се чини инцизијом и дренажом. Међутим, пре но што се предузме ова интервенција, стоматолог мора да буде сигуран да се ради о периодонталном апсцесу, а не о апикалном апсцесу, који се лечи на други начин. Разлике између ова два обољења су следеће: код периодонталног апсцеса зуб има очувану пулпу, па је “жив” (код апикалног апсцеса зуб је “мртав”), осетљивост постоји на латералне покрете зуба код периодонталног апсцеса (док је код апикалног апсцеса зуб осетљив на перкусију “одозго”), зуб се “клати” код периодонталног апсцеса (а код апикалног обично не), и на рендгенском снимку је код периодонталног апсцеса изгубљен део алвеоларног наставка, а код апикалног апсцеса део ламине дуре.

Ако пацијент има знаке системске инфекције (повишена температура, леукоцитоза и др.), треба му дати антибиотик, и то метронидазол (200-400 мг три пута дневно, орално) или амоксицилин (500мг на 8 сати, орално), током 5 дана.

### 5. ПЕРИОДОНТАЛНА БОЛЕСТ

#### 5.1 Уклањање плака хемијским средствима

Најефикасније фармаколошко средство за превенцију и лечење зубног плака код гингивитиса је антисептик **хлорхексидин глуконат**, који се користи стандардно у концентрацији од 0.2% или 0.12%. Уста и зубе треба испирати овим раствором два пута дневно, у трајању од око 1 минут. Хлорхексидин глуконат се може применити и у виду гела. После 6 месеци примене, хлорхексидин смањује учесталост гингивитиса за 29%. Главна нежељена дејства хлорхексидина су пребојавање зуба и поремећај укуса.

Осим хлорхексидина, може се користити комбинација фенола са 26.9%-тним етанолом

(Listerine®), који смањује гингивитис за 36%. Нежељена дејства ове комбинације су осећај жарења у устима и горак укус. Успешним су се показале и комбинације кватернерних амонијумових једињења са етанолом (Сераcol® и Scope®, који садрже 14% односно 18.9% етанола), јер смањују учесталост гингивитиса за 15%. Ефикасан у лечењу зубног плака и гингивитиса је и антисептик цетилпиридинијум хлорид, у концентрацији од 0.07%.

## 5.2 Локална примена лекова у „цепове“ код периодонталне болести

Локална примена антибиотика у цепове код хроничног периодонтитиса постоји као пракса, али је то резервисано само за пацијенте код којих је постигнута добра контрола плака, а они и даље имају локализоване дефекте периодонцијума. Код таквих пацијената треба прво урадити дебридман корена (да би се биофилм покидао), а одмах потом у цепове унети антибиотик у виду пасте, гела или импрегнисаних влакана. Постоје препарати за локалну примену миноциклина (Arestin®, мале апсорбабилне лоптице испуњене са 2%-тним миноциклином), тетрациклина (Atridox®, 10%-тни гел доксициклин хиклата), метронидазола и хлорхексидина (није антибиотик, већ антисептик, PerioChip®, 34%-тни препарат у виду апсорбабилних влакана дугих 5мм и дебелих 1мм). Ефикасност локалне примене антибиотика није велика.

Atridox® гел се примењује у гингивални цеп помоћу специјалне каниле; тамо се задржава 21 дан, а терапијски ниво антибиотика почиње да опада тек после 7 дана. Терапијски ниво миноциклина се одржава 14 до 21 дан после примене Arestin®-а у гингивални цеп.

Показано је у контролисаним клиничким студијама да је локална примена антибиотика посебно корисна код пушача са периодонталном болешћу.

## 5.3 Системска примена антибиотика за лечење периодонталне болести

Антибиотике никада не треба примењивати као монотерапију периодонталне болести, јер су тада неефикасни. Дакле, увек их користимо само као додатну терапију.

Системски антибиотици користимо само код пацијената са агресивним периодонтитисом, код којих је висок ризик од распадања периодонцијума, или код којих је већ дошло до распадања. Можемо применити код одраслих **окситетрациклин** оралним путем, 250 мг на 6 сати, током 2-3 недеље, или **доксициклин**, 20 мг два пута дневно, орално, током 3 месеца. Тетрациклини имају осим антибактеријског дејства и повољан ефекат на алвеоларну кост, јер смањују њену деструкцију преко инхибиције металопротеиназа. Тетрациклине не смемо давати деци млађој од 12 година, јер се могу исталожити у зубима, што има леш естетски ефекат. Друга могућност када су системски антибиотици у питању је примена **метронидазола**, 200 мг орално, три пута дневно, током 2 недеље. Метронидазол је веома ефикасан против грам-негативних анаероба, не ремети много микробну флору, и добро се подноси. Треба упозорити пацијенте да не узимају алкохол за време терапије метронидазолом, јер метронидазол инхибира алдехидну дехидрогеназу (због тога се прекида метаболизам етанола и нагомилава се ацеталдехид – пацијенти осећају мучнину, могу повраћати, поцрвене у лицу и на грудном кошу, добију главобољу, презнојавају се...).

Понекада се користи и ципрофлоксацин, лек из групе флуорохинолонских антибиотика који делује бактерицидно на грам-негативне бактерије, али он често изазива гастроинтестиналне тегобе, посебно дијареју. Још ређе се користи амоксицилин, сам или у комбинацији са клавуланском киселином, јер је мање ефикасан од тетрациклина и метронидазола.

## 5.4 Емдогаин – регенерација ткива периодонцијума

Када је већ дошло до губитка периодонцијума, могуће је помоћи његову регенерацију препаратом **емдогаин**, који садржи протеине из глеђи зуба свиња, припремљене у посебном пропилен-гликол алгинатном гелу. Ове протеине (најпознатији међу њима је амелогенин) луче ћелије Хертвиговог омотача, и они током развоја зуба индукују стварање ацелуларног цемента. Пошто емдогаин садржи амелогенин, очекује се да ће његово постављање у периодонтални простор индуковати регенерацију ацелуларног цемента.

Да би се емдогаин поставио, потребно је хируршки прићи корену зуба, очистити цемент прво механички, а затим помоћу етилен-диамино-тетрасирћетне киселине, па тек онда у тако створен простор унети емдогаин и заштити гингивалне режњеве преко.

До сада спроведена клиничке студије су показале да емдогаин заиста доводи до регенерације цемента и целог периодонцијума, под условом да је одабир пацијената одговарајући и да је техника хируршког рада беспрекорна. За успех ове интервенције јако је важна и одлична орална хигијена. Пацијент не би смео да пуши, јер то доводи до неуспеха лечења емдогаином.

## 6. АНТИБИОТИЦИ У ПЕРИОДОНТАЛНОЈ БОЛЕСТИ

### 6.1 Клиндамицин

Клиндамицин спада у групу линкозамидних антибиотика. Клиндамицин се добро апсорбује из дигестивног тракта (90% унете дозе), има велику ефикасност и релативно мало нежељених дејстава.

Он делује на исти начин као еритромицин (везивањем за 50S подјединицу бактеријског рибозома и инхибицијом синтезе протеина), против пнеумокока, пиогеног стрептокока, *S. viridans*-а и стафилокока. Изразито је активан против *Bacteroides fragilis*-а и других анаеробних бактерија. Инхибира раст *Actinomyces israelii*, *Nocardia asteroides* и *Toxoplasma gondii*.

Примењује се и орално и парентерално. Дневна доза клиндамицина за одраслог човека је 150-300 мг/6 часова орално, а 300-600 мг/12 часова и.в. или и.м. Продире у све телесне просторе укључујући феталну циркулацију и млеко мајке, сем у централни нервни систем. Посебно добро продире у коштану ткиво и зидове апсцеса, јер се акумулира у леукоцитима и макрофагама. Време полу-елиминације клиндамицина је 2,4 сата. Клиндамицин се метаболише у јетри до активних Н-деметил и сулфокси метаболита, и до великог броја неактивних метаболита. Око 10% активних метаболита и неизмењеног лека се излучи у урину, а 4% у столицу. Излучивање је споро, и траје неколико дана. Клиндамицин се не може отклонити из крви хемодијализом. Ако пацијент има инсуфицијенцију јетре или бубрега, дозу клиндамицина треба смањити.

Највише се употребљава за инфекције анаеробним бактеријама у пределу главе, у абдомену и малој карлици и за лечење апсцеса плућа. Одличне ефекте клиндамицин је показао у лечењу периодонталних инфекција и фарингеалних инфекција. Комбинација клиндамицина са неким од аминогликозида се показала оправданом кад год се сумња на мешовиту инфекцију и анаеробима и грам-негативним бактеријама. Пошто добро делује на стафилококе и постиже високу концентрацију у коштаном ткиву, клиндамицин се много користи у терапији стафилококних остеомијелитиса и артритиса.

Нежељена дејства. У 1-10% болесника може да изазове псеудомембранозни колитис који је

у неким случајевима леталан. Узрок колитиса је размножавање у лумену колона клостридијума дифициле који је резистентан на клиндамицин. Зато чим се појави дијареја, треба прекинути са применом клиндамицина, а затим дати болеснику *орално* ванкомицин или метронидазол.

## 6.2 Метронидазол

У почетку се знало само за дејство метронидазола на *Trichomonas vaginalis*, *E. histolytica* и *G. lamblia*. Касније је откривено да он има снажно антибактеријско дејство на све анаеробне коке, на анаеробне грам-негативне бациле (укључујући *Bacteroides*) и на анаеробне спорулишуће грам-позитивне бациле. Нитро група метронидазола преузима електроне од електрон-транспортујућих протеина у ћелији и на тај начин ремети синтезу енергијом богатих једињења. На животињама је показано да може деловати канцерогено, али код човека то није доказано.

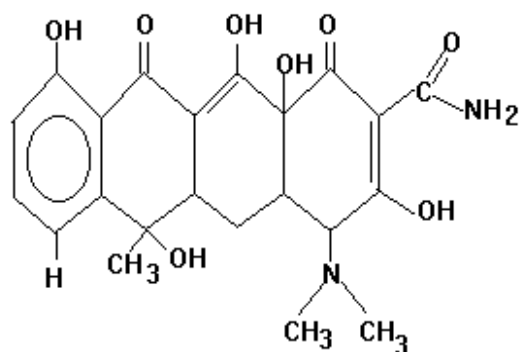
Може се примењивати и орално и парентерално. После оралне примене се апсорбује брзо и комплетно. Продире у сва ткива, и у млеко мајке. Метаболише се делом у јетри (процесом оксидације) и излучује преко бубрега у виду метаболита, бојећи урин црвено-браон. Време полу-елиминације метронидазола је 8.5 сати. Може се отклонити из крви применом хемодијализе. Код пацијената са инсуфицијенцијом бубрега време полу-елиминације метронидазола се не мења, што значи да ни дозу не треба смањивати. Међутим, ако пацијент има инсуфицијенцију јетре, дозу треба умањити за трећину најмање.

Осим што се користи за лечење инфекција протозоама, метронидазол је нашао примену код инфекција у усној дупљи, код тешких абдоминалних и пелвичних инфекција изазваних анаеробним бактеријама. Користан је и за лечење псеудомембранозног колитиса изазваног са *Cl. difficile*. Доза метронидазола је 500 мг/8 часова орално, а код интравенске примене се даје 1 г као ударна доза, да би се затим продужило са 500 мг/6 часова.

Нежељена дејства. Најчешћа нежељена дејства су главобоља, мучнина, сува уста и металан укус. Понекад испољава неуротоксичне промене, како на централном нервном систему (вртоглавица, ретко конвулзије и атаксија) тако и на периферним нервима (периферна неуропатија). Има својства слична дисулфираму, тако да се болесницима забрањује узимање алкохола за време терапије. Не треба га примењивати у трудноћи, јер има тератогени потенцијал.

## 6.3 Тетрациклини

Тетрациклини инхибирају синтезу протеина везујући се за 30S подјединицу рибозома у бактеријској ћелији. Они су бактериостатици. Врло су делотворни против златног стафилокока, пнеумокока и гонокока, али нису ефикасни против стрептокока групе Б и Д. Од грам-негативних бацила на тетрациклине су осетљиви *H. Influenzae*, *Campylobacter*, *Brucella*, *V. cholerae*, *Yersinia pestis*, *Francisella tularensis*, *Yersinia enterocolitica* и *H. dyscrei*. Тетрациклини супримирају раст *Actinomyces*-а, рикеција, хламидија, микоплазми и већине спирохета. Данас се највише користе за лечење инфекција у усној дупљи, рикецијалних инфекција (пегави тифус, Q-грозница и др), инфекција гениталних органа хламидијама и за лечење пнеумонија узрокованих микоплазмама. Такође, корисни су за лечење тежих облика акни јер инхибирају раст *Propionbacterium acnes* за кога се сматра да мења конзистенцију лоја и доводи до зачепљења отвора лојних жлезда.



TETRACIKLIN

**Слика.** Структурна формула тетрациклина.

Тетрациклини се међусобно значајно разликују само по фармакокинетским карактеристикама. На једној страни су хлортетрациклин, окситетрациклин, демеклоциклин и метациклин који се слабије апсорбују из дигестивног тракта (од 30% до 80% оралне дозе) и излучују се већим делом преко бубрега. На другој страни су миноциклин и доксициклин који се апсорбују у потпуности из дигестивног тракта (100% и 95% оралне дозе), а преко бубрега се излучују мало (миноциклин) или нимало (доксициклин). Апсорпцију тетрациклина ометају алуминијум хидроксид, калцијум, магнезијум, соли гвожђа и бизмут субсалицилат јер се тетрациклини хелирају са дво- и тро-валентним катјонима. Сви тетрациклини добро продиру у сва ткива и телесне течности. Сви се барем делом излучују преко жучи подлежући ентерохепатичкој циркулацији. Ово последње посебно важи за доксициклин, чији је полуживот најдужи.

Дневне дозе тетрациклина код одрасле особе су:

ЛЕК	ОРАЛНА ДОЗА	ПАРЕНТЕРАЛНА ДОЗА
Тетрациклин	250- 500 мг/6 часова	500 мг/12 часова и.в.
Доксициклин	100 мг/24 часова	200 мг/24 часова и.в.

**Нежељена дејства** тетрациклина произилазе делом из њихових директних дејстава на хумане ћелије, а делом из њиховог широког антибактеријског спектра. Изазивају иритацију желудачне слузокоже и дијареју услед прерастања резистентне микробне флоре у колону. Доводе до фотосензибилизације, а ретко и до токсичних ефеката на јетри и бубрезима. Не смеју се примењивати код трудница и деце млађе од 12 година јер се депонују у зубима и костима. Зуби добијају жућкасто-браон боју, а глеђ им је слабије развијена. Минерализација костију се ремети па су оне мање отпорне на механички стрес.

## **Тигециклин**

Тигециклин је тетрациклинима сличан антибиотик, који спада у хемијску групу глицил-циклина. Добијен је изменама у молекулу Миноциклина. Делује бактериостатски, тако што инхибира синтезу протеина на 30с подјединици рибозома бактерија. Има изузетно широк спектар: делује на готово све познате грам позитивне и грам негативне бактерије изузев на псеудомонас и протеус. Пошто одлично продире у ткива, користи се за лечење тешких инфекција коже и поткожја, као и за интраабдоминалне инфекције. Најчешће нежељено дејство тигециклина је мучнина. Примењује се у виду интравенске инфузије, у дози од 50 мг на 12 сати.

## **7. ЛЕЧЕЊЕ ИНФЕКЦИЈА УСНЕ ДУПЉЕ**

### **7.1 Бактеријске инфекције у усној дупљи и њихова осетљивост на антибиотике**

Бактеријске инфекције у усној дупљи потичу из некротичне пулпе, периодонталних цепова или од перикоронитиса. Оне имају потенцијал да се шире на околне просторе, и могу постати опасне по живот. Најчешћи узрочници ових инфекција су грам-негативне анаеробне бактерије из групе *Bacteroides* и стрептококе (анаеробне и аеробне). Понекада се међу узрочницима могу наћи *Haemophilus*, *S. aureus* и *Streptococcus Milleri*. Ове инфекције у принципу добро реагују на пеницилинске препарате, а *Bacteroides* одлично реагује на метронидазол.

**Апикални апсцес** настаје из инфициране и некротичне пулпе. Зуб је девитализован и осетљив на перкусију “одозго”. Апсцес се мора дренирати или кроз канал корена, или вађењем зуба, или инцизијом. Уз дренажу пацијенту треба прописати амоксицилин 500 мг орално, на 8 сати, током 5 до 7 дана, или метронидазол 400 мг орално на 8 сати током 5 до 7 дана, или комбинацију оба наведена антибиотика.

**Периодонтални апсцес** настаје у периодонталном цепу, и лечи се инцизијом са дренажом.

**Перикоронитис** је упала гингивалног режња који покрива делимично израстао зуб, обично умњак. Простор испод режња гингиве треба испирати физиолошким раствором и раствором хлорхексидина, а пацијенту треба прописати исте антибиотике као за лечење апикалног апсцеса.

**Алвеоларни оститис** је инфекција алвеоларне чашице после екстракције зуба. Инфламирану чашицу треба испирати, и у њу поставити препарат метронидазола или неки други препарат за локалну примену који ће прекрити огољену кост и спречити настанак инфекције. Постоји више комерцијалних препарата за покривање огољене алвеоларне чашице (нпр. Алвогил, ЗОЕ и др.), али су најбољи они који садрже у себи супстанцу еугенол, која има антиинфламаторно дејство. Није потребно давати антибиотике системски. Алвеоларни оститис обично спонтано пролази за 5-6 дана. Од аналгетика треба применити нестероидне антиинфламаторне лекове.

**Актиномикоза** је упорна инфекција са слабом пратећом инфламацијом, и пуно дренажних канала. Актиномикоза добро реагује на примену амоксицилина 500мг орално на 8 сати, 6 недеља, или на примену доксициклина 100мг једном дневно, 6 недеља.

**Стафилококни лимфаденитис** се најчешће јавља код деце. Увећане жлезде су јако осетљиве на додир. Прописати пацијенту клиндамицин, 3-6мг/кг телесне тежине на 6 сати,

орално, током 7-10 дана.

**Лудвигова ангина** је целулитис који захвата субмандибуларне и сублингвалне просторе. Опасна је зато што се инфекција може проширити на медијастинум. Инфекција потиче од корена другог и трећег кутњака у доњој вилици, и када продре из кости у субмандибуларни простор шири се великом брзином кроз мека ткива. Најчешће изоловани узрочници ове инфекције су *Staphylococcus*, *Streptococcus*, и *Bacteroides* врсте. Пацијенти са Лудвоговом ангином се морају хоспитализовати, и по потреби интубирати, јер им је угрожено дисање због отока гркљана. Антибиотици треба дати што пре, интравенски, и то комбинацију *клиндамицина* (клиндамицин се раствара пре интравенске примене, разблажује и даје током 60 минута; доза је 2.7 грама дневно, подељено у 3 појединачне инфузије) и *пеницилина Г* (20 милиона јединица или 12 грама као континуирана интравенска инфузија током 24 сата) или *метронидазола* (интравенска инфузија 500 мг на 8 сати) и *пеницилина Г*.

**Некротизирајући фасцитис** изазивају анаеробне стрептококе. То је изузетно тешка инфекција која се лечи у болничким условима широким локалном ексцизијом и антибиотикима истом као код Лудвигове ангине.

## 7.2 Лечење бактеријских инфекција усне дупље

**Шарлах** настаје као последица инфекције тонзила или респираторних путева стрептококама бета хемолитичким групе А које луче еритрогени токсин. Пацијенти се жале на гушобољу, слабост и повишену температуру, праћену оспом по кожи која је сливена, црвена. Језик је обложен белим слојем кроз који пробијају печуркасте беле папиле – личи на јагоду у почетку. Касније се бели слој са језика скине, он остаје црвен и гладак, са увећаним печуркастим папилама – личи на малину. Шарлах се лечи бипеницилином (прокаиин-пеницилин Г + пеницилин Г), једном дневном интрамускуларном дозом од 1,600,000 јединица, током 7-10 дана.

**Сифилис** у свим фазама захвата усну дупљу. Узрокован је спирохетом *Treponema pallidum*. У првој фази се може јавити тврди шанкр (тврд улцерисани чвор, безболан) на уснама или језику, праћен отоком лимфних жлезда. Пролази спонтано после месец-два. Друга фаза настаје 2 до 4 месеца после прве, са оспом по кожи, кондиломима и улкусима у усној дупљи. Улкуси су плитки и покривени сивим крпцама фибрина, тако да подсећају на траг пужа. После неколико недеље и ови улкуси спонтано зарасту. Трећа фаза настаје после неколико година код око 30% болесника, и карактерише се појавом гума. Гуме су некротични тумори на непцу или језику који могу довести до перфорације непца. Лезије сифилиса у усној дупљи током прве и друге фазе су јако заразне, док гуме нису. Сифилис се лечи одмах по постављању дијагнозе. Сифилис у првој фази треба лечити једном интрамускуларном ињекцијом бензатин-бензилпеницилина од 2,400,000 јединица (у случају алергије на пеницилин дати доксициклин 100мг на 12 сати орално, током 14 дана). Сифилис у другој и трећој фази треба лечити са три интрамускуларне ињекције бензатин-бензилпеницилина од 2,400,000 јединица, у размаку од недељу дана (у случају алергије на пеницилин, дати доксициклин 100мг на 12 сати орално, 28 дана). Не треба заборавити да се код полно преносивих болести морају лечити истовремено и пацијент, и његов сексуални партнер.

