

## **ANALGETICI U STOMATOLOGIJI**

“A well-trained dentist may render a patient many services, services that gain him a deep personal satisfaction. Foremost among these is the diagnosis and relief of excruciating and long-lasting pain.”(1) Ovim dvjema rečenicama započinje poglavlje Inglove “endodontske biblije” koje se bavi oralnom i perioralnom boli i tako se ističe važnost i značenje koje bol i njezino prikladno liječenje imaju za pacijenta i stomatologa.

Bol je jedan od najizraženijih elemenata kliničke slike bolesti oralnih struktura i često je upravo ona glavni razlog javljanja pacijenta stomatologu. Očekivanja pacijenta od liječenja o tom slučaju prije svega su usredotočena na njezino otklanjanje.

Terapija boli zahtijeva sustavan pristup. Jednostavan algoritam zbrinjavanja pacijenta sa zuboboljom može se svesti na mnemotehničku formulu 3D: diagnosis, definitive treatment, drugs. Dijagnoza i ispravna lokalizacija uzroka boli imaju ključno značenje za učinkovito otklanjanje boli. Sljedeća stuba na putu cjelovitog liječenja boli jest konačna terapija, koja obuhvaća operativne tehnike za uklanjanje uzroka ili uzročnika patološkog stanja. Time se fizički uklanjaju i upalni medijatori i drugi čimbenici koji doprinose bolnosti. U većini slučajeva, nakon konačne terapije bol se spontano povlači razmjerno brzo. Ipak, kod jednog broja pacijenata, bol perzistira i nakon uspješnog manjeg terapijskog zahvata (pulpektomije, incizije i drainage-a, jednostavne ekstrakcije), a češće je kod većih, mahom oralnokirurških zahvata poput alveotomije ili ekstrakcije zaostalih korjenova. Ovisno o autorima (2),(3) vrhunac postoperativne boli nastupa od 12 do 24 sata nakon zahvata, s tendencijom smanjenja u daljnje postoperativnom tijeku vremena. Razmjerno veća i dulja postoperativna bol nastupa kod pacijenata koji su već preoperativno osjećali umjerenu ili jaku bol.

Posljednja faza liječenja su lijekovi kojima se želi djelovati na upalu, put prijenosa boli i same uzročnike ili uzroke radi uklanjanja i redukcije boli.

### **Analgetici u stomatologiji**

U stomatologiji se u svrhu suzbijanja akutne dentalne i postoperativne boli rabe analgetici i, doduše rjeđe, steroidi. Analgetici se najčešće primjenjuju u obliku tableta ili kapsula, per os.

Od analgetika u obzir za uporabu dolaze: anlogoantipiretici (paracetamol i nesteroidni protuupalni analgetici (NSAR) s acetilsalicilnom kiselinom) i opijatni analgetici.

#### **I. Paracetamol (acetaminofen)**

Paracetamol je analgetik koji se ne ubraja u skupinu NSAR, iako ima jednako dobar analgetički i antipiretički, ali ne i protuupalni učinak. Inhibicijski učinak izraženiji je na ciklooksigenazi u središnjem živčanom sustavu, nego na periferiji. Stoga ne izaziva oštećenje želučane sluznice, a moguće nuspojave uglavnom su blage i rijetke.

Paracetamol se smatra lijekom izbora za liječenje blage do umjerene postoperativne boli u odraslih i djece. Preporučena doza za odrasle iznosi 500 – 1.000 mg, svakih 4-6 sati. Maksimalna dnevna doza iznosi 4 g. U visokim dozama (>8g/dan) lijek je hepatotoksičan i može izazvati ireverzibilno oštećenje pa je potreban oprez kod primjene lijeka kod s anamnezom bolesti jetre i alkoholizma. Dugotrajna primjena lijeka također se treba izbjegavati zbog moguće renalne toksičnosti.

Primjeri preparata:

“Lupocet”, Belupo, tbl. 10, 20 x 500mg.

“Plicet”, Pliva, tbl. 10 x 500mg.