**Конгенитални сифилис** се јавља код деце које су заразиле њихове мајке за време трудноће. Таква деца имају седласт нос, изражене кврге на челу, Хачинсонове секутиће (клинастог облика са урезом) и кутњаке који личе на дудиње.

**Гонореју** изазива гонокок (*Neisseria gonorrhoeae*). У усној дупљи изгледа као



неспецифични стоматитис или фарингитис са упорним површинским улкусима, или као гнојни гингивитис. Под микроскопом се могу открити грам негативне диплококе унутар ћелија епитела. Гонореја се лечи једном интрамускуларном ињекцијом цефтриаксона од 250 мг. Овој терапији треба додати доксициклин 100мг на 12 сати орално током 7 дана, да би се уништили други узрочници полно преносивих инфекција као што су хламидије и микоплазме. Ако је пацијент алергичан на цефалоспорине, треба да прими макролидни антибиотик азитромицин, у једној оралној дози од 2 грама.

**Туберкулоза** се јавља код имунокомпромитованих особа, изазива је бактерија *Mycobacterium tuberculosis*. Туберкулоза се ретко јавља у усној дупљи, и увек су оралне промене удружене са инфекцијом на плућима. Промене у устима су дубоки, болни улкуси, са подигнутим ивицама, који се полако повећавају. Најчешће се јављају на задњем делу језика. Проузроковач туберкулозе, *Mycobacterium tuberculosis*, веома брзо стиче резистенцију на антимикробне лекове. Зато се туберкулоза лечи искључиво комбинацијом лекова, тзв. антитуберкулотика.

Терапија се започиње комбинацијом три или четири антитуберкулотика 1. реда. То су: изониазид, рифампицин, етамбутол, пиразинамид и стрептомицин.

Изониазид спречава синтезу миколне киселине, есенцијалног састојка ћелијског зида микобактерија. Користи се (у оралној дози од 15 мг/кг, три пута недељно) за лечење свих облика туберкулозе и за превенцију појаве туберкулозе код: (1) особа које живе у кући са туберкулозним болесником; (2) особа које нису вакцинисане, а туберкулинска проба је постала позитивна; (3) особа које су у стању имunosупресије (АИДС, стероидна терапија и др). Добро се ресорбује и продире у сва ткива. Метаболише се ацетиловањем у јетри. Особе које споро ацетитирају изониазид могу развити периферни неуритис; ово нежељено дејство се може спречити истовременом применом витамина Б6 са изониазидом (10 мг/дан). Осим тога, изониазид може изазвати хемијски хепатитис.

Рифампицин блокира синтезу РНК у микобактеријама. Користи се за лечење туберкулозе у оралној дози од 600 мг, пре јела, три пута недељно. Лекар треба да упозори болесника да рифампицин боји мокраћу наранџасто-црвено! Овај лек може изазвати хепатитис и синдром сличан грипу (грозница, главобоља, слабост). Болеснике женског пола треба упозорити да рифампицин блокира дејство оралних контрацептива.

Механизам дејства етамбутола је инхибиција синтезе арабино-галактана, такође есенцијалног састојка ћелијског зида микобактерија. Користи се за терапију туберкулозе у дози од 25 мг/кг/дан, орално. Може изазвати запаљење оптичког нерва које се прво манифестује поремећајем колорног вида. Слабо продире у централни нервни систем.

Пиразинамид убија бациле туберкулозе који се налазе у макрофагима (у киселој средини њихових лизозома). Доза пиразинамида је 2,5 г орално, три пута недељно. Пиразинамид делује хепатотоксично и може изазвати хиперурикемију и напад гихта.

Стрептомицин је аминогликозид који слабо продире кроз телесне мембране, тако да делује пре свега на микобактерије у екстрацелуларном простору и кавернама (доза: 15мг/кг/дан и.м. или и.в.).

Иницијална терапија туберкулозе траје 8 недеља. Користе се три лека: изониазид, рифампицин и пиразинамид. Ако се ради о резистентним микобактеријама (око 10% болесника), додаје се етамбутол. Сваке недеље треба контролисати ниво јетрених ензима у серуму. После првих 8 недеља, наставља се са применом само два лека, рифампицина и изониазид, током 4

месеца. Највећи број болесника ће са оваквом терапијом бити излечен. За резистентне случајеве користе се антитуберкулотици 2. реда: стрептомицин, хинолони (ципрофлоксацин и офлоксацин), амикацин, капреомицин (пептидни антибиотик који се даје и.м., 1 г три пута недељно; токсичан је за унутрашње уво и бубреге), етионамид (инхибира синтезу миколне киселине; доза је 1 г/дан, орално; хепатотоксичан је, изазива неуропатију и иритацију желуца) или пара-аминосалицилна киселина (ПАС: блокира синтезу фолне киселине; доза је 8-12 г/дан орално; изазива гастритис, дијареју, артритис, хепатитис и крвне дискразије). Наведени лекови се никада не користе самостално, већ у комбинацији од 2-3 лека.

### 7.3 Лечење оралне кандидијазе

Постоји преко 100 врста гљивице кандиде, али се у усној дупљи најчешће срећу *Candida albicans* и *Candida dubliniensis*.

**Псеудомембранозна кандидијаза** се јавља код особа које су у имуносупресији: код новорођенчади (тада се назива млечац или сор), врло старих особа, код особа које примају цитостатике, кортикостероиде, код особа са дијабетесом, са синдромом стечене имунодефицијенције и слично. На језику, слузокожи образа или ждрела јављају се беле наслаге које се лако скидају, а иза којих остаје рањави површина. Особа може бити без тегоба, али обично се јављају болови приликом исхране. Псеудомембранозна кандидијаза се лечи нистатином, 100,000 јединица на 6 сати, орално, током 10 дана. Нистатин може бити припремљен у виду суспензије, којом се уста исперу, а она затим прогута, или у виду ориблете, таблете која се сиса. Као додатна терапија, може се усна дупља испирати хлорхексидином. Уместо нистатина могуће је користити препарате амфотерицина Б или миконазола, али они нису ефикаснији, а скупљи су од нистатина.

Када псеудомембранозна орална кандидијаза има тешку форму, може се применити антигљивични лек системски. Лек избора за такву ситуацију је флуконазол 50 мг или итраконазол 100 мг у једној оралној дози. Итраконазол треба избегавати код особа са инсуфицијенцијом срца, јер је може погоршати. Треба водити рачуна да и итраконазол, и флуконазол (у мањој мери) инхибирају метаболизам других лекова на цитохрому ЦИП3А4, на пример варфарина.

**Акутна еритематозна орална кандидијаза** се јавља код особа које користе инхалаторне кортикостероиде, затим код оних који дуго примају широкоспектралне антибиотике, код пацијената са ксеростомијом и код пацијената са синдромом стечене имунодефицијенције. Језик и остала орална слузница су глатки, сјајни, атрофични и црвени. Пацијент осећа погоршање када једе љуту храну. Начин лечења је исти као код псеудомембранозне кандидијазе.

**Хронична атрофична кандидијаза** се јавља код пацијената који носе протезе (и до 75%). Види се као области са петехијама или белим наслагама, на местима где налаже протеза. Лечи се тако што се пацијентима саветује да протезу обавезно скидају током ноћи, да је добро перу и потапају у раствор натријум хипохлорита током ноћи. Затим је неопходно смањити унос слаткиша и чистих шећера. Ако све наведене мере не дају резултата, може се применити нистатин или миконазол, на начин као код псеудомембранозне кандидијазе.

**Ангуларни хеилитис** (у народу познат као “жвале”) је комбинована инфекција стафилококом, стрептококом и кандидом, као и последица недостатка витамина Б<sub>2</sub>, Б<sub>12</sub> и гвожђа. Треба прво преко крвне слике проверити да ли није у питању анемија, па ако јесте, надокнадити гвожђе и витамине Б<sub>2</sub> и Б<sub>12</sub>. Угао усана је испуцао, црвен и прекривен жућкастом крастом. Ангуларни хеилитис се лечи локалном применом гела са миконазолом, који делује на сва три могућа узрочника. Треба бити упоран у примени миконазол гела (2%), бар 10 дана после губитка клиничких симптома. Ако се хеилитис понавља, треба применити 2%-тну маст са мупироцином у вестибулум носа, јер тај антибиотик може извршити ерадикацију стафилокока, који се често налази у носу.

**Хронична хиперпластична кандидијаза** се јавља код средовечних жена пушача. Промене се јављају на језику или букалној слuzници, личе на леукоплакију (беле, издигнуте, адхерентне плоче). Често инфекцију кандидом прати недостатак фолне киселине, витамина Б<sub>12</sub> и гвожђа. Ове промене се лече системском применом флуконазола или итраконазола, а потребно је и надокнадити гвожђе, фолну киселину и витамин Б<sub>12</sub>. Такође, за успех тераије неопходно је да се прекине са пушењем.

**Хронична мукокутана кандидијаза** је обољење које прати стања имунодефицијенције или ендокринопатије. Симптоматологија је веома изражена, па се ово озбиљно обољење лечи системском применом флуконазола (100 мг једном дневно, орално, током 3 недеље) или итраконазола (200 мг једном дневно, орално, током 3 недеље). У случају резистенције, може се применити вориконазол (200 мг на 12 сати, орално).

#### **7.4 Нежељена дејства лекова за лечење оралне кандидијазе**

Нистатин је сувише токсичан за системску употребу (оштећује тубуле бубрега); користи се само локално, за кандидијазу усне дупље, интестиналног тракта, вагине или коже. После локалне примене се не апсорбује у крв, тако да практично нема нежељених дејстава.

Миконазол може изазвати повраћање или чак застој срца ако се примењује брзо интравенски; зато га треба давати у инфузији која траје најмање 1 час. Такође, миконазол има озбиљне централне неуротоксичне ефекте: тремор, конфузију, халуцинације. Због овако велике токсичности приликом парентералне примене, миконазол се користи само локално, у виду гела. Када се гел са миконазолом прогута, апсорбоваће се само 10% унетог лека, што није довољно да би се испољили знаци системске токсичности. Зато се сматра да је орална примена миконазола у виду гела сасвим безбедна, па се може давати и новорођенчади са сором.

Флуконазол изазива главобољу, повраћање и дијареју код око 1-4% болесника. Понекад се може јавити благо, супклиничко оштећење јетре са повишењем трансаминаза. Сличне ефекте изазива итраконазол, с тим што је његова примена контраиндикована у трудноћи (јер је показао тератогене ефекте код пацова). Итраконазол такође може изазвати инсуфицијенцију срца код особе која је претходно била здрава, или погоршати инсуфицијенцију срца код претходно болесне особе.

Као и остали азоли, вориконазол се метаболише преко ЦИП3А4 изоформе цитохрома П450 инхибирајући метаболизам других лекова који користе исти ензим (терфенадин, астемизол, цисаприд, пимозид, хинидин). Због тога се могу појавити знаци предозирања потоњим лековима

(продужење QT интервала у ЕКГ-у). Осим тога, вориконазол замагљује вид и изазива фотофобију; зато пацијенти који га узимају не смеју управљати возилима или машинама. Ретко се при примени вориконазола јављају повишена температура и оштећење јетре.

## 8. АФТОЗНИ СТОМАТИТИС

### 8.1 Лечење рецидивантног афтозног стоматитиса

Рецидивантни афтозни стоматитис заправо значи да се у усној дупљи у одређеним размацима поново појављују улкуси прекривени фибрином које називамо афтама.

**Бенигне афте** су најчешћи облик рецидивантног афтозног стоматитиса (јављају се у око 80% случајева), који се јавља код скоро сваке четврте особе. Почињу да се јављају у детињству. Обично се изненада појави група до 6 афти пречника до 5 милиметара, на слузокожи усне дупље која не орожава. Болни су и ометају исхрану. Спонтано пролазе после недељу-две, и не остављају ожиљак за собом. Наново се јављају после периода од 1 до 4 месеца, и тако у недоглед. У основи се ради о аутоимуном процесу, код особа које имају предиспозицију (имају гене HLA A1, A11, B12 и DR2), а само избијање афти изазивају стрес, траума, нестероидни антиинфламаторни лекови, натријум лаурил сулфат из пасте за зубе, лекови алендронат и никорандил, пушење, алергија на храну или недостатак фолне киселине, витамина B12 и гвожђа. Веома ретко су афте знак Кронове болести, улцерозног колитиса или глутенске ентеропатије.

Бенигне афте се лече испирањем уста раствором 0.2%-тног хлорхексидина ради спречавања суперинфекције, испирањем уста раствором који садржи **бензидамин**, што делује као локални анестетик, и применом аналгетика системски. Понекада је корисно локално, на афте, применити препарат кортикостероида или препарат са тетрациклинама. Такође, надокнадити недостатак гвожђа, фолне киселине и витамина B12, ако постоји.

**Малигне афте** се јављају код око 10% пацијената. Афте су знатно веће (и до 1 цм у пречнику), јављају се на слузокожи која орожава, одржавају се по 5 до 10 недеља, праћене су повишеном температуром тела и зарастају са ожиљком. Често су знак неког гастроинтестиналног инфламаторног обољења или леукемије. Лече се на исти начин као бенигне афте, с том разликом што се код тешких случајева могу применити кортикостероиди и системски (нпр. преднизолон 20 до 40 мг дневно, орално).

**Херпетиформни улкуси** се јављају у групама на једном делу слузокоже усне дупље. Најчешће се јављају код старијих жена, на поду усне дупље или врху језика. Пролазе спонтано за недељу-две, и не остављају ожиљке. Немају никакве везе са вирусом херпеса. У односу на бенигне и малигне афте, јављају се много ређе. Лече се на исти начин као бенигне афте.

### 8.2 Лечење везикуло-булозних лезија на букалној слузокожи

Везикуло-булозне лезије (пликови) на слузокожи усне дупље могу бити **интраепителијалне** (где се раздвајају слојеви епитела између којих се накопља течност) и **субепителијалне** (где се течност накопља испод епитела). У оба случаја, после прскања пликова заостају ерозије слузокоже, кроз које се цеди лимфа.

*Pemphigus vulgaris* је болест код које настају пликови и на кожи, и на слузокожама, укључујући усну дупљу. То је интраепителијална везикуло-булозна лезија, која настаје услед

аутоимуног процеса. Организам ствара антитела против дезмоглеина 1 и 3, молекула који обезбеђује да се епителне ћелије држе у контакту. Пликови се најчешће јављају на непцу, и брзо прскају остављајући ерозије, које се лако инфицирају бактеријама. Пемфигус се мора лечити имуносупресивним лековима: кортикостероиди примењени системски, азатиоприн, микофенолат мофетил или препарати злата. У тежим случајевима се даје циклофосфамид. Новија терапија је примена ритуксимаба, моноклонског антитела против ЦД20 молекула на мембрани лимфоцита.

**Циклофосфамид** своју активну групу (хлор-етил-амин) везује за нуклеинске базе у ДНК и доводи до грешака приликом репликације. Нежељена дејства су последица његовог основног фармаколошког дејства: неутропенија, тромбоцитопенија, алопеција, хеморагични циститис.

**Азатиоприн**, као прекурсор меркаптопурина, такође омета нормалну синтезу ДНК.

Меркаптопурин се, као лажни нуклеотид, уграђује у ДНК ћелија које се брзо деле тако да при поновној репликацији долази до грешака и смрти ћелије. Меркаптопурин такође оштећује крвне лозе, доводи до анемије, леукопеније и тромбоцитопеније, а може оштетити и јетру. Такође, азатиоприн се у организму претвара у тиоинозинску киселину, која спречава синтезу инозинске киселине, прекурсора аденилне и гуанилне киселине. Азатиоприн се добро апсорбује после оралне примене; метаболише се у јетри, а метаболити се излучују урином. Време полуживања је око 5 часова. Азатиоприн се користи заједно са кортикостероидима за спречавање одбацивања трансплантата јетре и бубрега, као и за лечење реуматоидног артритиса, пемфигуса и Вегенерове грануломатозе. Главна нежељена дејства су супресија костне сржи, гастроинтестиналне тегобе, повећана склоност инфекцијама и канцерогеност.

**Микофенолат мофетил** је нови цитотоксични имуносупресив који инхибира синтезу гуанозина. Користи се за лечење пемфигуса и за спречавање одбацивања трансплантата бубрега и срца у првих 6 месеци после операције, често заједно са циклоспорином и кортикостероидима. Тренутно је ефикаснији од свих осталих имуносупресива за ову индикацију. Доводи до оштећења костне сржи и повећава учесталост карцинома коже и лимфног ткива. Добро се апсорбује после оралне примене; метаболише се у јетри до активног облика – микофенолне киселине.

Као што се може приметити, када се примењују цитостатици као имуносупресиви, неопходна је једнедељна контрола крвне слике болесника. Уколико дође до наглог пада броја леукоцита или тромбоцита, индикуван је прекид терапије.

**Ритуксимаб** је моноклонско антитело против ЦД20 молекула на мембрани лимфоцита, које када се примени смањује интензитет имуног одговора. Нежељена дејства ритуксимаба су: *стање налик грипу* током примене лека (тзв. синдром ослобађања цитокина), погоршање ангине пекторис, аритмије и инсуфицијенција срца. И ритуксимаб се примењује као интравенска инфузија.

**Препарати злата** (хризотерапија) се могу примењивати парентерално (ауротиоглукоза и злато-натријум-тиомалат) и орално (ауранофин). Злато се акумулира у синовијалним мембранама, лимфним судовима, слезини, јетри и бубрегу. Слаби функционисање макрофага и на том степену прекида ланац инфламаторних реакција. Користи се за лечење пемфигуса, реуматоидног артритиса и јувенилног реуматоидног артритиса, али тек пошто су се други препарати који утичу на ток болести показали неефикасним. Орални препарати злата су мање ефикасни од парентералних.

Злато има бројна нежељена дејства од којих су најчешћа дерматитис праћен сврабом, плава или сива пребојеност коже, фотосензибилизација, хематотоксичност (еозинофилија, ретко цитопеније), нефротоксичност и стоматитис. Орални препарат злата изазива дијареју. Ређе се јављају оштећења јетре, оштећење периферних нерава, таложење злата у корнеи и тзв. нитритоидне реакције. Препарати злата су контраиндиковани код пацијената са системским

лупусом еритематодесом, у трудноћи и за време лактације.

***Epidermolysis bullosa*** је интраепителијална булозна дерматоза код пацијената са генетским дефектом у синтези протеина који повезују епителне ћелије са базалном мембраном. На кожи и слузокожама пацијената настају буле на најмању трауму, које потом зарастају уз ожиљке. За сада нема одговарајуће превенције ни лечења ове болести.

***Angina bullosa hemorrhagica*** је субепителијална булозна дерматоза бенигног карактера. Из непознатих разлога, код старијих особа настане плик на непцу, језику или букалној слузокожи, испуњен крвљу. Довољно је само да се плик пробуши и издренира крв. Потом долази до зарастања без ожиљка, а рецидиви су ретки.

***Пемфигоид мукозних мембрана*** је субепителијална аутоимуна болест која има промене у усној дупљи сличне пемфигусу, али за разлику од њега нема промене на кожи. Лечи се на исти начин као пемфигус.

***Пемфигоид*** је субепителијална булозна дерматоза код које буле теже прскају него код пемфигуса, јер су им зидови дебљи. Код пемфигоида се буле у усној дупљи јављају ретко (само код 20%). Пемфигоид се јавља превасходно код старијих од 60 година.

***Стивен-Џонсонов синдром*** је субепителијална булозна дерматоза која настаје после примене неких лекова (сулфонамиди, барбитурати, цефалоспорини) или после инфекције вирусом херпеса или микоплазмама, услед таложења имуних комплекса испод епитела. Овај синдром је пролазног карактера, али пацијент може изгубити живот ако су промене јако раширене и ако дође до инфекције. Код блажих облика, довољно је само испирати усну дупљу 0.2%-тним раствором хлорхексидина, а код тежих се примењују кортикостероиди системски или азатиоприн.

### 8.3 Лечење оралних манифестација папулозних дерматоза

***Lichen planus*** је хронична папулозна дерматоза која се јавља код око 2% популације. Чешћа је код жена. Око 50% болесника има осим промена на кожи, и промене на слузокожи усне дупље, а једна четвртина пацијената има само приоме на слузокожи. Иначе су промене на слузокожи дуготрајније од промена на кожи.

Лихен планус је аутоимуна болест, код које Т-лимфоцити нападају ћелије плочасто-слојевитог епитела, доводећи до настанка папула које су хиперкератотичне и црвене. На слузокожи усне дупље промене су ограничене на букалну мукозу језик и под усне дупље; на непцу се никада не јављају. Промене су најчешће у виду чипкасте хиперкератозе на слузокожи, али могу бити и у виду плоча, папула, атрофије или ерозија. На кожи су промене у виду црвенкастих папула које на површини имају fine беле линије (Викамове стрије), и које су претежно смештене на флексорним странама екстремитета.

Лихен планус је бенигна болест. Лечење се код блажих форми састоји само од испирања уста 0.2%-тним хлорхексидином. Код тежих форми, примењују се кортикостероиди локално, као триамцинолон у карбоксиметилцелулози или бетаметазон растворен у води (куглица од 1мг на 10 мл воде). После испирања уста са препаратима кортикостероида, њих треба испљунути. Ако нема одговора на локалну терапију кортикостероидима, они се могу применити системски. Такође је код најтежих форми индикована примена имуносупресива такролимуса.

Такролимус блокира диференцијацију Т-лимфоцита у раним фазама успостављања имуног одговора. Везује се за протеин цитоплазме, цитофилин Ц; тај комплекс инхибира ензим калцинеурин фосфатазу, што доводи до смањења синтезе и ослобађања многих цитокина, као

што су интерлеукини 2, 3 и 4, интерферон алфа и фактор некрозе тумора. Услед оваквог дејства, такролимус смањује инфламацију код лихен плануса и доводи до клиничког побољшања. Нефротоксичан је, а код неких пацијената може довести до хипергликемије и хиперлипидемије.

## 9. ПИГМЕНТНЕ И МАЛИГНЕ ЛЕЗИЈЕ

### 9.1 Дијагностика и лечење пигментних лезија на оралној слузокожи

Пигментне лезије на оралној слузокожи могу бити локализоване или генерализоване. Локализоване пигментне лезије су:

Ненамерна **тетоважа** услед утискивања страног тела у подслузокожни слој. Може настати приликом повреде у току пломбирања зуба или због напрснуте пломбе, када делови пломбе доспеју под слузокожу. Сличне промене се могу јавити после повреде графитном оловком или после утискивања прашине и ситног песка код саобраћајних несрећа (такозвана “путна оспа”). Тетоважа не захтева никакву терапију сем објашњења пацијенту да се не брине, јер лезија не носи опасност од малигне трансформације.

**Локална хиперпигментација** се може јавити на месту хроничне трауме. Нема опасности од малигне трансформације.

**Пеге** (локализоване хиперпигментоване мрље) се могу јавити како на кожи, тако и на оралној слузокожи. Нема опасности од малигне трансформације.

**Пигментни бенигни невуси** (младежи) се могу јавити у усној дупљи као и на кожи. Најчешће локализације су ивица усана и непца. Ако су мањи од 1 cm у пречнику, и ако не расту активно, нема никакве опасности од њих, и не треба их уклањати. Понекада су невуси јако бројни, јер су део Појц-Јегеровог синдрома (појава невуса на уснама и бројних полипа у танком и дебелом цреву).

**Капосијев сарком** је малигна болест која се јавља код особа оболелих од синдрома стечене имунодефицијенције. У усној дупљи се код 50% болесника јављају једна или више црвенкастих мрља или израслина на непцу, које ако приметимо код особе која до тада није била лечена, можемо бити сигурни да се ради о инфекцији вирусом хумане имунодефицијенције. Промене на непцу се успешно лече јонизујућим зрачењем.

**Малигни меланом** је тумор који настаје од меланоцита. У почетку личи на пигментни невус, а затим брзо расте и шири се на околне структуре. Малигни меланом такође брзо метастазира путем крви у удаљене органе (мозак, плућа). Мада је малигни меланом редак, познат је по брзом расту и слабом одговору на расположиву терапију.

Малигни меланом се лечи пре свега хируршком ексцизијом, али се као пропратна терапија (ађувантна терапија) дају и лекови. Ако болесник прима **интерферон алфа 2 бета**, живот му се може продужити за око годину дана. Нежељена дејства интерферона  $\alpha$  су: синдром сличан грипу, депресија (са суицидалном тенденцијом), гранулоцитопенија, кардиоваскуларне сметње (хипотензија, хипертензија, аритмије), нефротоксичност и хепатотоксичност. Интерферон алфа 2 бета се примењује прве четири недеље 20 милиона јединица по m<sup>2</sup> површине тела дневно, поткожно, 5 дана у недељи. Потом се следећих 48 недеља доза смањује на 10 милиона јединица 3 пута недељно, поткожно. Ако се интерферон алфа ковалентно повеже са полиетилен гликолом добија се **пегилирани интерферон алфа**, који је један вид депо облика интерферона, па се може примењивати поткожно само једном недељно. Доза пегилираног интерферона је 6 микрограма по килограму телесне тежине недељно у току првих 8 недеља, а

затим 3 микрограма по килограму недељно наредних 5 година.

**Генерализована пигментација** слузокоже усне дупље настаје после примене неких лекова: фенотиазини, антималярици, зидовудин, цисплатин, бусулфан и орални контрацептиви. Слично могу изазвати дуван и пречеста употреба хлорхексидина за испирање уста. Гингиве могу да постану тамне боје код тровања тешким металима (олово, жива и др.). Нагомилавање гвожђа у организму (хемохроматоза) је такође праћена пигментацијом оралне слузокоже.

Код пацијената са инсуфицијенцијом коре надбубрега (Адисонова болест), због претераног лучења АЦТХ долази до пигментације целе оралне слузокоже. Слично се дешава код терапије са АЦТХ хормоном или код тумора који луче АЦТХ.

Код особа које слабо одржавају оралну хигијену, на задњем делу језика може доћи до слабије десквамације филиформних папила, које се пребоје црно због бактерија које луче пигменте. Тако особа има “**длакави, црни језик**”, што је безазлено стање које се може решити само бољом оралном хигијеном и механичким скидањем наслага са језика.

## 9.2 Лечење сијалоаденитиса

Сијалоаденитис је упала великих пљувачних жлезда. Она може бити бактеријског порекла, при чему су најчешћи узročници стрептококе, грам-негативне анаеробне бактерије и стафилокок. Бактеријска упала може бити акутна или хронична, при чему код хроничне мора постојати неко сужење изводних канала пљувачних жлезда. Жлезде су отечене, болне на додир, а из изводних канала се обично цеди гној.

Бактеријски сијалоаденитис се лечи комбинованом антибиотском терапијом, амоксицилин са клавуланском киселином (875 мг амоксицилина на 12 сати, орално) плус метронидазол (400 мг на 8 сати, орално). Наравно, пре почетка терапије треба узети узорак гноја из изводног канала жлезде и послати га на микробиолошку анализу. По изолацији узročника и одређивању његове осетљивости на антибиотике (обично после 3 дана), треба изабрати одговарајући антибиотик и заменити иницијалну терапију.

По смиривању симптома треба урадити сијалографију (рендгенско снимање изводних канала пљувачних жлезда уз помоћ контраста), да би се видело има ли каквих сужења канала или калкулуса који би се могли отклонити.

Сијалоаденитис може бити узрокован и вирусима. Најчешће се јавља код деце упала паротидних жлезда узрокована вирусом мумпса. Понекада су захваћене и субмандибуларне жлезде. Ово стање пролази спонтано и не захтева специфичну терапију.

## 9.3 Дијагностика и лечење малигних лезија и преканцероза на оралној слузокожи

**Преканцерозе** су промене на кожи или слузокожи које имају већу вероватноћу од нормалне коже односно слузокоже да се трансформишу у малигни тумор. То значи да ће преканцерозе само код неких људи да се трансформишу у карцином, а такође и да карцином може настати и од привидно нормалне коже или слузокоже. Има више врста преканцероза које се могу видети на оралној слузокожи.

**Леукоплакија** је беличаста плоча на оралној слузокожи, која је адхерентна за подлогу. Најчешће у малигни тумор прелази леукоплакија смештена на поду усне дупље или са доње стране језика (код око 25% пацијената). Леукоплакија се мора пратити и повремено излагати толуидинском тесту. Премазивањем леукоплакије са **толуидин плавим** може се открити да ли је дошло до малигне трансформације или не, тј, да ли треба одмах урадити хируршку ексцизију



или се може само наставити са праћењем. Тест се изводи тако што се прво лезија очисти са 10%-тним водоник пероксидом, а затим фиксира са 1%-тном сирћетном киселином. Потом се штапићем са ватом нанесе 1%-тни раствор толуидин плавог и остави да стоји 30 секунди. Вишак боје се покупи наношењем 1%-тне сирћетне киселине наредних 30 секунди, а затим се врши посматрање. Нормални део леукоплакије не прима плаву боју, док малигно трансформисани део буде плаве боје, јер се толуидин плаво везује за ДНК, које има више у малигним ћелијама. Сензитивност толуидинског теста је 50%, а специфичност 80%.

Еритроплакија је црвена израслина на слузокожи, сомотастог изгледа, која не орожава, и која је добро ограничена. Ради се заправо о правом карциному *in situ*, који још није почео да се шири у околно ткиво. Еритроплакију треба одмах хируршки отклонити.

Када се утврди постојање леукоплакије, уколико је пацијент пушач, треба одмах да престане са пушењем. Показало се да престанак пушења доводи до повлачења леукоплакије код око 60% пацијената. Такође, добро је да пацијент уноси **бета-каротен** (провитамин А), јер код трећине пацијената бета каротен (30 мг дневно) доводи до нестанка леукоплакије. Уколико ове мере не доведу до нестанка леукоплакије, треба је пратити и повремено правити биопсије “навођене” толуидинским тестом. Уколико се покаже да је дошло до малигне трансформације, треба урадити ексцизију промене или је третирати локалним наношењем цитостатика **блеомицина** (једном дневно наноси се 1%-тни препарат, оставља да стоји 5 минута, затим испере; терапија траје 14 дана).

**Блеомицин** је гликопептидни антибиотик, који одлично делује на узнатредовале карциноме тестиса. Примењује се парентерално. Блеомицин инактивира ензим блеомицин хидролаза, који се налази у готово свим ткивима, осим у плућима и кожи. Зато блеомицин испољава озбиљна нежељена дејства у тим ткивима (**фиброза плућа**, задебљање коже, хиперпигментација). Многи пацијенти реагују повишеном телесном температуром на примену блеомицина.

Најчешћи карцином оралне слузокоже је планоцелуларни карцином. Примарни начин лечења је хируршка ексцизија, али се уз операцију примењују као додатна терапија јонизујуће зрачење и цитостатици. За време зрачења примењује се цитостатик **цисплатин**, 100 мг/м<sup>2</sup> првог, 22. и 43. дана за време радиотерапије. У неким клиничким студијама уместо цисплатина био је коришћен 5-флуороурацил. У последње време се уместо цитостатске терапије уз зрачење користи биолошка терапија: **цетуксимаб**, моноклонско антитело против рецептора за епидермални фактор раста. Цетуксимаб се даје недељу дана пре почетка зрачења, а затим једном недељно сваке недеље док траје зрачење. Терапија са цетуксимабом повећава проценат трогодишњег преживљавања за 10%. Сада се испитује рефекат истовремене примене цитостатика и цетуксимаба заједно са зрачењем.

**Флуороурацил** (5-флуороурацил) се у ћелијама тумора претвара у активни метаболит 5-флуоро-2-деоксиуридин-С-фосфат, који затим инхибира **тимидилат синтетазу**, ензим који синтетише тимидилат (дТМП), неопходан за стварање ДНК. У тој реакцији кофактор је **фолинска киселина**, која поспешује и дејство флуороурацила. Флуороурацил се примењује интравенски, и брзо се метаболише у јетри ( $T_{1/2} = 10$  минута); свега 20% лека се излучи путем урина.

**Цисплатин** је неоргански комплекс платине који се везује за Н7 позицију гуанина и доводи до унакрсног повезивања две нуклеинске базе, слично као што то чине алкилирајући агенси. Крајњи резултат је ометање репликације ДНК. Цисплатин је посебно активан против карцинома *тестиса и јајника*. Овај лек се неколико дана задржава у организму човека после интравенске инфузије, јер је елиминација преко бубрега спора. Пошто се елиминише преко бубрега, тамо се концентрише и може *оштетити тубуле бубрега*. Такође се акумулира у

перилимфи унутрашњег ува, доводећи до *губитка слуха* на високим фреквенцијама. Забележена је и појава периферне неуропатије.

#### 9.4 Промене на оралној слузници које изазивају лекови

Лекови могу изазвати велики број различитих промена у усној дупљи, које треба познавати, како би се на време препознале и прекинула даља примене лека који је промену изазвао.

Продужена употреба кортикостероида у виду инхалације или системски, као и дуготрајна примена антибиотика могу довести до појаве **кандидијазе** усне дупље.

**Метални укус у устима и осетљивост језика** изазива АЦЕ инхибитор каптоприл.

Због депресије костне сржи коју могу изазвати цитостатици, имуносупресиви, хлорамфеникол и фенитоин (фенитоин доводи до недостатка фолне киселине и витамина Б12), у усној дупљи настају **бројни улкуси** који су врло болни, и ометају исхрану.

Промене на слузокожи усне дупље које личе на **лихен планус** (чипкасто орожавање на еритематозној површини) настају понекад после примене препарата злата, нестероидних антиинфламаторних лекова, бета блокатора и оралних антидијабетика.

**Везикуле и буле** које лако прскају и остављају рањаву површину настају као део Стивен-Цонсоновог синдрома после примене неких лекова, какви су нпр. антиепилептик ламотригин и препарати злата.

**Хиперплазија гингива** може настати после дуже примене нифедипина и других блокатора канала за калцијум, као и после примене оралних контрацептива. Добра орална хигијена спречава појаву хиперплазије гингива.

**Хиперпигментација** базе језика настаје после дуже примене хлорхексидина, а тамни руб на гингивама настаје поле тровања тешким металима, пре свега оловом и живом. Ако деца млађа од 12 година узимају тетрациклине, зуби ће им бити жућкасто пребојени.

Смањену секрецију пљувачке и сувоћу уста (**ксеростомија**) изазивају лекови који блокирају мускаринске рецепторе: трициклични антидепресиви, антихистаминици прве генерације, атропин, скополамин и спазмолитици као што је пропантелин.

### 10. ТЕРАПИЈА ХЕМАТОЛОШКИХ, КАРДИОВАСКУЛАРНИХ И РЕСПИРАТОРНИХ ОБОЉЕЊА – ЗНАЧАЈ ЗА СТОМАТОЛОГИЈУ

#### 10.1 Лечење анемије

**Анемија** је стање које се одликује смањеним бројем еритроцита и смањеном концентрацијом хемоглобина. Када је болесник анемичан, смањена је његова отпорност према инфекцијама. У усној дупљи због анемије настају следеће промене: ангуларни хеилитис, гладак језик са атрофијом папила, улцерације на слузокожи и непријатан осећај. Има више врста анемије, али су код нас најчешће хипохромна и мегалобластна анемија.

**Хипохромна анемија** настаје због недостатка гвожђа у организму. Гвожђе се у већим количинама налази у зеленом поврћу и животињском месу, и то у двовалентном ( $\text{Fe}^{2+}$ ) или тровалентном ( $\text{Fe}^{3+}$ ) облику. У желуцу под дејством хлороводоничне киселине тровалентно гвожђе

прелази у двовалентни облик ( $\text{Fe}^{2+}$ ), који се знатно боље апсорбује у дуоденуму и танком цреву. Апсорпција се врши посредством специфичног транспортног система у мембрани ентероцита. Од ентероцита гвожђе се до других ткива транспортује везано за протеин плазме, трансферин. Гвожђе у двовалентном облику ( $\text{Fe}^{2+}$ ) чини саставни део хема у хемоглобину и миоглобину, и цитохрома свих ћелија. Оно је неопходно за транспорт кисеоника и ћелијско дисање. Вишак гвожђа се (посебно у јетри) везује за интраћелијски протеин феритин; код експесивног нагомилавања гвожђа, молекули феритина се агрегирају у комплекс познат под именом хемосидерин.

Гвожђе се из организма човека елиминише једино ексфолијацијом изумрлих ћелија са коже и слузокожа дигестивног и респираторног тракта. Зато се код прекомерног уноса гвожђе врло лако кумулира у организму. Дневне потребе за гвожђем су око 1 мг.

Недостатак гвожђа се манифестује хипохромном микроцитном анемијом. Обично до недостатка долази услед хроничног губитка малих количина крви (код жена менструацијом, код мушкараца нпр. из хемороида), а ређе због недовољног уноса.

Дефицит гвожђа у организму се може проценити на основу мерења концентрације хемоглобина у крви, јер се зна да 1 л крви (140 г хемоглобина) садржи око 470 мг гвожђа. Ако болесник нпр. има само 100 г хемоглобина на литар крви, то значи да му недостаје:

$$\frac{14000 - 470}{140}$$

гвожђа на сваки литар крви. Пошто човек има око 5 л крви, добијени износ треба помножити са 5 и на то додати око 500 мг ради попуњавања испражњених депоа.

Гвожђе се може примењивати орално (обично као  $\text{FeSO}_4$ ) или интравенски (као Fe-декстран). Орална примена је једноставнија, али је скопчана са надражајем слузокоже желуца и танког црева. Такође, треба имати на уму да се од унете количине гвожђа оралним путем апсорбује само 10%! Интравенском применом се може одједном дати укупна количина гвожђа која недостаје, али један број људи може реаговати грозницом, мучнином, болом у леђима, црвенилом лица или бронхоспазмом. Зато се увек прво да мала тест доза (20 мг гвожђа) током 30 минута, па ако нема реакције, настави се са применом целе количине спором интравенском инфузијом.

**Мегалобластна анемија** настаје због недостатка фолне киселине и/или витамина  $\text{B}_{12}$  у организму. Витамин  $\text{B}_{12}$  у природи постоји као хидрокси- или цијано- кобаламин. Фолна киселина се у организму човека редукује до активног облика - тетрахидрофолне киселине. И витамин  $\text{B}_{12}$  и тетрахидрофолна киселина имају улогу преносника метилних група у многим реакцијама, пре свега у синтези пуринских база и тимидилата. Сем тога, витамин  $\text{B}_{12}$  је неопходан за регенерацију тетрахидрофолне киселине из метил-тетрахидрофолата. Витамин  $\text{B}_{12}$  је и кофактор кључне реакције у синтези масних киселина: претварање метилмалонил- $\text{CoA}$  у сукцинил- $\text{CoA}$ ; услед недостатка витамина  $\text{B}_{12}$  настају абнормалне масне киселине које се уграђују у мембране нервних ћелија.

Витамина  $\text{B}_{12}$  има доста у животињској јетри и јајима. Да би се ресорбовао у илеуму, неопходно је да се прво веже за гликопротеин који ствара желудачна мукоза и који се назива "унутрашњи фактор". До дефицита витамина  $\text{B}_{12}$  обично долази када је слузокожа желуца оштећена (атрофични гастритис) или уклоњена (нпр. тотална гастректомија, ресекција желуца). С друге стране, фолне киселине има у зеленом поврћу, квасцу и јетри животиња. Недостатак фолне киселине настаје услед дефицитарне исхране. Дневне потребе за витамином  $\text{B}_{12}$  су око 2  $\mu\text{g}$ , а дневне потребе за фолном киселином око 0.5-1 мг. Док се витамин  $\text{B}_{12}$  депонује у великим количинама у јетри (тако да и после потпуног престанка уношења треба око 5 година да се појави дефицит), депо фолне киселине је свега десетак милиграма, тако да после престанка уноса већ

после неколико дана долази до појаве симптома и знакова дефицита.

Недостатак и витамина  $B_{12}$  и фолне киселине резултује отежаном синтезом нуклеинских киселина, што се манифестује пре свега појавом мегалобластне анемије. Када је у питању витамин  $B_{12}$ , његов недостатак осим до анемије доводи и до неуролошког поремећаја - фуникуларне мијелозе (дегенерација дорзалних колумни кичмене мождине).

Витамин  $B_{12}$  се примењује интрамускуларно, у дози од 1 мг, а фолна киселина обично орално, у дневној дози од 5 мг. Никада не примењивати само фолну киселину код мегалобластне анемије уколико претходно није искључен дефицит витамина  $B_{12}$ ! У противном долази до залечења анемије, а погоршања фуникуларне мијелозе!

Фолна киселина се рутински примењује код свих трудница у дози од 0.8 мг дневно, јер се показало да смањује ризик од настанка дефеката неуралне цеви.

Фолна киселина и витамин  $B_{12}$  немају нежељених дејстава, чак иако се примене у великим дозама. Сав вишак унетих лекова се излучи урином.

## 10.2 Лечење поремећаја хемостазе

Ако дође до поремећаја неког од процеса хемостазе, код пацијента ће доћи до појаве крвављења из гастроинтестиналног и/или респираторног тракта. Најважнији поремећаји хемостазе су тромбоцитопенија и смањена концентрација и активност фактора коагулације у крвној плазми.