## II. Nesteroidni protuupalni analgetici

U ovu skupinu lijekova ubrajaju se analgetici-antipiretici i antireumatici. Radi se o lijekovima s zajedničkim mehanizmom djelovanja: inhibicijom enzima ciklooksigenaze (COX) koji ima centralno mjesto u kaskadi sinteze upalnih medijatora iz arahidonske kiseline. Postoje dva izomera ciklooksigenaze: COX1 i COX2. COX1 je uz sintezu upalnih medijatora, odgovorna za sintezu prostaglandina sa zaštitnim učinkom na želučanu sluznicu i regulaciju protoka krvi u bubrezima te tromboksana s agregacijskim učinkom na trombocite. Sintaza COX2 povećana se pri oštećenju tkiva pa se tako povećava i sinteza algogenih tvari (tvari koje hipersenzibiliziraju nociceptore i pojačavaju percepciju boli) i upalnih medijatora na mjestu oštećenja. Iz navedenih osobina ciljnih enzima i mehanizma djelovanja lijekova moguće je predvidjeti njihove učinke. NSAR djeluju protuupalno, analgetski i antiagregacijski.

Većina tradicionalno korištenih NSAR nije selektivna, inhibira oba izomera enzima što dovodi do nuspojava. Najveću opasnost predstavlja oštećenje želučane sluznice s pojavom dispepsije i rizikom od gastrointestinalnog (GI) krvarenja pa čak i perforacije stijenke GI organa. Inhibicija agregacije trombocita poželjan je učinak kod osoba s povećanom sklonošću agregaciji i stoga se koristi u prevenciji infarkta miokarda i cerebrovaskularnog inzulata. S druge strane, opisano svojstvo predstavlja značajno ograničenje i kontraindikaciju za uporabu lijeka kao analgetika kod osoba povećanom sklonošću krvarenju.

NSAR učinkoviti su u liječenju svih razina dentalne boli, od blage do jake.

### 1) Acetilsalicilna kiselina

Analgetička i antipiretička doza acetilsalicilne kiseline (ASK) za odrasle je 325 – 1,000 mg ( 0,3-0,9 g) svakih 4-6 sati. Maksimalna dnevna doza je 4 g.

Acetilsalicilna kiselina ireverzibilno blokira COX u trombocitima. Kod ostalih NSAR učinak je reverzibilan i prestaje 24 sata nakon primjene. Kod antiagregacijske indikacije terapijske doze ASK nikad ne prelaze 325 mg. Iako je za svakog pacijenta potreban individualna procjena, spomenute doze smatraju se niskim i ne zahtijevaju prekid uzimanja terapije prije stomatološkog zahvata. Prekid uzimanja lijeka tjedan dana prije stomatološkog ili operativnog zahvata trebalo bi savjetovati terapije višim terapijskih doza, u dogovoru sa specijalistom pod čijim nadzorom se terapija provodi. Lijek izbora u tom slučaju je paracetamol ili lijekovi iz skupine koksiba.

Kontraindikacije za primjenu ASK su: djeca mlađa od 12 godina, ulkusna bolest, povećana sklonost krvarenju, preosjetljivost na acetilsalicilnu kiselinu ili druge NSAR (astma, angioedem i sl.), posljednja tri mjeseca trudnoće, dojenje.

Primjeri preparata:

“Andol”, Pliva, tbl. 20 x 300 mg

“Aspirin”, Bayer, tbl. 20 x 500 mg

### 2) Koksibi

Koksibi su novija podskupina NSAR. Glavno im je obilježje selektivna inhibicija COX2. To svojstvo bi im trebalo davati prednost u analgetičkoj terapiji kod pacijenata s anamnezom želučanog ulkusa ili GI krvarenja (4), no drugi autori (5) navedena stanja navode kao kontraindikacije za primjenu! Lijekovi su skuplji od ostalih NSAR, a iskustava s primjenom u djece za sada nema.

Dva su predstavnika ove skupine: celekoksib i rofekoksib.

Preporučena doza za analgeziju u stomatologiji jest:

Celekoksib 200 mg, jednom dnevno, maksimalna dnevna doza 400 mg;

Rofekoksib 50 mg, jednom dnevno, maksimalna dnevna doza 50 mg, najviše 5 dana za redom!

Prema analgetičkom učinku preporučena doza rofekosiba odgovara učinku 400 mg ibuprofena, dok preporučena doza celekoksiba odgovara učinku doze od 650mg ASK, a manje je učinkovita od ibuprofena ili naproksena.

Primjeri preparata:

~Celebrex~, Pfizer, kaps. 10 x 200 mg

~Vioxx~, Merck, Sharp & Dohme, tbl. 7,14 i 28 x 25 mg.

### 3) Derivati propionske kiseline

Predstavnici su ibuprofen, ketoprofen i naproksen.

Nuspojave i kontraindikacije ovih lijekova zajedničke su ostalim NSAR. Smatra se da ibuprofen izaziva najmanje nuspojava.