Тромбоцитопенија се може лечити надокнадом тромбоцита и сузбијањем узрока који ју је изазвао. Од крви се могу направити **концентрати тромбоцита** у волумену од 50 мл. Рок трајања једног концентрата је 5 дана од момента узимања крви. Концентрати тромбоцита се користе за лечење тромбоцитопеније, тако што се примењују интравенски. У последњих неколико година у употребу у свету су ушли и лекови који стимулишу стварање тромбоцита у костној сржи, **ромиплостим** и **елтромбопаг**. У нашој земљи се још не користе.

Недостатак фактора коагулације се може лечити њиховом надокнадом или стимулацијом њихове синтезе помоћу витамина К. Само ако је свежа (издвојена одмах по узимању крви од даваоца) или "свеже замрзнута" (замрзнута свежа плазма) плазма садржи и нестабилне факторе коагулације 5 и 8, па се може користити осим за надокнаду волумена и за лечење поремећаја коагулације (нпр. хемофилије). За терапију поремећаја коагулације може се користити и посебно припремљени концентрат фактора коагулације или тзв. **"криопреципитат"** који се добија из свеже плазме поступком замрзавања и садржи све факторе коагулације.

Посебним поступком се из крви могу издвојити поједини фактори коагулације, и концентрисати до постизања довољне дозе за лечење стања у којима ти фактори недостају. Постоје **концентрати фактора 8**, који се користе за лечење болесника са хемофилијом А, **концентрати фактора 9**, који се користе за лечење хемофилије Б, и **концентрати активiranог фактора 7**, који се користе за лечење болесника са Фон Вилебрандовом болешћу. Код пацијената са хемофилијом код којих су се појавили инхибитори фактора коагулације (антитела) користи се тзв. **анти-инхибиторни коагулациони комплекс**, који садржи већ активирани факторе коагулације који су зависни од витамина К.

**Липосолубилни витамин К** постоји у два облика: филохинон (фитонадион, витамин  $K_1$ ), који се налази у зеленом лиснатом поврћу и менахинон (витамин  $K_2$ ), кога синтетишу бактерије у колону. Он се у јетри прво редукује и као такав катализира карбоксилацију фактора коагулације 2, 7, 9 и 10. Карбоксилација ових фактора је неопходна за њихову нормалну функцију у процесу коагулације.

Дневна потреба за витамином К износи око 1  $\mu\text{г/кг}$ . У јетри постоји депо овог витамина који у случају потпуног престанка уноса траје само неколико недеља.

Витамин К се користи за: 1) лечење предозирања оралних антикоагуланаса; 2) лечење поремећаја коагулације у току опструктивне жутице; 3) превенцију хеморагичне болести новорођенчета (новорођенче још нема довољно бактерија у колону које би произвеле витамин К; зато се сваком новорођенчету да 1 мг овог витамина и.м.); 4) лечење недостатка витамина К (код дуге примене антибиотика који стерилишу колон, код малапсорпије).

Треба избегавати интравенску примену витамина  $K_1$  јер може бити удружена са дегранулацијом мастоцита: јављају се хипотензија, диспнеја, бол у грудима и леђима. Ако је и.в. примена неопходна онда инјекција витамина  $K_1$  мора бити *спора* ( $>20$  мин).

Синтетски витамин К (менадион, витамин  $K_3$ ) који је хидросолубилан мора да се прво у јетри претвори у витамин  $K_1$  да би деловао. Зато га треба избегавати у пракси - на пример, код предозирања оралних антикоагуланаса менадион је неефикасан.

### 10.3 Последице реуматске грознице од значаја за стоматологију

Реуматска грозница је аутоимуно обољење које провоцира инфекција фаринкса бета-хемолитичким стрептококама. У оквиру овог обољења долази до упале зглобова и ендокардитиса, који као последицу имају деформитет залистака на срцу, посебно на митралном ушћу (између леве преткоморе и леве коморе). Због насталог деформитета, струја крви кроз срчана ушћа је неправилна и додатно оштећује залиске. Уколико дође до продора бактерија у крв особе која је прележала реуматску грозницу, оне се могу населити на срчаним залисцима и тамо изазвати често фатални бактеријски ендокардитис.

Пошто током вађења зуба, скидања каменца и других стоматолошких интервенција долази до бактеријемје, особе које су прележале реуматску грозницу треба заштитити пре интервенције профилактичком применом антибиотика.

Профилактика подразумева да пацијент попије 3 грама **амоксацилина** 1 сат пре интервенције, а затим још 1.5 грама истог лека после 6 сати. Ако је пацијент алергичан на пеницилин, може узети 800 мг **еритромицин етилсукцината** 2 сата пре операције и пола те дозе после 6 сати, или **клиндамицин** 300 мг 1 сат пре операције, а затим 150 мг 6 сати касније.

### 10.4 Стоматолошки третман пацијента са бронхијалном астмом

У току стоматолошке интервенције може се догодити да пацијент добије акутни напад бронхијалне астме, тј. да дође до бронхоконстрикције тако да отежано удише и издише ваздух. Тада му треба хитно помоћи. Прва мера је да пацијент удахне салбутамол из своје пумпице. Понекада пацијент то не може сам да учини, јер је код правилне примене пумпице потребно да стави пумпицу у уста, активира је, истовремено удахне и задржи ваздух 10 секунди. У току напада пацијенти некада не могу да координишу све ове радње, па не могу да удахну из пумпице. Тада треба импровизовати од папира већу купу, и на врху купе поставити пумпицу, а затим је активирати више пута, док базу купе прислонимо на лице пацијента. Тада ће пацијент ипак удахнути нешто од салбутамола, који је бронходилататор, јер активира бета-2 рецепторе.

Потом треба пацијенту применити кисеоник преко маске, и то најбоље 28% кисеоник, 4 до 6 литара у минути. Најзад, пацијенту треба дати интравенску инјекцију кортикостероида, нпр.

хидрокортизона, 200 мг. Ако не располажемо са хидрокортизоном, може се дати било који други кортикостероид за парентералну примену, нпр. метилпреднизолон.

Ако пацијенту није боље после ове наше интервенције, треба га хитно транспортовати у ургентни центар.

Такође, треба знати да нестероидни антиинфламаторни лекови могу погоршати бронхоопструкцију код болесника са астмом.

### **10.5 Стоматолошки третман пацијента са хроничном опструктивном болешћу плућа**

Хронична опструктивна болест плућа се одликује хроничним сужењем дисајних путева, због чега пацијент отежано дише. Свака респираторна инфекција погоршава стање пацијента. Пацијенти обично продуктивно кашљу. Ова болест је најчешће изазвана пушењем.

Од пацијената треба захтевати да прекину са пушењем, јер је то једина могућност да се излече. Код стоматолошких интервенција на оваквим пацијентима треба обратити пажњу да ли примају кортикостероиде системски, јер ако је тако, склони су настанку инфекција, а код већих интервенција им треба дати додатну дозу кортикостероида, да не би дошло до акутне инсуфицијенције надбубрега због стреса.

Код оваквих пацијената треба опрезно користити аналгетике и седативе, јер могу изазвати депресију дисања. Нестероидни антиинфламаторни лекови могу погоршати бронхоопструкцију.

## **11. ТЕРАПИЈА БОЛЕСТИ ГАСТРОИНТЕСТИНАЛНОГ ТРАКТА, ЈЕТРЕ, БУБРЕГА И ЕНДОКРИНИХ ЖЛЕЗДА – ЗНАЧАЈ ЗА СТОМАТОЛОГИЈУ**

### **11.1 Рефлукс езофагитис и пептички улкус – терапија и значај за третман стоматолошких пацијената**

**Пептички улкус** дуоденума је последица хиперсекреције HCl у желуцу и доласка превелике количине ове киселине у булбус дуоденума. Пептички улкус желуца је проузрокован рефлуксом жучи из дуоденума и оштећењем заштитне мукозне баријере, тако да киселина из лумена желуца може да продре у субмукозни слој и оштети га. Када се ради о лечењу улкуса дуоденума, циљ је смањење секреције киселине; када је у питању лечење улкуса желуца, циљ је и смањење секреције киселине и повећање отпорности мукозне баријере. Осим тога, настанку улкуса погодује присуство *Helicobacter pylori*, грам негативног бацила, у лумену желуца и дуоденума. Зато, ако класична антиулкусна терапија не доведе до излечења улкуса, треба покушати ерадикацију ове бактерије применом антибиотика.

**Рефлуксни езофагитис** настаје услед враћања киселог желудачног садржаја у једњак, обично ноћу, када је особа у лежећем положају. Рефлукс је последица повишеног интраабдоминалног притиска и ослабљеног гастроезофагеалног сфинктера. Обично се јавља код гојазних особа, чији желудац је делом прешао у грудну дупљу кроз отвор на дијафрагми (тзв. хијатус хернија). Кисели садржај нагриза слузокожу једњака изазивајући улкусе. Пацијентима са

овом болешћу се може помоћи ако се смањи секреција киселине у желуцу.

HCl се лучи из паријеталних ћелија желудачне мукозе, дејством калијум-водоничне пумпе ("протонска пумпа") која избацује јон водоника у лумен ( $H^+$ ) а убацује јон калијума ( $K^+$ ) у цитоплазму. Пошто се  $K^+$  пасивно враћа у лумен, прати га и јон хлора ( $Cl^-$ ). На паријеталним ћелијама се налазе  $H_2$  хистамински рецептори, чија стимулација повећава секрецију киселине. С друге стране, ослобађање хистамина из мастоцита желудачне мукозе регулишу ацетилхолин и гастрин. Преко својих рецептора обе супстанце повећавају ослобађање хистамина, а тиме и секрецију киселине.

Блокатори хистаминских  $H_2$  рецептора (циметидин, ранитидин, фамотидин, низатидин) су врло ефикасни и могу практично да сведу секрецију киселине на нулу. Користе се за лечење улкуса дуоденума и желуца, рефлукс-езофагитиса и Цолингер-Елисоновог синдрома (мултипли улкуси због тумора панкреаса који лучи гастрин). Ови лекови (посебно циметидин) ометају синтезу полних хормона (могу настати импотенција, галактореја, гинекомастија) и успоравају метаболизам многих лекова на микрозомном систему јетре. Примењују се и орално и парентерално. Док дејство циметидина и ранитидина траје око 6 часова, фамотидин и низатидин делују дуже, 10-12 часова. Терапија траје 6 недеља. Ако после 6 недеља не дође до излечења улкуса, терапију треба поновити наредних 6 недеља у болничким условима. Уколико није могуће хоспитализовати болесника, треба покушати лековима са другачијим механизмом дејства. Када се ради о желудачном улкусу, терапија се може почети тек пошто се гастроскопским путем уради биопсија улкуса и хистолошким прегледом искључи карцином. Улкуси рефрактерни на примену само  $H_2$  блокатора често добро реагују ако се овим лековима дода селективни блокатор  $M_1$  мускаринских рецептора - пирензепин.

Неповољна особина блокатора  $H_2$  рецептора је појава **толеранције** после дуже примене.

Секреција HCl се може потпуно елиминисати применом **блокатора протонске пумпе**. Омепразол, пантопразол и есомепразол се користе за лечење рефрактерних улкуса који не реагују на примену блокатора  $H_2$  рецептора и Цолингер-Елисоновог синдрома. Ови лекови иреверзибилно инхибирају протонску пумпу, па је довољно да се примењују у само једној дневној дози. До сада нису примећена озбиљнија нежељена дејства ових лекова, али је у студијама на мишевима доказана повећана учесталост гастринома у антруму желуца. Најчешће лако нежељено дејство је главобоља (код 8% болесника); осим главобоље може се појавити пролив. Омепразол инхибира метаболизам варфарина и диазепама, па може повисити концентрацију ових лекова у крви.

Киселост желудачног сока се може смањити и употребом **антацида** који директно неутралишу HCl. Најбоље ефекте су показали антациди који делују постепено и рН желудачног сока не повећавају изнад 4, јер тада не долази до "rebound" феномена, тј. накнадног повећања секреције HCl (овај феномен се иначе редовно јавља ако се рН подигне на 7 или више). Такви антациди су алуминијум хидроксид и фосфат, магнезијум хидроксид и алуминијум-магнезијум-трисиликат. Данас се антациди ретко користе самостално у лечењу хиперацидитета, већ обично као додатак  $H_2$ -блокаторима. Да би антацид самостално довео до излечења улкуса, мора да се примени у великој дози. Око 140 мЕк антацида треба узети 1 час и 3 часа после сваког obroка, и пред одлазак у постељу.

Антациди који садрже  $Mg^{++}$  теже да изазову дијареју, а антациди који садрже  $Al^{3+}$  опстипацију и хипофосфатемију (јер алуминијум везује фосфате из лумена црева и спречава њихову апсорпцију). Примену антацида треба избегавати код особа са ослабљеном бубрежном функцијом јер може доћи до хипермагнезијемije или нагомилавања алуминијума. Антациде не треба примењивати истовремено са другим лековима, јер могу ометати њихову апсорпцију.

Код већине болесника са улкусима који су рефрактерни на уобичајену терапију може се из антрума и дуоденума изоловати *Helicobacter pylori*. Њима треба дати и антибиотик на који је ова

бактерија осетљива. Осим антибиотика, препарат бизмут-субсалицилата такође повољно делује на *Helicobacter*; зато се често комбинује са антибиотикима (не заборавите да упозорите болеснике да бизмут боји столицу црно /изузев препарата колоидног бизмута/). Ерадикација *Helicobacter*-а је скоро увек праћена излечењем улкуса.

Да би се *Helicobacter pylori* са сигурношћу елиминисао потребно је истовремено применити лекове који смањују секрецију киселине (неки од инхибитора протонске пумпе) и антибиотике. Данас је терапија првог избора тзв. трострука терапија, која траје 7 дана. Терапија се назива "троструком" зато што се користе три лека: инхибитор протеинске пумпе, нпр. пантопразол (40 мг, два пута дневно), амоксицилин (1 г/12 часова) и кларитромицин (500 мг/12 часова) или метронидазол (400 мг/12 часова). Ефекат овакве терапије је ерадикација *Helicobacter pylori* код 90% болесника. После тих 7 дана, примена инхибитора протонске пумпе (или  $H_2$  блокатора) се наставља само ако је улкус био компликован крвављењем или перфорацијом.

У случају да болесник није реаговао на "троструку терапију", тако да и даље има *H. pylori*, примењује се двонедељна "четворострука терапија": трикалијум дицитрат бизмутат + инхибитор протонске пумпе + два антибиотика. Овакав третман доводи до излечења код готово свих болесника.

За лечење улкуса желуца може се, као допунско средство, користити препарат сачињен од сукрозе и алуминијума (**сукралфат**) који облаже слузокожу желуца и дно улкуса, штитећи их од хлороводоничне киселине. Сукралфат се не апсорбује, већ бива елиминисан фецесом, тако да нема значајних нежељених дејстава. Сукралфат захтева киселу средину да би постао активан, и зато се никада не комбинује са другим антиулкусним лековима. Постоји опасност од настанка безоара код особа које имају успорено пражњење желуца. Осим за лечење улкуса желуца, сукралфат се користи за превенцију стрес-улкуса код пацијената у интензивној нези, и за лечење упале ректума после зрачења тумора мале карлице (примењује се као клизма).

Када се примењује оралним путем, сукралфат изазива опстипацију.

Посебан ентитет представљају акутни, површински улкуси, који настају после примене ацетил-салицилне киселине и других нестероидних антиинфламаторних лекова. Услед инхибиције синтезе простагландина Е ремети се нормалан крвоток у мукози и долази до некрозе њеног површног слоја. Сада се ови улкуси могу успешно спречити оралном применом **мисопростола** (дериват  $PGI_1$ ). Његова нежељена дејства обухватају цревне колике, лакшу дијареју и контракције утеруса (контраиндикован је у трудноћи).

**Табела.** Дозе антиулкусних лекова

ЛЕК	НАЧИН ПРИМЕНЕ	ДОЗА	ДОЗНИ ИНТЕРВАЛ
Ранитидин	орално	150 мг	12 часова
	и.в.	50 мг	8 часова
Мг-Ал-трисиликат	орално	500 мг	Таблета се сише (ориблета) између оброка и пред спавање
Омепразол	орално	20 мг	24 часа
Сукралфат	орално	1 г	1 г између оброка и 1 г пред спавање

## 11.2 Стоматолошки третман пацијента са инсуфицијенцијом јетре

Код пацијената са обољењима јетре постоји неколико проблема са којима се суочавају стоматолози, ако треба да изврше неку интервенцију. Ти проблеми су: склоност постинтервенцијском крварењу због смањене синтезе фактора коагулације у јетри, успорен



метаболизам и екскреција неких лекова, и могућност да се стоматолог зарази вирусима хепатитиса Б, Ц или Д.

Зато, ако стоматолог има пацијента са обољењем јетре у својој ординацији, пре него што уради било какву интервенцију на њему треба да: (1) провери да ли пацијент болује од хепатитиса Б, Ц или Д, и ако је тако да предузме ригоризне мере превенције трансмисије инфекције (лична заштита, изолација, дезинфекција и стерилизација); (2) пре прописивања било ког лека провери у фармакотерапијском водичу или регистру лекова да ли је потребно прилагодити дозу због инсуфицијенције јетре; (3) не примењује општу анестезију, због могућности отежаног буђења, јер код инсуфицијенције јетре постоји енцефалопатија; (4) да пошаље пацијента у лабораторију да се измере број тромбоцита, време крвављења, протромбинско време и активирано парцијално тромбoplastинско време, како би се утврдило да ли постоји поремећај коагулације; ако постоји, треба пре интервенције надокнадити оно што недостаје (нпр. витамин К, трансфузија тромбоцита, трансфузија свеже замрзнуте плазме и др.).

У болничким условима, ако се пацијент са инсуфицијенцијом јетре оперише, треба га добро хидрирати инфузијама кристалоидних раствора, како би се у току операције одржала добра циркулације крви кроз унутрашње органе, а посебно кроз бубреге. Уколико се то не учини, може се десити да услед хипотензије дође до исхемије бубрега и настане акутна инсуфицијенција бубрега, тј. такозвани хепаторенални синдром.

### 11.3 Стоматолошки третман пацијената са дијабетесом

Ако се код пацијента са дијабетесом тип 1 или 2 ради мања стоматолошка интервенција, посебна припрема није потребна. Треба само имати на уму да су такви пацијенти подложнији инфекцијама од осталих.

Ако се код пацијента са дијабетесом тип 2 који има добро регулисану гликемију ради **мања хируршка** интервенција, поступак припреме је следећи: дан пре операције применити само пола уобичајене дозе оралних хипогликемика, на дан операције не дати хипогликемик и имати при руци глукозу за оралну и парентералну примену, а неколико дана после операције давати само пола дозе оралних хипогликемика све док пацијент не почне да нормално уноси храну. Обавезно применити антибиотик профилактички.

Ако пацијент са дијабетесом тип два има гликемију преко 15 милимола по литру или ако је интервенција **обимнија**, прећи са оралних антидијабетика на инсулин неколико дана пре операције. Код таквих пацијената, али и код пацијената са дијабетесом тип 1, не треба почињати интервенцију док се не постигне стабилна контрола гликемије са препаратима инсулина, а да ниво калијума у серуму буде нормалан. Дан пред операцију пацијентима не треба дати дуго-делујући инсулин. Пацијента дан пре операције превести на континуирану инфузију 5%-тне глукозе у којој се налази додат калијум хлорид (10 милимола на 500мл), а преко шприц пумпе посебно континуирано убризгавати кристални инсулин у вену, у дози која се одређује на основу нивоа гликемије. Постоје посебне табеле за дозирање инсулина на основу гликемије, на пример ако је гликемија између 14 и 18 милимола по литру, дају се 4 јединице инсулина на сат интравенски, итд. Кад пацијент почне да се после операције нормално храни, инфузија инсулина се прекида, и пацијент преводи на уобичајену инсулинску терапију или на терапију са оралним хипогликемцима.

#### 11.4 Стоматолошки третман пацијента са инсуфицијенцијом бубрега

Пацијенти са хроничном инсуфицијенцијом бубрега имају више проблема који су релевантни за стоматолога који збрињава њихове зубе. Ти проблеми су:

- имају већу склоност ка инфекцијама, па треба користити антибиотску профилаксу
- имају повећану тенденцију да крваре после интервенција, на шта се треба припремити (нпр. припремити оксигену да буде при руци)
- слабије излучују један број лекова, па пажљиво треба пшрилагођавати дозу, према упутствима из фармакотерапијског водича или регистра лекова
- неопштећене вене су им неопходне за хемодијализу, па стоматолог не би требао да им примењује лекове интравенски, сем у ургентним стањима
- због дефекта у метаболизму витамина Д они имају остеодистрофију, тј. кости се проређују, па се разни видови имплантата слабо одржавају код њих
- често су носиоци вируса хепатитиса Б или Ц, или вируса синдрома стечене имунодефицијенције, тако да у раду са овим пацијентима треба ригорозно спроводити мере личне заштите, антисепсе и асепсе.

#### 11.5 Стоматолошки третман пацијената са ендокриним болестима

Само неке ендокрине болести имају значаја за стоматолошку праксу. Тако **Адисонова болест** (инсуфицијенција коре надбубрега) код које пацијенти примају континуирано надокнаду кортизола и флудрокортизона (минералокортикоид) има значаја за стоматолога ако треба да изврши неку обимнију интервенцију која је стресна за пацијента. У таквим случајевима пацијентима пре интервенције треба дати интрамускуларну ињекцију хидрокортизона од 100 мг, да не би дошло до релативног недостатка кортикостероида и преципитације акутне инсуфицијенције надбубрега. Затим треба наставити са ињекцијама хидрокортизона 100 мг на 6 сати, укупно три дана.

**О дијабетес мелитусу** је већ било речи у претходном поглављу. **Кушингов синдром настаје** због хиперсекреције кортикостероида; због имуносупресивног дејства кортикостероида пацијенти су веома осетљиви на инфекцију, па им треба дати антибиотску профилаксу пре обимнијих стоматолошких интервенција.

Пацијенти са **хиперпаратироидизмом** (појачано лучење паратхормона) имају развијену остеопорозу вилица због литичког дејства овог хормона на кост. Зато код таквих пацијената не треба постављати имплантате у кост вилица, јер се неће моћи одржати.

Код пацијената са **хипопаратироидизмом** (обично настаје после операција штитасте жлезде, када се грешком уклоне и паратироидне жлезде) долази до хипокалцемије, која може бити праћена невољним грчевима мускулатуре. Током болних стоматолошких интервенција ови грчеви се могу провоцирати. Лечење хипокалцемије праћене грчевима (тетанијом) се састоји од споре (20 минута) интравенске примене 10 милилитара 10%-тног калцијум глуконата.

Пацијенти са тумором сржи надбубрега (**феохромоцитом**) могу због наглог ослобађања катехоламина током болних стоматолошких интервенција добити екстремни пораст артеријског крвног притиска, са крварењем у мозак. Зато пацијенте који имају феохромоцитом треба стоматолошки лечити уз адекватну аналгезију и анестезију, и то само ако су претходно већ били на стабилној антихипертензивној терапији.

## **11.6 Стоматолошки третман пацијента на хроничној терапији са кортикостероидима**

Пацијенти могу бити на хроничној терапији кортикостероидима из три разлога: због Адисонове болести, због злоупотребе стероида у спорту и због терапије неке аутоимуне болести или малигне болести крви. Ако се ови пацијенти подвргавају хируршким интервенцијама у стоматологији, онда им треба додати кортикостероиде, јер потреба за тим хормонима расте у стресним ситуацијама.

Ако пацијент са Адисоновом болешћу треба да се оперише, треба му сат пре операције дати интрамускуларну ињекцију хидрокортизон натријум сукцината од 100 мг, да не би дошло до релативног недостатка кортикостероида и преципитације акутне инсуфицијенције надбубрега. Затим треба наставити са ињекцијама хидрокортизона од 100 мг на 6 сати, укупно три дана.

Ако пацијент злоупотребљава стероиде ради допинга, пошто нисмо сигурни колико и како их користи, када се подвргава стоматолошкој хируршкој интервенцији треба му дати хидрокортизон на исти начин и у истој дози као код Адисонове болести.

Ако је пацијент на хроничној терапији кортикостероидима због аутоимуне болести или малигнитета, 30 минута пре интервенције му треба дати 50 мг хидрокортизон натријум сукцината интрамускуларно. То је све што је потребно, ако је операција мањег обима. Код већих операција, треба понављати ову дозу лека на 6 сати током 24 сата. Други начин је да се пацијенту каже да удвостручи двоју дозу кортикостероида на дан операције, да следећег дана узме једну и по дозе, а да трећег дана узме једну дозу и четврт.

## **12. ТЕРАПИЈА НЕУРОЛОШКИХ И ПСИХИЈАТРИЈСКИХ ОБОЉЕЊА – ЗНАЧАЈ ЗА СТОМАТОЛОГИЈУ**

### **12.1 Третман пацијената са епилепсијом у стоматологији**

Пацијенти са епилепсијом се морају пажљиво третирати у стоматологији, јер страх, болне стимулације, светлосне и звучне стимулације могу изазвати епилептички напад. Такође треба водити рачуна да се локални анестетици не предозирају, јер у токсичним дозама изазивају епилептичке нападе.

Епилептички напади обично пролазе сами за 5 минута, и све што је потребно је заштитити пацијента да се не повреди (положити га на под, ставити нешто меко испод главе). Они се морају прекидати лековима само ако трају дуже од 15 минута.

Статус епилептикус је стање у коме имамо два или више узастопних епилептичких напада без пуног опоравка свести између, или један напад који траје дуже од 30 минута. У зависности од врсте напада, статус епилептикус може бити конвулзиван или неконвулзиван. Инциденца статуса епилептикуса је 10-60 случајева на 100,000 особа-година. Најчешће се јавља у току 1. године живота и код старијих од 60 година. Најчешћи узроци епилептичког статуса код

одраслих су шлог, хипоксија, метаболички поремећаји и тровање алкохолом или алкохолни апстиненцијални синдром. Смртност код овог стања је 22% код одраслих, и око 3% код деце. Статус епилептикус доводи до озбиљног нарушавања хомеостазе организма, што се манифестује лактацидозом, хипогликемијом, хипоксијом, повишеном температуром, рабдомиолизом и миоглобинуријом.

Пацијенту пре свега треба обезбедити проходност дисајних путева, и применити кисеоник. Помоћу инфузије кристалоидних изотоничних раствора треба одржавати крвни притисак. Применити одмах потом 50мл 50% глукозе интравенски, заједно са 250мг тиамина (вит. B<sub>1</sub>).

Антиепилептике треба применити што пре. Лекови првог избора су диазепам или лоразепам. Диазепам примењујемо интравенски, а ако не можемо да обезбедимо венски приступ, онда ректално, као микроклизму (постоји посебан препарат). Доза диазепама је 10 мг. Иако се диазепам споро метаболише у јетри, због брзе дистрибуције и опадања концентрације у крви дејство му пролази после око пола сата, па се може десити да се прекинути статус епилептикус поново јави.

Лоразепам је мање липосолубилан од диазепама, тако да је дистрибуција лека мање изражена, а тиме дејство траје дуже (6-12h). Код одраслих се примењује 4мг лоразепама. Мидазолам се такође може користити за прекид статуса епилептикуса. Иницијална интравенска доза је 0,2мг/кг. Лек се може дати и интрамускуларно (10мг) у ситуацији када не може да се обезбеди венски пут.

Ако бензодиазепини нису прекинули статус епилептикус, може се дати фенитоин интравенски у дози од 15-20 мг/кг, брзином од 20-50 мг у минути. Фенитоин је инкомпатибилан са растворима глукозе и другим лековима, па га треба применити кроз посебну венску линију. Ако дође до екстравазације, шака дистално од места примене постане плаво-љубичаста, а затим едематозна (синдром „плаво-љубичасте рукавице“). Фенитоин може изазвати аритмије и хипотензију код старијих од 40 година (због растварања пропилен-гликола). Уместо фенитоина може се давати његов про-лек фосфенитоин, који је растворљив у води, па се не меша са пропилен-гликолом. Почетна доза фосфенитоина је 15-20мг/кг, а даје се брзином и до 150мг/мин.

Ако се не могу применити фенитоин или фосфенитоин, рефрактерни статус епилептикус може добро реаговати на фенobarбитал. Доза фенobarбитала је 10-20 мг/кг интравенски, брзином до 100мг/минут. Фенobarбитал је као фенитоин растворен у 60-80% пропилен-гликолу, који може изазвати депресију миокарда или инсуфицијенцију бубрега. Фенobarбитал такође може изазвати респираторну депресију и хипотензију.

Најзад, ако статус епилептикус не престане на примену претходних лекова, пацијент се уводи у општу анестезију до престанка напада.

## **12.2 Третман пацијената са цереброваскуларним болестима у стоматологији**

Мождани удар је нагла појава неуролошког дефицита који се одржава дуже од 24 сата. Најчешће се јавља код особа старијих од 70 година, и код 80% пацијената је узрокован исхемијом мозга, а код 20% интрацеребралним крвављењем. Исхемија може бити последица тромбозе, емболије или хипоперфузије, а крварење настаје услед хипертензије или поремећаја коагулабилности крви (због болести или примене лекова).

Пацијенту који је доживео мождани удар прво треба обезбедити проходност дисајних

путева и дати кисеоник. Ако постоји хипогликемија, треба је одмах кориговати применом 25-50 мл 50% глюкозе интравенски (пошто овај раствор истекне, треба још неко време одржавати инфузију са физиолошким раствором, како би се спречила тромбоза вене коју може изазвати хипертонични раствор глюкозе). Артеријски крвни притисак не треба превише снизити, јер се услед хипоперфузије може погоршати исхемија. Поставити уринарни катетер, уколико пацијент не може да мокри.

Одмах после иницијалног збрињавања пацијента треба урадити **хитну компјутеризовану томографију**, како би се утврдило да ли је мождани удар узрокован исхемијом или крвављењем. Идеално је да се хитан ЦТ уради у првих 25 минута од пријма, и да се интерпретира у наредних 20 минута, како би се одмах потом применила **интравенска тромболитичка терапија**, уколико се ради о исхемији и ако су испуњени следећи услови: симптоми су се појавили пре мање од три сата, пацијент у последња 3 месеца није имао повреду главе, шлог или инфаркт миокада, пацијент у последњих 21 дан није имао гастроинтестинално или крварење из уротракта, у последњих 14 дана није било веће операције, а у последњих 7 дана пункције артерија на месту где се не може урадити компресија, пацијент није имао раније интракранијално крварење, нормално аПТТ и ИНР мањи од 1.7, нема хипогликемије ни хипертензије и број тромбоцита већи од  $100.000 / \text{мм}^3$ . Од тромболитика примењује се најпре алтеплаза (рекомбинантни ткивни активатор плазминогена) 0.9 мг/кг у једној дози, док се стрептокиназа више не користи. Ризик од крварења у мозгу после примене алтеплазе је око 6%. Антикоагулантна и антиагрегациона терапија се не дају у прва 24 сата после примене тромболитика.

Код пацијената који не могу да приме интравенску тромболизу, уколико није прошло 6 сати од првих симптома могуће је применити тромболитик интраартеријски, али само у специјализованим центрима са обученим лекарима.

Примена антикоагуланаса (хепарина и нискомолекуларних хепарина) не утиче на исход исхемијског шлога, па их зато **не треба примењивати**.

Примена аспирина у првих 24 до 48 сати после исхемијског инфаркта мозга је индикована, јер долази до скромног смањења mortalитета и морбидитета код таквих пацијената. Препоручује се дневна доза од 325 мг.

Вазодилататоре као што је пентоксифилин не треба давати после исхемијског шлога јер не утичу на mortalитет и морбидитет. Слично важи за велику групу „неуропротективних“ лекова, чија ефикасност такође није доказана.

Веома много се очекује у будућности од ендоваскуларних интервенција код исхемијског шлога (елиминација тромба, постављање стента и слично), али још нема чврстих препорука у погледу таквог лечења.

Ако је узрок можданог удара **интрацеребрално крвављење** (што се установљава на хитном ЦТ-скену), онда треба применити следеће мере: (1) нормализација артеријског крвног притиска тако да систолни притисак буде око 140 мм живиног стуба; (2) уколико је крвављење настало због примене оралних антикоагуланаса, применити свеже замрзнуту плазму (20 мл/кг телесне тежине) или протромбин комплекс концентрате и витамин К 10 мг интравенски; (3) ако је крварење настало због претходне примене антиагрегационих лекова, нема ефикасног средства да се пацијенту помогне, осим супортивне терапије; (4) од хируршких интервенција за сада је сигурно само да треба направити вентрикуло-перитонеални шант код појаве хидроцефалуса и да треба евакуисати велике хематоме из задње јаме; (5) треба смањити гликемију ако она превазилази 10 мм/л и нормализовати телесну температуру, а пацијента добро хидрирати; (6) треба спроводити механичку профилаксу дубоке венске тромбозе; (7) ако се појаве епилептички напади, треба их сузбијати антиепилептицима.

### 12.3 Третман психотичних и депресивних пацијената у стоматологији

Шизофренија (психоза) је психички поремећај који се одликује суманутим идејама, илузијама, халуцинацијама и губитком емоционалности. Први корак у лечењу шизофреније треба да буде потврђивање дијагнозе и искључивање психоза насталих због органских болести, лекова или злоупотребе различитих хемијских супстанци. Потом пацијенту треба дати антипсихотик оралним путем, у дози од 300 до 1000 мг хлорпромазинског еквивалента дневно (тј. који год антипсихотик да се одабере, доза треба да буде сличне ефикасности као поменуте дозе хлорпромазина). Антипсихотик треба дати у најнижој дози, коју постепено треба повећавати до оптималног одговора пацијента. Антипсихотик се даје 4-6 недеља, после чега треба проценити какав је био његов ефекат. Ако је стање болесника добро, терапија се наставља, а ако лек није постигао жељени ефекат или има нежељена дејства која пацијент не може да подноси, лекар треба да пропише други антипсихотик.

Примена комбинације антипсихотика се не препоручује. Уколико пацијент не узима редовно лекове, треба прећи са оралне терапије на примену антипсихотика у виду дуго-делујућих депо препарата.

Ако пацијент узима неки од атипичних антипсихотика, треба периодично пратити биохемијске параметре из серума, како би се на време открили метаболички поремећаји.

Ако пацијент није задовољавајуће реаговао на најмање два антипсихотика дата током 4-6 недеља сваки, треба му прописати клозапин. Када се пропише клозапин, првих 18 недеља треба сваке недеље контролисати крвну слику, а потом једном месечно.

У случају да пацијент не реагује повољно ни на један антипсихотик, или је у кататонији или тешкој депресији, треба применити електроконвулзивну терапију.

У случају да се код стабилног пацијента на терапији антипсихотиком развије депресија, треба је лечити антидепресивима.

Екстрапирамидна нежељена дејства се успешно лече антихолинергичким лековима.

У трудноћи особе са шизофренијом треба примењивати антипсихотике, јер је ризик од компликација нелечене шизофреније по мајку и плод већи од могућег тератогеног или фетотоксичног ефекта ових лекова.

**Депресија** представља поремећај расположења који се јавља у читавом спектру клиничких слика: код нормалне особе она пролази када се отклони догађај који ју је проузроковао; код неуротичне депресије узрочни догађај је скривен у подсвести болесника - депресија се може излечити психотерапијом, тако што на крају болесник постане свестан узрочног догађаја; код психотичне депресије (данас су примеренији називи „велики депресивни поремећај“ или „велика депресија“) нема узрочног догађаја, и разлог болести је биохемијски поремећај неуротрансмисије у централном нервном систему. Симптоми депресије су: осећај кривице, самопотцењивање, недостатак мотива, несаница, губитак апетита, жеља за самоуништењем. Велика депресија се може јављати као таква, или у склопу са манијом (периоди депресије се смањују са периодима маније /агитација, добро расположење непримерено околностима, иритабилност, плаховитост/) као део тзв "биполарне психозе".

Мада је биохемијски основ великог депресивног поремећаја још недовољно јасан, постоје докази да је смањена активност норадренергичких и серотонергичких путева у ЦНС-у (и норадреналин и серотонин су хемијски моноамини, па се овакво мишљење о узроку депресије назива "моноаминском теоријом"). Антидепресиви повећавају активност ових путева повећавајући количину неуротрансмитера у близини рецептора. То чине на два начина: 1)

блокадом поновног преузимања медијатора (трициклични антидепресиви, хетероциклични /или "атипични"/ антидепресиви и селективни блокатори преузимања серотонина) или 2) блокадом разградње медијатора (инхибитори ензима моноаминооксидазе - МАО). Сви антидепресиви своје дејство испољавају **тек после латентног периода од 2-4 недеље**, тако да у том периоду треба интензивно чувати болесника од покушаја самоубиства.

### *Трициклични антидепресиви*

Имипрамин је био први лек из ове групе за који је показано да је ефикасан у сузбијању симптома депресије (крајем педесетих година двадесетог века). Касније је синтетисано још неколико лекова сличне ефикасности и хемијске грађе, са три циклуса у молекулу, који су сви једним именом названи „трициклични антидепресиви“. То су *терцијерни* амини амитриптилин, имипрамин, тримипрамин, доксефин, и *секундарни* амини десипрамин, нортриптилин и протриптилин.

Трициклични антидепресиви су липофилни лекови који се добро апсорбују, везују за протеине плазме у високом проценту, дуго задржавају у организму и метаболишу у јетри до често **активних** метаболита. Пошто им је време полу-елиминације дуго (од 8 до 88 часова), могу се примењивати само једном дневно.

Нажалост, трициклични антидепресиви показују много нежељених дејстава која су због њихове хемијске сродности са фенотиазинима слична нежељеним дејствима неуролептика. Поседују антимускаринско деловање (сува уста, опстипација, отежано мокрење, тахикардија, замућење вида), у кардиоваскуларном систему могу изазвати осим тахикардије и постуралну хипотензију (због блокаде алфа1 рецептора), а код предиспонираних особа епилептички напад. Прекомерна седација такође чини озбиљан проблем у терапији (настаје због блокаде хистаминских Х<sub>1</sub> рецептора), посебно када је у питању амитриптилин. Блокада Х<sub>1</sub> рецептора је такође разлог повећања апетита и телесне тежине. Ако се предозирају, изазивају манију и аритмије.

Никада их не треба примењивати са алкохолом (потенцирају његова депресивна дејства), хипотензивним лековима и инхибиторима МАО (јављају се хипертензивна криза, хиперпирексија, конвулзије). Антипсихотици, орални контрацептиви и неки блокатори преузимања серотонина инхибирају метаболизам трицикличних антидепресива у јетри, и тиме повећавају концентрацију трицикличних у серуму.

Када се примењују трициклични антидепресиви, потребно је пратити њихову концентрацију у крви, пошто се успостави равнотежно стање. Разлог за то су особе које споро метаболишу трицикличне антидепресиве (због дефицита одговарајућих ензима), којих има око 5%, и које и при уобичајеним дозама могу имати екстремно високе концентрације ових лекова у крви. Мерењем концентрације лека одмах по успостављању равнотежног стања, могуће је открити такве особе и смањивањем дозе спречити појаву тровања.

Трициклични антидепресиви се, осим за лечење депресије, користе за лечење ноћног мокрења код деце, неуралгија, хроничног бола и опсесивно-компулзивног поремећаја (овде је лек избора кломипрамин). Механизам деловања у овим болестима је нејасан.

### *Хетероциклични антидепресиви*

У тежњи да се превазиђу поменути нежељени ефекти трицикличних антидепресива, синтетисан је велики број нових једињења са унеколико другачијим механизмом дејства - тзв. хетероциклични ("атипични") антидепресиви или антидепресиви друге генерације (мапротилин,

амоксапин, тразодон, нефазодон, миртазапин, венлафаксин и бупропион). Амоксапин и мапротилин спадају у хетероцикличне антидепресиве, али су по ефекту и фармакокинетици веома слични трицикличним антидепресивима. Мапротилин има изразито велику склоност да изазива конвулзије, а амоксапин поред осталог блокира и рецепторе за допамин (делује као антипсихотици). Остали хетероциклични антидепресиви имају значајне специфичности.

Сви лекови из ове групе се добро апсорбују из гастроинтестиналног тракта, али се краће задржавају у организму од трицикличних антидепресива. Већином се примењују у више дневних доза.

### *Селективни блокатори преузимања серотонина (СБПС)*

Од 1987. године је у употребу уведена нова група антидепресива: селективни блокатори преузимања серотонина (флуоксетин, сертралин, пароксетин, циталопрам и флувоксамин). Још увек није потврђено да блокатори преузимања серотонина имају већу ефикасност од класичних лекова, али су успешно деловали код неких болесника рефрактерних на класичне лекове.

Ови лекови не блокирају мускаринске, адренегичке нити хистаминергичке рецепторе, па немају антимускаринско и седативно дејство као трициклични антидепресиви. Код неких пацијената могу изазвати анксиозност и несаницу. Пошто изазивају гастроинтестиналне тегобе, треба их узимати са храном, јер су тада тегобе мање. Чак трећина болесника који узимају СБПС имају сексуална нежељена дејства: аноргазмију, одложено ејакулацију, смањен либидо.

Понекад СБПС могу изазвати "серотонински синдром" услед претераног нагомилавања серотонина (посебно ако се дају заједно са инхибиторима МАО). Овај синдром се састоји од хипертермије, ригидитета мишића, миоклонуса и конфузије. Код неких болесника је примећен пораст агресивности после узимања флуоксетина, а код малог броја повећана склоност самоубиству. Пароксетин доводи до пораста телесне тежине болесника, и делује седативно, уместо екситаторно.

Сви СБПС се добро апсорбују после оралне примене, и у високом проценту су везани за протеине плазме. Метаболишу се у јетри; флуоксетин има активан метаболит – норфлуоксетин. СБПС се споро елиминишу из организма (посебно флуоксетин), па је потребно неколико недеља да се лек потпуно изгуби из ткива. Флуоксетин и пароксетин су снажни, а сертралин слаби **инхибитор** цитохрома П450 2Д6 изоензима. Зато могу ступити у интеракције са лековима који се метаболишу помоћу тог изоензима, и повећати њихову концентрацију у крви, чиме се повећава токсичност. Посебно су опасне интеракције са лековима који имају уску терапијску ширину: са антиаритмичима из групе 1Ц (енкаинид, флекаинид, пропафенон). Циталопрам се од осталих СБПС издваја по изузетно малом потенцијалу за инхибицију П450 2Д6 изоензима.

### *Инхибитори моноамино-оксидазе*

Постоје две врсте ензима моноамино-оксидазе: МАО-А и МАО-Б. МАО-А је неселективни ензим и оксидише све катехолаmine у ЦНС-у (допамин, норадреналин) и серотонин; МАО-Б делује селективно само на допамин. Први инхибитори МАО су блокирали рад обе врсте ензима (ипрониазид, транилципромин, фенелзин, изокарбоксазид). Касније су синтетисани селективни блокатори само МАО-А, од којих је клиничку примену нашао моклобемид.

Инхибитори МАО су ефикасни лекови за ендегену депресију, али се теже примењују од трицикличних антидепресива. Разлог лежи у бројним нежељеним ефектима, мањој терапијској ширини и интеракцијама са састојцима неких врста хране. Нежељена дејства донекле личе на нежељена дејства трицикличних антидепресива: поспаност, антимускарински ефекти (сува уста, отежано мокрење), постурална хипотензија, пораст телесне тежине, знојење и мишићни грчеви,



жутица. Посебно се издваја повећан ризик од хемијског хепатитиса. Уколико се предозирају, долази до делиријума, конвулзија, хипертермије и коме. За време терапије инхибиторима МАО болесник не сме да узима стари сир, димљену рибу, вино и квасац. Поменуте намирнице садрже доста тирамина који делује тако што ослобађа катехоламинне из нервних завршетака; пошто је МАО блокирана, тирамин може довести до ексцесивног накупљања норадреналина у близини рецептора и хипертензивне кризе.

Инхибиторе МАО не треба давати заједно са индиректним симпатомиметичима (ефедрин, амфетамин) и трицикличним антидепресивима јер може доћи до хипертензивне кризе. Такође, контраиндикована је њихова примена заједно са опиоидом меперидином због настанка хиперпирексије, хипотензије и коме.

Због изражених нежељених ефеката и могућности озбиљних интеракција, инхибитори МАО су резервисани за пацијенте са депресијом резистентном на друге антидепресиве.

### ***Кантарион као антидепресив***

Кантарион (*Hypericum perforatum*) је широко распрострањена биљка са значајним лековитим својствима. У медицини се користи цела биљка (херба), обично сасушена и исецкана; из примарне дроге се обично справљају екстракти за хуману употребу.

Већина фармаколошких дејстава кантариона потиче од хиперицина, флавоноида и хиперфорина. Кантарион поседује антидепресивно дејство; клиничке студије су показале да му је ефекат сличан ефекту трицикличних антидепресива на велики депресивни поремећај. Међутим, још увек није јасно када треба дати предност кантариону у односу на остале антидепресиве.

### ***Избор антидепресива***

Сви до сада познати антидепресиви имају сличну ефикасност, тако да се избор лека прави према индивидуалним карактеристикама пацијента и одговору на лек. У принципу, пацијенти лакше прихватају блокаторе преузимања серотонина и новије хетероцикличне антидепресиве, јер имају мање седативно дејство и мање антимускаринских нежељених ефеката. Ако пацијент не реагује на први антидепресив, треба покушати са другим, па трећим, док се не постигне одговарајући ефекат. Комбинација антидепресива се у принципу избегава, мада има неких клиничких студија које су показале позитиван ефекат комбинације блокатора преузимања серотонина са десипрамином, бупропионом или миртазепином.

МАО инхибитори су показали добар ефекат код "атипичних" депресија (болесници са напетости, фобијама и хипохондријазом).

Табела. Дозе највише коришћених антидепресива (прерачунато на одраслу особу тежине око 70кг)

АНТИДЕПРЕСИВ	ИНДИКАЦИЈА	НАЧИН ПРИМЕНЕ	ПОЈЕДИНАЧНА ДОЗА	ДОЗНИ ИНТЕРВАЛ
Амитриптилин	Ендогена депресија	орално	75 мг	24 часа
Имипрамин	Ноћно мокрење	орално	25 мг за децу стару 6-7 година	24 часа
Тразодон	Ендогена депресија	орално	150 мг	24 часа
Флуоксетин	Ендогена депресија	орално	20 мг	24 часа

Моклобемид	Ендогена депресија	орално	150 мг	12 часа
------------	--------------------	--------	--------	---------

## 12.4 Стоматолошки пацијент са имуносупресивном терапијом

Пацијенти који примају имуносупресивну терапију имају мноштво нежељених дејстава лекова. Због супресије имуног одговора и смањења броја леукоцита услед депресије беле лозе у костној сржи, у усној дупљи долази до појаве кандидијазе и улкуса слузокоже, који су веома болни. Пацијенти су склони инфекцијама. Зато стоматолошке интервенције у усној дупљи треба одгодити за период када пацијент неће више примати имуносупресиве, ако је то могуће. Ако није, обавезна је примена антибиотске профилаксе код свих интервенција где се отварају крвни судови.

Због недовољно специфичног механизма дејства, лекови из групе имуносупресива имају значајна нежељена дејства. **Циклофосфамид** своју активну групу (хлор-етил-амин) везује за нуклеинске базе у ДНК и доводи до грешака приликом репликације. Нежељена дејства су последица његовог основног фармаколошког дејства: неутропенија, тромбоцитопенија, алопеција, хеморагични циститис. **Азатиоприн**, као прекурсор меркаптопурина, такође омета нормалну синтезу ДНК. Меркаптопурин се, као лажни нуклеотид, уграђује у ДНК ћелија које се брзо деле тако да при поновној репликацији долази до грешака и смрти ћелије. Меркаптопурин такође оштећује крвне лозе, доводи до анемије, леукопеније и тромбоцитопеније, а може оштетити и јетру. Главна нежељена дејства азатиоприна су супресија костне сржи, гастроинтестиналне тегобе, повећана склоност инфекцијама и канцерогеност.

**Метотрексат** је аналог фолне киселине који блокира дихидрофолат-редуктазу, смањује синтезу тетраhydrofolне киселине и омета функционисање ензима чији је кофактор метил-тетраhydrofolна киселина. Најважнији ензим из ове групе је тимидилат-синтетаза, чија блокада онемогућава стварање тимидилата, једног од 4 нуклеотида неопходних за синтезу ДНК. Метотрексат доводи до анемије, леукопеније и тромбоцитопеније.

**Микофенолат мофетил** је нови цитотоксични имуносупресив који инхибира синтезу гуанозина. Користи се за спречавање одбацивања трансплантата бубрега и срца у првих 6 месеци после операције, често заједно са циклоспорином и кортикостероидима. Тренутно је ефикаснији од свих осталих имуносупресива за ову индикацију. Доводи до оштећења костне сржи и повећава учесталост карцинома коже и лимфног ткива.

Као што се може приметити, када се примењују цитостатици као имуносупресиви, неопходна је једнонедељна контрола крвне слике болесника. Уколико дође до наглог пада броја леукоцита или тромбоцита, индикован је прекид терапије.

**Циклоспорин**, пептидни антибиотик (циклични пептид са 11 аминокиселина) растворљив у мастима, блокира диференцијацију Т-лимфоцита у раним фазама успостављања имуног одговора. Везује се за протеин цитоплазме, цитофилин Ц; тај комплекс инхибира ензим калцинеурин фосфатазу, што доводи до смањења синтезе и ослобађања многих цитокина, као што су интерлеукини 2, 3 и 4, интерферон алфа и фактор некрозе тумора. Циклоспорин поседује изразито *нефротоксично* дејство, па се током терапије мора контролисати урин и ниво креатинина у серуму. Осим тога, изазива хипергликемију, хиперлипидемију, хирзутизам, неуропатију и благ хепатитис. У истој групи антибиотика налази се и нови лек, **такролимус**. Механизам дејства и нежељена дејства су му слична као код циклоспорина.

**Сиролимус** је структурно сличан такролимусу, али делује другачијим механизмом. Инхибира цитоплазматску серин-треонин киназу (молекула за који се везује рапамицин), и тиме

спречава пролиферацију Т-лимфоцита. Користи се само у комбинацији са циклоспорином, за превенцију акутног одбацивања трансплантираног бубрега. Сиролимус доводи до цитопенија, хиперлипидемије, отежаног зарастања рана и тромбозе хепатичне артерије.

**Антилимфоцитни и антитимоцитни глобулини** се користе за спречавање одбацивања трансплантата, посебно ако су се кортикостероиди показали неуспешним. Како се у крви налазе претежно Т-лимфоцити, антилимфоцитни глобулин пре свега супримира ћелијски имунитет. Нежељена дејства ових препарата су анафилактичка реакција, серумска болест и настанак хистиоцитног лимфома на месту вишеструког иницирања глобулина.

**Муромонаб-ЦДЗ (ОКТЗ)** је моноклонско антитело добијено из крви мишева, које се везује за ЦДЗ антиген на Т лимфоцитима. Последица везивања муромонаба за ЦДЗ антиген је инхибиција активације Т лимфоцита, тако да они губе своју функцију. Лек се користи за спречавање одбацивања трансплантата бубрега, јетре или срца, као и за смањење броја Т лимфоцита у костној сржи донатора (пре трансплантације). Нежељена дејства обухватају едем плућа, повишену температуру, повраћање и анафилактичку реакцију.

## 12.5 Лечење застоја срца

Застој срца представља стање у коме срце не пумпа крв. Узроци застоја срца су бројни. Најчешћи су инфаркт миокарда, давлeње, удар грома или електричне струје, примена разних лекова или отрова. У основи застоја срца може бити једна од следећих појава:

- ▲ Фибрилација комора срца, када срце „дрхти“, тј, некоорди-нирано се контрахују мишићни снопови миокарда; на електрокардиографском снимку се може видети ирегулар-на, цик-цак линија;
- ▲ Асистола, када срце потпуно мирује, а на електро-кардио-графском снимку се види равна линија;
- ▲ Електро-механичка дисоцијација, када срце потпуно мирује, а на електрокардиографском снимку се види нормална електрична активност (нормални таласи и шиљци).

Без обзира на патолошку подлогу, особи којој је срце стало треба одмах дати вештачко дисање и спровести спољашњу масажу срца (ритмичким притиском на доњу трећину грудне кости). Потом треба пратити електрокардиографске (ЕКГ) промене. Ако се на ЕКГ-у покаже присуство фибрилације, онда треба одмах помоћу апарата познатог под називом „дефибрилатор“ дати пацијенту електрошок, тј пропустити струју између две електроде, које прислањамо на предњу страну грудног коша. Ако електрошок прекине фибрилацију, и на ЕКГ-у се прикаже нормална електрична активност, а срце почне да пумпа крв, болесника само треба пратити. Ако пак електрошок не доведе до нормализације, болеснику треба дати лекове који директно стимулишу срце (адреналин или вазопресин), а потом антиаритмик амјодарон.

Ако је у основи застоја срца асистола или електромеханичка дисоцијација, нема сврхе примењивати електрошокове. Тада треба одмах ићи на примену адреналина или вазопресина; ако не дође до успостављања рада срца, може се покушати још са применом атропина. Примена антиаритмика није индикована.

Адреналин се код застоја срца примењује интравенски, у дози од 1 мг; доза се понавља на сваких 3-5 минута, док се срце не покрене. Ако није могуће увести иглу у вену, адреналин се може применити ендотрахеално (преко тубуса), у дози од 2 до 2.5 mg. Прва или друга доза адреналина се може заменити вазопресином (40 IJ интравенски), који је подједнако ефикасан као адреналин.

Ако адреналин или вазопресин не делују, треба у случају електромеханичке дисоцијације или асистоле применити атропин, у дози од 1 мг, интравенски. Иста доза се може поновити још два пута, у размацама од по 5 минута.

Амјодарон се примењује интравенски, у дози од 300 mg код одрасле особе. Уколико не дође до сузбијања фибрилације, може се применити још једна доза од 150 mg. Амјодарон је најефикаснији од свих антиаритмика. Ако се не располаже са амјодароном, може се применити лидокаин, у почетној дози од 1.5 mg/kg. Ако не дође до смиривања фибрилације, може се применити додатна доза лидокаина од 0.5 mg/kg на сваких 5-10 минута, до максималне укупне дозе од 3 mg/kg.

Понекад је узрок застоја срца уместо фибрилације комора тешка коморска тахикардија специфичног изгледа у ЕКГ-у, која се назива торсада (торсадес дес поинтес). Таква коморска тахикардија добро реагује на примену магнезијум сулфата, 1-2 g, разблаженог са 10 ml 5 постотне глюкозе, интравенским путем.

## **12.6 Лечење колапса**

Колапс представља стање пацијента у коме долази до губитка свести због нагле и изражене хипотензије, која доводи до смањене перфузије мозга. Хипотензија може настати због страха који одједном обузме пацијента или због јаког бола. Пацијент тада губи мишићни тонус и пада на под, којом приликом се може озбиљно повредити.

Да би се спречила појава колапса код стоматолошких пацијената, пре свега треба обезбедити свим пацијентима столицу у чекаоници. Затим, са пацијентима треба пажљиво поступати, посебно ако видимо да су уплашени (бледило лица, унезверен поглед, дрхтање, презнојавање, широке зенице...), и не пожуривати их да устану из столице после интервенције.

Ако до колапса ипак дође, треба спречити повреду пацијента при паду, и поставити га на под, са испруженим ногама. Најважније је обезбедити проходност дисајних путева, и из усне дупље извадити протезе или други садржај. Колапс не захтева примену лекова. Пацијент после колапса брзо долази свести (за десет до двадесетак секунди), али га тада не треба одмах подизати у усправан положај, већ га оставити да лежи док се крвни притисак не стабилизује на нормалним вредностима. Тек тада треба подићи пацијента и отпустити га кући.

## **12.7 Поступак са пацијентом који је добио епилептички напад**

Епилептички напади обично пролазе сами за 5 минута, и све што је потребно је заштитити пацијента да се не повреди (положити га на под, ставити нешто меко испод главе). Они се морају прекидати лековима само ако трају дуже од 15 минута.

Статус епилептикус је стање у коме имамо два или више узастопних епилептичких напада без пуног опоравка свести између, или један напад који траје дуже од 30 минута. У зависности од врсте напада, статус епилептикус може бити конвулзиван или неконвулзиван. Инциденца статуса епилептикуса је 10-60 случајева на 100,000 особа-година. Најчешће се јавља у току 1. године живота и код старијих од 60 година. Најчешћи узроци епилептичког статуса код одраслих су шлог, хипоксија, метаболички поремећаји и тровање алкохолом или алкохолни апстиненцијални синдром. Смртност код овог стања је 22% код одраслих, и око 3% код деце. Статус епилептикус доводи до озбиљног нарушавања хомеостазе организма, што се манифестује лактацидозом, хипогликемијом, хипоксијом, повишеном температуром, рабдомиолизом и миоглобинуријом.

Пацијенту пре свега треба обезбедити проходност дисајних путева, и применити кисеоник. Помоћу инфузије кристалоидних изотоничних раствора треба одржавати крвни притисак. Применити одмах потом 50мл 50% глукозе интравенски, заједно са 250мг тиамина (вит. Б<sub>1</sub>).

Антиепилептике треба применити што пре. Лекови првог избора су диазепам или лоразепам. Диазепам примењујемо интравенски, а ако не можемо да обезбедимо венски приступ, онда ректално, као микроклизму (постоји посебан препарат). Доза диазепам је 10 мг. Иако се диазепам споро метаболише у јетри, због брзе дистрибуције и опадања концентрације у крви дејство му пролази после око пола сата, па се може десити да се прекинути статус епилептикус поново јави.

Лоразепам је мање липосолубилан од диазепам, тако да је дистрибуција лека мање изражена, а тиме дејство траје дуже (6-12h). Код одраслих се примењује 4мг лоразепам. Мидазолам се такође може користити за прекид статуса епилептикуса. Иницијална интравенска доза је 0,2мг/кг. Лек се може дати и интрамускуларно (10мг) у ситуацији када не може да се обезбеди венски пут.

Ако бензодиазепини нису прекинули статус епилептикус, може се дати фенитоин интравенски у дози од 15-20 мг/кг, брзином од 20-50 мг у минути. Фенитоин је инкомпатибилан са растворима глукозе и другим лековима, па га треба применити кроз посебну венску линију. Ако дође до екстравазације, шака дистално од места примене постане плаво-љубичаста, а затим едематозна (синдром „плаво-љубичасте рукавице“). Фенитоин може изазвати аритмије и хипотензију код старијих од 40 година (због растварача пропилен-гликола). Уместо фенитоина може се давати његов про-лек фосфенитоин, који је растворљив у води, па се не меша са пропилен-гликолом. Почетна доза фосфенитоина је 15-20мг/кг, а даје се брзином и до 150мг/мин.

Ако се не могу применити фенитоин или фосфенитоин, рефрактерни статус епилептикус може добро реаговати на фенобарбитал. Доза фенобарбитала је 10-20 мг/кг интравенски, брзином до 100мг/минут. Фенобарбитал је као фенитоин растворен у 60-80% пропилен-гликолу, који може изазвати депресију миокарда или инсуфицијенцију бубрега. Фенобарбитал такође може изазвати респираторну депресију и хипотензију.

Најзад, ако статус епилептикус не престане на примену претходних лекова, пацијент се уводи у општу анестезију до престанка напада.

### 13. АНАЛГЕЗИЈА И АНЕСТЕЗИЈА У СТОМАТОЛОГИЈИ

#### 13.1 Индикације и контраиндикације за локалну анестезију

Локална анестезија је **индикована** у стоматологији увек када су процедуре које треба извести на пацијенту једноставне, и када је општа анестезија контраиндикована.

Локална анестезија је **контраиндикована**:

- код некооперативних пацијената;
- када постоји инфекција на месту где треба убризгати анестетик;
- код пацијената који имају озбиљан поремећај коагулације;

- за велике хируршке захвате;
- када постоји алергија на локални анестетик или ађуванс из препарата.

### 13.2 Индикације и контраиндикације за свесну седацију

Свесна седација је **индигована** код анксиозних и благо некооперативних пацијената. Највише би требало да се користи код екстракције трећег кутњака или код апектомије.

Свесна седација је **контраиндигована** код:

- кардиоваскуларних болести, обољења јетре и бубрега , код психијатријских болесника
- пацијента који нема пратњу, и није спреман да мирује после седације
- пацијената који су раније имали нежељена дејства на бензодиазепине
- трудница, због могућег тератогеног дејства бензодиазепина

### 13.3 Индикације и контраиндикације за општу анестезију

Општа анестезија је **индигована** код већих интервенција увек када локална анестезија и свесна седација не могу да се изведу.

Општа анестезија у амбулантним условима је **контраиндигована** код:

- кардиоваскуларних болести, обољења јетре и бубрега , код психијатријских болесника
- пацијента који нема пратњу, и није спреман да мирује после анестезије
- пацијената који су раније имали нежељена дејства на анестетике и седативе
- трудница, због могућег тератогеног дејства бензодиазепина
- пацијената код којих није прошло више од 6 сат од последњег узимања хране или течности на уста.

Општа анестезија се **мора изводити у болничким условима** у следећим случајевима:

- кардиоваскуларне или респираторне болести, посебно инфаркт миокарда пре мање од 6 месеци
- тешка инсуфицијенција јетре или бубрега
- некоригована анемија
- неконтролисана хипертиреоза или хипотироидизам
- Адисонова болест
- неконтролисана дијабетес мелитус
- порфирија
- трудноћа
- неуролошке болести
- вратна кичма укочена због реуматских обољења
- код пацијената који су на терапији стероидима, антихипертензивима, МАО инхибиторима, антикоагулансима, опиоидима, ангтиепилептицима и литијумом
- код алкохоличара

- компромитовани горњи дисајни путеви

### 13.4 Локална анестезија – лекови, техника примене и нежељена дејства

За локалну анестезију у стоматологији најчешће се користи **2%-тни лидокаин са адреналином (1:80,000)**. Овај препарат је веома безбедан, даје аналгезију пулпе у трајању од 1.5 сат, а меких ткива до 3 сата. Максимална доза које се сме применити једнократно је 500 мг.

**Прилокаин са октапресином** делује нешто краће од лидокаина. Максимална дозвољена доза је 600 мг прилокаина. Може изазвати метхемоглобинемију.

**Бупивакаин** делује чак 6 сати. Максимална дозвољена доза је 2 мг/кг телесне тежине.

**Мепивакаин** делује краће од адреналина, па се користи само за кратке процедуре. Максимално дозвољена доза је 400 мг.

**Артикаин** је делотворан као и лидокаин. Контраиндикован је за доњи дентоалвеоларни блок јер може довести до трајног губитка осећаја укуса.

За површинску анестезију се може користити спреј **лидокаина**, затим **бензокаин** у виду ориблете и **аметокан**.

Мада постоји више техника за локалну анестезију нерава који инервишу зубе горње и доње вилице, практично се највише примењују две: доњи алвеоларни блок и инфилтративна анестезија.

**Доњи алвеоларни блок** се користи за рад на мандибуларним кутњацима, преткутњацима и очњацима, док за секутиће треба додати локалну инфилтрацију око њих. Циљ је да се анестетик убризга у близину места где доњи алвеоларни нерв улази у мандибуларни канал. Пацијент јако отвори уста, постави се врх палца на ретромоларну фосу, и иглом убоде слузокожа изнад средине врха палца, на нивоу оклузионе површине трећег кутњака, а латерално од птеригомандибуларног набора. Игла треба да уђе око 5 милиметара, и тада, ако је потребна блокада лингвалног нерва, убризга 0.5 мл анестетика. Потом се, не вадећи иглу из слузокоже, шприц помери око 40 степени преко леђа језика, а затим игла потисне дубље док не удари у лингулу на мандибули. Онда се мало повуче назад, и убризга се око 1.5 милилитара анестетика.

**Инфилтративна анестезија** има за циљ да се анестетик убризга супрапериостално, што ближе врху корена зуба на коме се интервенција ради. Прво се затегне образ или усна левом руком, а затим се иглом убоде слузокожа изнад зуба и иде се иглом у дубину дуж тог зуба, а према кости. У близини претпостављеног врха зуба игла се мало повуче, аспирира, па ако нисмо у крвном суду убризга полако око 1 мл анестетика. Потом се инфилтришу интерденталне папиле, и на крају се убоде непчана мукоза и убризга под притиском мало анестетика у близини врха зуба.

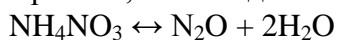
**Нежељени догађаји** приликом примене локалне анестезије у стоматологији могу бити:

- бол приликом убризгавања, ако се иглом повреди нерв директно
- повреда артерије или вене: настаје хематом, који спонтано пролази
- може се локални анестетик директно убризгати у крв, али то неће изазвати токсичне манифестације, јер је количина мала
- ако се лек убризга у паротидну жлезду, може настати парализа фацијалиса, која пролази када прође дејство анестетика
- може доћи до инфекције места убризгавања анестетика: то се лечи антибиотцима
- пацијенте треба упозорити после интервенције да не пуше и не пију топла пића, јер могу оштетити слузокожу док им се не врати осећај.

### 13.5 Свесна седација – лекови, техника примене и нежељена дејства

**Седација-релативна аналгезија** у стоматологији подразумева примену азотног оксидула. Циљ је да се постигне свестан пацијент, који може да извршава наше налоге, а да је опуштен, да изгуби осећај за време. Пацијенти који удишу азот оксидул обично кажу да се осећају као да су пијани, и да им жмарци пролазе кроз екстремитете. Некада пацијенти сањају иако су будни, што може бити и незгодно.

Азот-оксидул ( $N_2O$ ) је први синтетисао енглески хемичар и презбитеријански свештеник Џозеф Пристли, 1772. године. Гас се добија загревањем амонијум-нитрата до  $250^{\circ}C$ :



Азот-оксидул се чува у челичним боцама плаве боје, под притиском од 4400 кРа. Под тим притиском већи део азот-оксидула пређе у течно агрегатно стање.

У концентрацији од око 20% у удахнутом ваздуху, азот-оксидул делује снажно аналгетски; у вишим концентрацијама (80%) снижава активност централног нервног система, и изазива стање анестезије (губитак свести и потпуна неосетљивост). Зато се овај гас користи у самостално стоматологији за аналгезију и седацију, а у општој инхалационој анестезији обично уз додатак других општих анестетика.

Нежељено дејство азот-оксидула се огледа у *инхибицији ензима метионин-синтетазе*, који нормално уз кофактор витамин  $B_{12}$  доводи до синтезе тетрахидрофолне киселине, метионина и тимидина. Директна последица ове инхибиције је настанак мегалобластне анемије и дегенерација задњих стубова кичмене мождине (тзв. фуникуларна мијелоза). Поред тога, азот-оксидул изазива урођене аномалије код деце мајки које су га удисале у дужем периоду током трудноће. Наведена нежељена дејства се не јављају код краткотрајне примене азот-оксидула (нпр. током анестезије), већ само код дуже изложености (нпр. код анестезиолога и анестетичара који га удишу током своје професионалне делатности).

Азот-оксидул не треба примењивати за анестезију особа које имају велике накупине ваздуха или неког другог гаса у организму (нпр. надувена црева код илеуса, пнеумоторакс, болести средњег ува и синуса). Као растворљивији гас од азота из ваздуха, азот-оксидул брзо улази у такве шупљине и шири их, што погоршава стање болесника.

#### Ентонокс

Ентонокс је мешавина гасова, која садржи **50 одсто азот-оксидула и 50 одсто кисеоника**. Користи се за изазивање аналгезије, пре свега током порођаја или у стоматологији. Ефекат се јавља већ 30 секунди после почетка удисања ове смеше, а престаје један минут после престанка удисања.

Ентонокс је веома безбедна мешавина гасова, тако да су нежељена дејства минимална. Контраиндикована је његова примена код болесника са пнеумотораксом.

Ентонокс се примењује преко маске за лице; на удисној цеви се налази осетљива валвула, која се активира када пацијент удише ваздух. То значи да брзином и дубином дисања пацијент контролише количину гаса коју удахне, а тиме и аналгезију.

Овај гас се налази у челичним цилиндрима беле, или плаво-беле боје, под притиском од 137 бара. Цилиндри се морају чувати на температури вишој од  $-6^{\circ}C$ ; ако температура падне испод ове вредности, долази до раздвајања азот-оксидула и кисеоника, па оксидул пада на дно цилиндра. Тада се пре примене цилиндар **мора** загревати 2 часа на собној температури, и



неколико пута окренути наопако, како би се гасови опет помешали.

Ентонокс је индикован у стоматологији код деце и код анксиозних особа за извођење атрауматских процедура. Контраиндикован је код дефицита витамина Б12, код инфекције и опструкције горњих дисајних путева, и у трудноћи.

**Техника примене.** Прво треба пацијенту преко маске применити кисеоник, и подесити на брзину од 6-8 литара на минут. Затим се укључује 10%-тни азот оксидул или ентонокс 1 минут, па се повећа на 20% следећег минута, па на 30% следећег минута. Обично се циљ постигне са 30% азот оксидула. Тада треба обавити интервенцију. Потом треба искључити азот оксидул, оксигенисати пацијента 2 минута са 100%-тним кисеоником, а затим скинути маску и сачекати 10 минута, за које време пацијент издахне 90% унетог гаса.

**Свесна седација** у стоматологији се може постићи и применом бензодиазепина, оралним или парентералним путем. Бензодиазепине не давати деци млађој од 16 година, јер код њих уместо седације може доћи до парадоксалне ексцитације. Код старих особа, које су јако осетљиве на бензодиазепине, дозе треба преполовити.

Примена бензодиазепина у ове сврхе је доста компликована чињеницом да њихов ефекат траје и до 24 сата после ињекције, при чему они ометају меморију, когницију и психомоторну координацију. Зато је потребно да пацијент целог дана не ради послове на којима би могао повредити себе или друге, и да има некога ко ће се за то време бринути о њему. Такође бензодиазепини ступају у интеракције са другим лековима као што су седативи, антипсихотици, антидепресиви, антихистаминици, опиоиди, алкохол, што може бити понекада и опасно по пацијента.

Свесна седација **оралним путем** се постиже применом диазепам 10 до 15 милиграма 1 сат пре интервенције. Свесна седација **интравенским путем** се постиже применом у води растворљивог мидазолама, који делује краће од диазепам и има израженију антероградну амнезију. Пацијенту се пласира интравенска канила у седећем положају. Потом се убризга прво 1 мг мидазолама, па се чека 1 минут да се види ефекат, па се потом поново убризга 1 мг мидазолама и сачека 1 минут да се види ефекат, и тако даље до максимално 10 милиграма. Пацијент треба да буде седран, али да не заспи. Ако се појави штучање или изгуби ларингеални рефлекс, то значи да је пацијент превише седран. Када се испољи ефекат, пацијента из седећег треба спустити у лежећи положај. За време свесне седације обавезан је мониторинг оксигенације хемоглобина помоћу пулсног оксиметра.

По завршеној интервенцији пацијент мора да се опорави у ординацији око 1 сат, а онда се шаље кући, али само уз пратњу.

Ако је пацијент предозираан мидазоламом, антидот је **флумазенил** који се даје 0.2 мг интравенски током 15 секунди, а затим по 0.1 мг на сваки минут, све док се пацијент не пробуди. Не треба заборавити да флумазенил делује знатно краће од мидазолама, па понекада треба понављати његову примену.

## 14. ОПШТА АНЕСТЕЗИЈА У СТОМАТОЛОГИЈИ

### 14.1 Општа инхалациона и интравенска анестезија

## НЕУРОМИШИЋНИ БЛОКАТОРИ

Моторни нерви на својим завршцима ослобађају трансмитер ацетилхолин. Ацетилхолин се везује за никотинске  $H_2$  рецепторе на мембрани попречно-пругастих мишићних ћелија ( $H_1$  никотински рецептори се налазе на мембранама ганглијских ћелија и симпатикуса и парасимпатикуса) и доводи до деполаризације мембране. За сваки никотински рецептор се везује по два молекула ацетилхолина. На деполарисаној мембрани се отварају канали за  $Ca^{++}$  и овај јон улази у цитоплазму. Тамо се везује за тропонин-тропомиозин комплекс који дисосује са миозина; интеракција актина и миозина тада постаје могућа, тј. настаје контракција мишићне ћелије. Дејство ацетилхолина прекида ацетилхолин-естераза, ензим који се налази у непосредној близини рецептора, и који разграђује ацетилхолин на ацетат и холин.

Неуромишићни блокатори се везују за никотинске рецепторе, онемогућавају дејство ацетилхолина и тако привремено парализују попречно-пругасте мишиће. Постоје две врсте блокатора. **Сукцинил-холин** прво активира никотинске рецепторе и доводи до деполаризације мембране (на болеснику се могу видети ситне фасцикулације), а затим мембрану одржава у деполарисаном стању око 20 минута, што резултује парализом мишића. Такав тип неуромишићног блокатора се назива деполаризирајућим. После 20-так минута ипак долази до делимичне реполаризације мишићних ћелија, тако да постоји тзв "двоврсна блокада": део мишићних ћелија је деполарисан, па се таква блокада не може сузбити применом блокатора ацетилхолин-естеразе, а део мишићних ћелија је реполарисан, па се таква блокада може сузбити применом блокатора ацетилхолин-естеразе.

Другу врсту неуромишићних блокатора чине супстанце које се везују за никотинске рецепторе, али их не активирају. То су **недеполаризирајући блокатори**: панкуронијум, векуронијум, рокуронијум, мивакуријум, атракуријум и цисатракуријум, који такође доводе до мишићне парализе.

Неуромишићни блокатори најпре доведу до парализе ларингеалних мишића и других мишића главе и врата, па тек потом наступа парализа осталих мишића. Најпосле долази до парализе дијафрагме. Опоравак од неуромишићне парализе иде истим редоследом којим је наступала парализа.

Сви неуромишићни блокатори су сличне хемијске грађе са ацетил-холином, што значи да имају **кватернерни азот** у својој молекули. Због наелектрисаности кватернерног азота, неуромишићни блокатори не могу простом дифузијом проћи кроз телесне мембране, тако да се не апсорбују из гастроинтестиналног тракта, не продиру кроз хемато-енцефалну баријеру и не улазе у већину ћелија. Ови лекови се из тих разлога примењују само интравенским путем, и дистрибуирају се само у екстраћелијском простору.

После интравенске ињекције, дејство најбрже почиње сукцинил-холину (после пола до једног минута) и рокуронијуму (после 2 минута), док осталим неуромишићним блокаторима за ефекат треба 3 до 5 минута. Дејство сукцинил-холина траје најкраће, свега 5-10 минута, јер га брзо разграђује псеудохолин-естераза из крви. Дужина дејства недеполаризирајућих неуромишићних блокатора се креће од 30 минута (рокуронијум) до 90 минута (панкуронијум); њихово дејство се завршава због редистрибуције, услед које концентрација у близини никотинских рецептора опадне. Тек касније се они спонтано распадају (атракуријум и цисатракуријум), метаболишу у јетри (векуронијум) или излучују неизмењени у урину (рокуронијум, панкуронијум). То значи да се у случају предозирања трајање неуромишићне блокаде вишеструко продужава.

Код једне особе од око 3000, јавља се наследни недостатак псеудохолин-естеразе у крви, тако да оне не могу разградити сукцинил-холин и мивакуријум, ако им се примене. Код њих неуромишићна парализа изазвана
---

сукцинил-холином или мивакуријумом траје 2-3 часа, све док се ови лекови не излуче путем урина.

Сукцинил-холин се даје болесницима при уводу у општу инхалациону анестезију како би се лакше извела ендотрахеална интубација. За исту индикацију се може употребити и рокуронијум, због брзог почетка дејства. Недеполаризирајући блокатори се додају у току опште инхалационе анестезије како би се обезбедила довољна релаксација мишића, неопходна за обављање трбушних и грудних операција. Осим тога, уз њихову помоћ се врше електрошокови у психијатријским установама: тада нема мишићних спазма који су некад били праћени чак и преломима костију! Понекада је потребно применити недеполаризирајуће неуромишићне блокаторе за прекид конвулзија код статуса епилептикуса или тетануса, или у ситуацијама када се пацијент вештачки вентилира.

Дејство недеполаризирајућих блокатора траје око 1 сат. Уколико је потребно раније прекинути њихово дејство, примењује се инхибитор ацетилхолин-естеразе неостигмин. Неостигмин доводи до нагомилавања ацетилхолина који истискује блокаторе са рецептора и прекида парализу мишића.

Нежељена дејства недеполаризирајућих неуромишићних блокатора нису много изражена, и настају углавном због блокаде мускаринских рецептора у срцу (тахикардија се јавља код панкуронијума, рокуронијума, атракуријума и мивакуријума) и ослобађања хистамина из мастоцита (црвенило лица, хипотензија и бронхоспазам се јављају код атракуријума и мивакуријума). Сукцинил-холин има више нежељених дејстава: постоперативни бол због фасцикулација које изазива, хиперкалемију, брадикардију због стимулације мускаринских рецептора, и врло ретко малигну хипертермију (пораст телесне температуре, укоченост мишића, тахикардија и ацидоза).

## ОПШТА АНЕСТЕЗИЈА

Општа анестезија је стање депресије ЦНС-а које се карактерише губитком свести и престанком централне обраде сензорних информација са периферије (нема одговора на бол, не могу се изазвати тетивни рефлекси). Она се може постићи инхалаторним или интравенским анестетикима. Анестезија има више фаза кроз које пролази болесник, зависно од дозе анестетика. Прва фаза (фаза аналгезије) се јавља на почетку, док су концентрације анестетика у крви још ниске. Болесник је потпуно свестан, али се изгубио осећај за бол. Са даљом применом анестетика наступа друга фаза - фаза делиријума. Тада је болесник немиран, напрегнутих мишића, конфузан, способан да устане са операционог стола. У модерној општој анестезији брзом применом лекова се практично елиминише ова фаза. Трећа фаза анестезије се назива хируршком, јер се у њој обављају хируршке интервенције. Она се дели на 4 подфазе које се међусобно разликују по дубини депресије ЦНС-а. Када се изгуби корнеални рефлекс, болесник је доспео у трећу подфазу, и тада су заправо постигнути оптимални услови за хируршку интервенцију. Већу дубину анестезије не желимо да постигнемо, јер у четвртој фази долази до депресије дисања и рада срца што резултира леталним исходом.

Када пацијента уводимо у општу анестезију ради какве хируршке интервенције, желимо да постигнемо следеће: (1) брз губитак свести; (2) довољну дубину анестезије да се спрече рефлексне реакције на бол (нпр. рефлексна брадикардија приликом манипулације цревима болесника на операционом столу); (3) минимални и реверзибилни утицај на виталне физиолошке функције (дисање и рад срца); (4) релаксацију скелетних мишића; (5) брз опоравак од анестезије, и (6) безбедност у примени анестетика (да нема ризика од експлозије или пожара). Пошто ниједан од данас познатих анестетика не може испунити све поменуте захтеве, обично се користи комбинација више анестетика и других лекова; такву општу анестезију називамо *балансираном*

## ОПШТА ИНХАЛАЦИОНА АНЕСТЕЗИЈА

Неки гасови (азот-субоксид,  $N_2O$ ) и паре лако испарљивих течности (етар, халотан, енфлуран, изофлуран, севофлуран, десфлуран) који путем инхалације и алвеоло-капиларне мембране доспевају у крвоток, а затим у ЦНС, доводе до депресије активности неурона и анестезије. Молекуларни механизам њиховог деловања још увек није јасан. Гасови и паре се и уносе и елиминишу преко плућа; само неки од њих (нпр. халотан) се једним делом метаболишу у јетри.

Којом брзином ће анестезија почети после примене лека и којом брзином ће се болесник пробудити после престанка примене лека, зависи пре свега од растворљивости анестетика у крви и масном ткиву. Анестетици који су слабо растворљиви у крви и масном ткиву (азот-субоксид) брзо почињу да делују и брзо престају са дејством, јер лако доведу до засићења ових медијума. С друге стране, анестетици јако растворљиви у крви и масном ткиву (нпр. халотан) споро почињу да делују, споро им престаје дејство (јер се велика количина лека растворила па треба више времена за елиминацију) и изазивају дуготрајан "мамурлук" после престанка анестезије (јер се јако споро повлаче из масног ткива у коме су се нагомилали у великој количини за време анестезије).

Према **Хенријевом** закону, концентрација гаса који се раствори у течности је директно пропорционална парцијалном притиску гаса и афинитету гаса за молекуле течности (растворљивости). Анестезиолог примењује анестетски гас или пару тако што мења њихов парцијални притисак у ваздуху који се помоћу респиратора на машини за анестезију убацује у плућа болесника. На почетку анестезије парцијални притисак се повећа, тако да гас или пара прелази у крв (а из њих у ткива); када треба прекинути анестезију, довод анестетског гаса или паре се прекине, па они из ткива прелази у крв, а из крви у алвеоларни ваздух и затим напоље. Парцијални притисак гаса или паре, при коме 50% пацијената неће реаговати покретом на инцизију коже, се назива **минимална алвеоларна концентрација (МАК)**. Она се обично не изражава у јединицама притиска, већ као проценат од свих гасова у смеси коју анестезиолог помоћу машине убацује у плућа болесника. МАК је показатељ јачине дејства анестетика. На пример, МАК севофлурана је 2%, а МАК азот-оксида више од 100%. То значи, да анестезију можемо постићи са свега 3-4% севофлурана у удахнутом ваздуху, док ни са 100% азот-субоксида то не можемо учинити (зато се азот-субоксид никада не користи сам, него у комбинацији са другим анестетичима).

**Азот-субоксид** дакле није довољно јак анестетик, тако да сам не може да обезбеди потребну дубину анестезије; његово дејство мора да се појача истовременом применом другог инхалационог анестетика (на пример 40% азот-субоксида и 0.5% халотана), опијатних аналгетика (обично фентанила), неуролептика (најчешће дроперидола) или комбинације ових лекова (комбинација фентанила и дроперидола, позната под именом Таламонал<sup>Р</sup>, је посебно у честој употреби). Општа анестезија у којој се као додатак користе неуролептици се назива "неуролепт-анестезија".

Азот-субоксид се обично користи у концентрацијама од 25% до 40%, јер тада има најјачи аналгетски ефекат, и депримира ЦНС без непожељних ексцитаторних појава које се јављају при вишим концентрацијама (повраћање, немиран пацијент). Пошто не доводи до депресије дисања и рада срца, сматра се релативно безбедним општим анестетиком, па се користи сам у стоматологији за изазивање аналгезије. Исувише честа примена азот-субоксида није пожељна, јер омета функционисање витамина  $B_{12}$ , па може довести до мегалобластне анемије и леукопеније.

Азот субоксид популарно називају „гас-смејавац“, јер у почетку примене, при мањим

концентрацијама, доводи до дезинхибиције и неконтролисаног кикотања особе која га удише. Бржом применом гаса, та се појава може избећи.

Халотан, десфлуран, севофлуран, изофлуран и енфлуран су халогенизовани угљоводоници, који на собној температури лако испаравају. Халотан депримира респираторни центар и кардиоваскуларни систем (директна депресија миокарда, инхибиција барорецепторског рефлекса, хипотензија), сензибилише миокард на катехоламинне и смањује проток крви кроз коронарне артерије. Такође смањује проток крви кроз бубреге (тиме смањује диурезу), а повећава проток крви кроз мозак и интракранијални притисак. То је изузетно јак анестетик (МАК=0.5%), али га треба примењивати опрезно код особа са обољењима срца, бубрега или повредама ЦНС-а.

Халотан се у јетри оксидише, при чему настају токсични метаболити: трифлуоросирћетна киселина, и слободни јони брома и хлора. Поновљене анестезије са халотаном повећавају ризик од настанка хепатитиса, који је редак (1:35.000), али има тешку форму.

Етар је анестетик који се данас готово не користи јер је експлозиван, јер иритира дисајне путеве и изазива изражену делирирантну фазу анестезије. Ипак, то је веома безбедан анестетик са којим је лако регулисати дубину анестезије и који се може применити у импровизованим условима, без посебне опреме. Зато га већина армија света има у својим ратним резервама.

Енфлуран слично халотану депримира кардиоваскуларни систем (директна депресија миокарда, хипотензија, али без блокаде барорецепторског рефлекса) и сензибилише миокард на катехоламинне. Понекад може изазвати тоничко-клоничке нападе код пацијената у анестезији. Пошто се током његовог метаболизма ослобађа јон флуора, који делује токсично на тубуле бубрега, понекад може доћи до пролазног оштећења функције бубрега.

Изофлуран је данас најпопуларнији од свих халогенизованих угљоводоника који се користе као анестетици. Разлог лежи у његовој доброј ефикасности, а малој токсичности: не депримира кардиоваскуларни систем, шири коронарне артерије и не сензибилише миокард на катехоламинне. Такође, приликом његовог метаболизма се ослобађа далеко мање јона флуора него код енфлурана. Једина лоша страна изофлурана је што изазива пролазну, благу тахикардију, због директне стимулације симпатикуса; треба бити опрезан код особа са коронарном болешћу.

Севофлуран је мање растворљив у крви од осталих анестетика из ове групе, тако да му дејство почиње брже. Доводи до вазодилатације и смањења минутног волумена, повећава проток крви кроз мозак и подиже интракранијални притисак. Постоји сумња да у контакту са адсорбенсима за угљен-диоксид, који се налазе у машинама за анестезију, настају материје са нефротоксичним дејством.

Десфлуран је по растворљивости у крви и брзини деловања сличан севофлурану. Депримира кардиоваскуларни систем као и остали халогенизовани угљоводоници, и стимулише симпатикус, због чега долази до изненадне, али пролазне, тахикардије. Лоша страна десфлурана је у томе што изазива иритацију респираторног тракта.

Данас се општа анестезија никад не изводи само са једним инхалационим анестетиком. Анестезија се сада обично започиње интравенском применом ултракратко-делујућег барбитурата тиопентон-натријума или неког другог интравенског анестетика; болесник готово тренуто изгуби свест и доспе у другу фазу анестезије. То омогућава да се уведе ендотрахеални тубус и затим примени инхалациони анестетик који надаље одржава постигнуту дубину анестезије (често се комбинују два инхалациона анестетика под мањим парцијалним притиском, да би се избегла њихова нежељена дејства). Ради боље релаксације мишића (која је неопходна за успешан рад хирурга), болеснику се дају неуромишићни блокатори; они омогућавају анестезиологу да смањи дубину анестезије (то значи да ће ризик од депресије кардиоваскуларног система бити мањи), а да не отежа рад хирурга. Да би се спречила рефлексна активација вегетативног нервног система због бола, пацијенту у анестезији се додају опиоидни аналгетици (нпр. фентанил). Као што је речено на

почетку овог поглавља, таква анестезија код које се комбинује инхалациони анестетик са другим лековима назива се "балансирана анестезија".

**Малигна хипертермија** представља једно од нежељених дејстава општих инхалационих анестетика. Сматра се да је њен узрок неконтролисано ослобађања  $\text{Ca}^{++}$  из саркоплазматског ретикулума који доводи до контракције мишићних ћелија, велике потрошње енергије, стварања топлоте и лактацидозе. Ово опасно стање се лечи применом дантролена, лека који спречава прекомерно ослобађање  $\text{Ca}^{++}$  из саркоплазматског ретикулума, као и другим, неспецифичним мерама против ацидозе и шока.

## ОПШТА ИНТРАВЕНСКА АНЕСТЕЗИЈА

Општу интравенску анестезију постижемо лековима који се примењују интравенским путем, и поседују анестетички ефекат на централни нервни систем. Заједничко својство свих интравенских анестетика је липосолубилност, тако да они после убризгавања у вену већ у наредним секундама доспевају до ЦНС-а и постижу високе концентрације у мозданом ткиву, које због одличне прокрвљености прима чак  $\frac{1}{4}$  минутног волумена срца. Зато интравенски анестетици веома брзо доводе до губитка свести. Међутим, дејство интравенских анестетика траје **кратко** (пацијенти се пробуде после 15-так минута), јер долази до **редистрибуције**, тј. враћања лека из мозданог ткива у крв, а затим преласка из крви у слабије прокрвљена ткива (мишићно и масно).

Иако им дејство траје кратко, већина интравенских анестетика се дуго задржава у организму, јер се споро метаболишу у јетри. Та чињеница није од значаја ако се ови лекови примењују у једној дози, или краткотрајно, само за увођење болесника у општу анестезију; али, ако би се користили у виду интравенске инфузије, дуже, за увођење и одржавање анестезије током целе хируршке интервенције, постоји могућност нагомилавања у организму и одложеног буђења пацијента по престанку примене лекова. Ипак, прецизним дозирањем интравенских анестетика путем интравенске инфузије (данас постоје рачунарски програми који могу тачно израчунати потребну дозу и брзину примене), могуће је избећи претерано нагомилавање ових лекова, и одржати анестезију довољно да се обаве краће хируршке интервенције или болне и непријатне процедуре. Такав вид анестезије се назива тотална интравенска анестезија, које је данас посебно популарна за обављање амбулантних хируршких интервенција.

### Барбитурати са ултра-кратким дејством

У барбитурате са ултракратким дејством спадају тиопентон натријум, метохекситал натријум и тиамилал натријум. Они се користе највише за **увођење** болесника у општу анестезију, а знатно ређе за одржавање анестезије код кратких интервенција, или за продубљивање анестезије изазване другим средствима. Добре особине барбитурата са ултра-кратким дејством су: брз и пријатан увод у анестезију, ретко изазивање повраћања, и чињеница да не долази до сензибилизације миокарда на катехоламин, нити до повећања секреције у респираторним путевима. Нежељена дејства ових лекова обухватају депресију миокарда и ширење венског система (због чега се смањује минутни волумен срца), депресију дисања и понекад ларингоспазам.

Барбитурате треба полако примењивати у вену, јер може доћи до њиховог таложења на зиду вене, оштећења зида и тромбозе. Та појава је знатно чешћа, ако барбитурати дођу у контакт са растворима лекова који имају низак pH; зато се никада не мешају са меперидином, морфином или ефедрином. Такође, на сваки начин треба избећи случајну интра-артеријску примену барбитурата, јер обавезно долази до тромбозе и исхемије екстремитета. Не треба заборавити ни чињеницу да је примена барбитурата контраиндикована код болесника са акутном интермитентном порфиријом, јер може доћи до погоршања болести услед утицаја барбитурата на метаболизам хема.

Од три поменута барбитурата са ултра-кратким деловањем, издваја се само метохекситал, због упола краћег дејства од осталих, и мање тенденције да се нагомилава у организму код дуже примене.

### **Бензодиазепини**

Од свих бензодиазепина, за интравенску анестезију се највише користи **мидазолам**, пре свега због кратког дејства и растворљивости у води (интравенски препарат као растварач садржи воду, па не иритира зид вене приликом ињекције). Мидазолам се, за разлику од осталих интравенских анестетика, брзо метаболише у јетри, тако да му је време полу-елиминације свега 1-2 часа.

Мидазолам се користи пре свега за **свесну седацију**, потребну код краћих, непријатних интервенција. Пацијент не губи свест потпуно, и може реаговати на вербалне команде, док истовремено добро подноси непријатне и болне процедуре (нпр. бронхоскопију, превијање, итд.). Мидазолам уз правилно дозирање не доводи до депресије рада срца или дисања, што уз антероградну амнезију (пацијент се касније не сећа непријатне процедуре којој је био подвргнут) чини додатну повољност.

### **Пропофол**

Пропофол је интравенски анестетик који кратко делује и брзо се метаболише у јетри и другим ткивима до инактивних метаболита. Користи се за увођење пацијената у анестезију, за одржавање анестезије заједно са опиоидима, за свесну седацију и као додатак општој инхалационој анестезији. Добра страна пропофола је антиеметичко дејство.

Пропофол депримира рад срца и дисање, доводећи до хипотензије; међутим, рефлексна тахикардија се не јавља, јер су инхибирани и барорецептори. Поред тога, примена пропофола може бити (додуше врло ретко) удружена са појавом конвулзија. Приликом интравенске примене лек може изазвати надражај зида вене и бол, тако да треба избегавати примену преко мањих вена.

### **Етомидат**

У односу на барбитурате и пропофол, етомидат је **безбеднији** лек за примену, јер не доводи до значајније депресије рада срца или дисања, уз благо ширење коронарних артерија. И он се, као пропофол, релативно брзо метаболише у јетри (време полу-елиминације око 3 часа), па нема тенденцију нагомилавања код дуже примене. Користи се за увођење пацијената у анестезију, и као додатак анестезији изазваној другим средствима.

Лоше стране етомидата су појава миоклоничких напада код око 42% пацијената, иритација вене на месту примене и пролазна супресија надбубрежне жлезде, која не може одговорити на стрес ослобађањем довољне количине хормона.

### **Кетамин**

Кетамин је интравенски анестетик сродне хемијске грађе са психотомиметиком фенциклидином, који нема депресивно дејство на рад срца и артеријски притисак. Чак долази до пролазног пораста крвног притиска и убрзања срчаног рада, због стимулације симпатикуса. Депресија дисања се јавља тек при употреби врло високих доза.

Анестезија коју изазива кетамин личи на стање транса (нпр. пацијент изгледа будан, са отвореним очима, а не реагује на стимулусе) и праћена је порастом мишићног тонуса (личи на кататонију). Такође су очувани фарингеални и ларингеални рефлекс. Посебно је значајно изразито аналгетско дејство кетамина.

Његова примена је индикована код деце и старих, чији кардиоваскуларни систем је посебно осетљив на примену депресора ЦНС-а. Доза од 2 мг/кг телесне тежине примењена интравенски доводи до стања анестезије за око 60 секунди, у трајању од 5-10 минута. Предност кетамина је и у могућности интрамускуларне примене.

Кетамин се због кардиоваскуларне стабилности и очуваности ларингеалних и

фарингеалних рефлекса користи као анестетик код краћих интервенција ван операционих сала.

Када су у питању нежељена дејства, кетамин изазива кошмарне снове и непријатан осећај одвојености од сопственог тела после буђења. Зато се анестезија кетамином назива "дисоцијативна анестезија" ("одвојена"). Понекад су пацијенти немирни, плачу и вичу. На сву срећу, овакви ефекти су ређи код деце и старих него код осталих старосних категорија.

Кетамин може изазвати појачано лучење суза и пљувачке, повраћање, и пораст интраокуларног и интракранијалног притиска. Понекад ступа у интеракцију са препаратима тироксина, доводећи до пораста крвног притиска и тахикардије.

#### **Интравенска анестезија са опиоидима**

Фенилпиперидински опиоиди (фентанил, суфентанил, алфентанил и ремифентанил) се такође користе за увођење пацијената у општу анестезију, али и за одржање опште анестезије код краћих процедура. За ове сврхе они се користе у високим дозама, око 10 пута већим од аналгетских.

Опиоиди не доводе до депресије миокарда и хипотензије, али значајно депримирају дисање. Делом је то последица депресије респираторног центра у продуженој мождини, а делом укочености мишића грудног коша и трбуха. Зато је после њихове примене неопходно вештачки вентилирати пацијента.

Посебан проблем код примене опиоида је могућност да се код неких пацијената не постигне довољна дубина анестезије, па се они могу пробудити у току операције или чути разговор хируршке екипе.

## **14.2 Општа анестезија и пацијент који је на хроничној терапији**

Пошто пацијенти који се подвргавају општој анестезији могу бити на хроничној терапији одређеним лековима, потребно је познавати могуће непожељне интеракције тих лекова са анестетикима, како би се могле избећи.

- инхибиторе моноамино-оксидазе треба прекинути бар две недеље пре операције, због могуће интеракције са опиоидима и симпатомиметикима
- антиепилептици се могу користити за време опште анестезије, изузев метохекситона
- антихипертензиви су компатибилни са оптом анестезијом, али анестезиолог мора знати да се они користе
- бронходилататори су компатибилни са општом анестезијом
- лекови који делују на срце су компатибилни са оптом анестезијом, али анестезиолог мора знати да се они користе
- код пацијената на цитостатикима се пре анестезије морају проверити крвна слика и биохемијске анализе јетре и бубрега; избегавати сукцинил-холин
- оралне антидијабетике заменити кристалним инсулином интравенски
- оралне контрацептиве прекинути 4 недеље пре операције, да не би дошло до повећања ризика од дубоке венске тромбозе
- седативе не треба прекидати, али анестезиолог треба да зна о којим дозама се ради
- пацијентима који су на терапији са кортикостероидима дати 100 мг



хидрокортизона интрамускуларно пре операције

- код пацијената на оралним антикоагулансима прекинути примену за време операције, а уместо њих дати хепарин и контролисати стриктно коагулационе тестове
- пацијенти на литијуму треба да прескоче једну дозу пре операције.

### **14.3 Општа анестезија у амбулантним условима**

Да би се општа анестезија могла безбедно примењивати у амбулантним условима, треба се придржавати следећих препорука:

- користити свесну седацију кад год може уместо опште анестезије
- код седације са азот-оксидулом, фиксирати минималну концентрацију кисеоника у удахнутој смеши на 30%
- увек имати флумазенил у приправности
- за интравенску седацију користити само један лек
- обавезно користити пулсну оксиметрију
- пацијенти морају да имају пратиоца
- мора постојати лак приступ интензивној нези
- стоматолог мора бити обучен за реанимацију
- анестезију даје само анестезиолог специјалиста
- постојање писаних процедура.

## **15. НЕЖЕЉЕНА ДЕЈСТВА ЛЕКОВА**

### **15.1 Подела нежељених дејстава лекова**

Нежељено дејство лека (НДЛ) је одговор организма на лек који је штетан и непланиран, и који се јавља при дозама нормално коришћеним за профилаксу, дијагнозу или терапију болести, или измену неке физиолошке функције. Осим поменутог, у нежељена дејства спадају: неповољне интеракције између лекова, изостанак терапијског ефекта лека и промене које прате прекид примене лека на који се организам претходно навикао.

Не постоји лек који нема нежељених дејстава; постоје само лекови са тежим или лакшим нежељеним дејствима, зависно од њихове способности да реагују са различитим ткивима и органима. Зато на нежељена дејства треба мислити увек када се примењују лекови; тада ћемо бити у прилици да нека нежељена дејства предвидимо, а тиме и избегнемо.

Нежељена дејства лекова представљају велико оптерећење за здравствени систем. Студије су показале да се око 6 одсто свих болничких пацијената тамо налази због нежељених дејстава лекова. Чак 10 до 20 одсто болничких пацијената доживи бар неко нежељено дејство лека док

борави у болници. Међутим, постоји велика могућност да се нежељена дејства избегну, ако се мисли на њих: таквих је чак 50 одсто нежељених дејстава.

Сва нежељена дејства се могу сврстати у три велике групе:

1. А – НДЛ која се могу предвидети на основу механизма дејства лека (нпр. сувоћа уста код примене трицикличних антидепресива, због њиховог антимулкаринског дејства);
2. Б – бизарна НДЛ која су непредвидива, ретка, не зависе од дозе, обично су озбиљна (нпр. агранулоцитоза код бета-лактамских антибиотика);
3. Ц – НДЛ која имитирају обољења (нпр. синдром сличан системском лупусу еритематодесу код примене прокаинамида или хидралазина).

Учесталост нежељених дејстава неког лека варира: нека се јављају чешће од других. Да бисмо имали оријентацију, колико је вероватно да ли ће се појавити неко нежељено дејство одређеног лека, она се могу *по учесталости* сврстати у:

1. врло честа: јављају се код више од 10 одсто болесника;
2. честа: јављају се код 1 – 10 одсто болесника;
3. нису честа: јављају се код 0.1 – 1 одсто болесника;
4. ретка: јављају се код 0.01 одсто - 0.1 одсто болесника, и
5. врло ретка нежељена дејства: јављају се код мање од 0.01 одсто болесника.

## 15.2 Утврђивање каузалности нежељених дејстава лекова

Када запазимо неку нежељену појаву код пацијента који узима лек, ми нисмо одмах сигурни да је баш тај лек проузроковао примећену појаву. Зато у почетку такве појаве називамо „**нежељеним догађајима**“, и можемо их назвати „нежељеним дејствима“ тек када утврдимо узрочно-последичну везу између лека и појаве. При утврђивању *узрочно-последичне везе* посебно обраћамо пажњу на следеће елементе:

1. Временски интервал од примене лека до појаве НДЛ? Ако је нежељени догађај настао за време примене лека, или ускоро после престанка примене, вероватније је последица примене лека, него неког другог фактора.
2. Dechallenge – Шта се дешава по престанку примене лека? Ако се нежељени догађај повлачи после престанка његове примене, вероватно се ради о нежељеном дејству.
3. Rechallenge – Шта се дешава после поновне примене лека? Ако после поновне примене лека опет уочимо нежељени догађај, веома је велика вероватноћа да је њиме проузрокован.
4. Да ли постоје алтернативни узроци НДЛ? Ако нема другог објашњења за појаву нежељеног догађаја, лек остаје највероватнији узрочник.
5. Да ли је такво нежељено дејство већ описано? Искуства других са применом лека кога прати нежељени догађај су нам увек од користи за утврђивање узрочности.
6. Да ли постоји лабораторијска потврда? На пример, пораст аминотрансфераза у крви болесника који је добио мучнину и повраћање за време примене лека, значајно сугерише да је дошло до хемијског хепатитиса).
7. Да ли постоји одговарајуће биолошко објашњење настанка нежељеног дејства лека, тј. да ли можемо наслутити механизам настанка нежељеног дејства

### 15.3 Озбиљна нежељена дејства лекова

Од нежељених дејстава највише нас брину тзв. **озбиљна** нежељена дејства. То су нежељена дејства која доводе до неке од следећих последица:

1. смрт
2. хоспитализација
3. продужетак хоспитализације
4. инвалидитет
5. опасност по живот
6. малигна болест или
7. урођене аномалије.

За сваки лек који издајемо пацијенту, потребно је да познајемо озбиљна нежељена дејства која може изазвати, да упозоримо пацијента на њих и упознамо га са начинима њихове превенције (нпр. пацијенти који примају сулфонамиде треба да узимају доста течности, како би се спречила кристализација сулфонамида у тубулима бубрега и њихово оштећење).

### 15.4 Спонтано пријављивање нежељених дејстава лекова

Обавеза је и фармацеута и лекара да сваки примећени нежељени догађај пријави нашем Националном центру за нежељена дејства лекова при Агенцији за лекове и медицинска средства Србије, на посебном формулару који се може преузети са веб-сајта Агенције. Дакле, довољна је само сумња да се ради о нежељеном дејству, да би се попунила и послала пријава. За нове лекове пријављују се сва нежељена дејства у току првих 5 година од момента када буду регистровани у Србији. За лекове који су дуже од 5 година на тржишту, пријављују се само озбиљна нежељена дејства и до тада непозната нежељена дејства. Национални центар је у обавези да свакоме ко је нежељени догађај пријавио и потражи објашњење, пружи процену узрочно-последичне везе нежељеног догађаја и лека, уз помоћ својих експерата.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Shivakumar KM, Vidya SK, Chandu GN. Dental caries vaccine. Indian J Dent Res 2009; 20: 99-106.
2. Mitchell L, Mitchell DA. Oxford handbook of clinical dentistry. 5<sup>th</sup> edition, Oxford University Press, Oxford, 2010.
3. Steyn NP, Myburgh NG, Nel JH. Evidence to support a food-based dietary guideline on sugar consumption in South Africa. Bull World Health Organ 2003; 81: 599-608.
4. Zeichner-David M, Oishi K, Su Z, Zakartchenko V, Chen LS, Arzate H, Bringas P Jr. Role of Hertwig's epithelial root sheath cells in tooth root development. Dev Dyn 2003; 228: 651-63.
5. Fellman M. Pharmacology and periodontal disease: implications and future options. CDHA Journal 2010; 25: 9-11.
6. Workowski KA, Berman S. Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, 2010.

MMWR 2010;59(RR-12): 1-109.

7. Epstein JB, Sciubba J, Silverman S Jr, Sroussi HY. Utility of toluidine blue in oral premalignant lesions and squamous cell carcinoma: continuing research and implications for clinical practice. *Head Neck* 2007; 29: 948-58.
8. Garewal HS, Meyskens FL Jr, Killen D, Reeves D, Kiersch TA, Elletson H, Strosberg A, King D, Steinbronn K. Response of oral leukoplakia to beta-carotene. *J Clin Oncol* 1990; 8: 1715-20.

**21.1.2012.**