Preporučene analgetičke doze (4) su:

Ibuprofen 400 mg, (200 mg početna analgetička doza prema (5)), svakih 4-6 sati, maksimalna dnevna doza 2,400 mg, (3,200 mg prema (5))

Primjer preparata:

~Ibuprofen~, Belupo, film tbl. 30 x 200, 400 i 600 mg

Ketoprofen 25-50mg, svakih 6-8 sati, maksimalna dnevna doza 300 mg

Primjer preparata:

~Knavon~, Belupo, kaps. 25 x 50 mg

Naproksen 275/250 mg, svakih 6-8 sati, maksimalna dnevna doza 1,375 mg

Primjer preparata:

~Nalgesin~, Krka, tbl. 10 x 250 mg

### 4) Derivati octene kiseline i srodni spojevi

Strana literatura ne spominje predstavnike ove skupine se u kontekstu liječenje boli u stomatologiji, iako se u svakodnevnoj praksi ovi lijekovi često susreću i propisuju. To su: diklofenak natrij, diklofenak kalij i indometacin.

Kao indikacije za primjenu navode se blagi do umjereni bolovi različita podrijetla, među kojima i zubobolja. Od nuspojava spominje se dobra gastrična podnošljivost lijekova (5) iako iskustva iz prakse govore suprotno!

Preporučene doze:

Diklofenak natrij 75 – 150 mg/ dan, podijeljeno u 2-3 pojedinačne doze, maksimalna dnevna doza 200 mg;  
Diklofenak kalij 50 -200 mg/dan, podijeljeno u 2-4 pojedinačne doze

Primjeri preparata:

~Voltaren Forte~, Pliva, tbl. 20 x 50 mg

~Voltaren Rapid~, Pliva, dražeje 10 x 50 mg

Indometacin 25 mg jednokratno, 150 mg u 2 do 3 pojedinačne doze

Primjer preparata:

~Indometacin~, Belupo, kaps. 30 x 25 mg

Indometacin ima nešto češće od ostalih NSAR nuspojave u vidu pospanosti, glavobolje i poremećaja vida i potreban je oprez kod primjene lijeka kod bolesnika s bolestima središnjeg živčanog sustava.

### III. Opijatni analgetici

Opijatni analgetici mogu se rabiti u terapiji dentalne boli, ali u obzir dolaze tek ako analgezija postignuta paracetamolom ili nekim od NSAR nije dovoljan za suzbijanje boli (4).

Opijatni analgetici analozi su morfina i djeluju preko  $\mu$ ,  $\delta$  i  $\kappa$  opioidnih receptora. Učinak im je prije svega analgetički (djeluju na i na prag i na provođenje boli), no kod viših doza u liječenju jake boli javljaju se i značajne nuspojave, koje nisu prihvatljive. Svi opijati izazivaju depresiju respiratornog centra (jakost ovisi o dozi pa postoji indikacija za njihovu uporabu kao antitusika). Također izazivaju sedaciju, pospanost, tromost, mučninu, povraćanje i opstipaciju.

Mučnina se obično javlja pri hodu i može se ublažiti polijeganjem pacijenta (4). Kao nuspojava javljaju se i promjene raspoloženja, koje variraju od euforije do disforije.

Kronična uporaba može dovesti do ovisnosti, za koju se naglašava da je fizička i da se razlikuje od narkotičke, psihičke ovisnosti. Ipak, simptomi apstinencije su analogni pa se kod dugotrajne uporabe analgetika preporučuje postupno smanjivanje doze.

Kontraindikacije za uporabu opijatnih analgetika su: teške kronične bolesti dišnog sustava, teške upalne bolesti crijeva, alkoholiziranost pacijenta i alkoholizam.

Za liječenje dentalne boli, propisivanje opijatnih analgetika dolazi u obzir samo u kombinaciji s NSAR ili paracetamolom. Primjena (dodatak) opijata terapiji može se razmotriti tek u slučaju neuspjeha s maksimalnom dozom NSAR, a u obzir dolaze samo blagi opijati. Ako se ispravno postavi indikacija, prvi lijek koji se uvodi je kodein (4), u dozi 30 – 60 mg, svakih 4-6 sati (maksimalna dnevna doza se ne navodi). Ako analgezija ponovo nije zadovoljavajuća, uvodi se oksikodon, dostupan kao kombinirani pripravak s ASK ("Percodan", DuPont Pharma) ili s paracetamolom ("Percoet", DuPont Pharma) oba u dozi 5-10 mg, svakih 4-6 sati. Ostali opijati mogu se koristiti samo izuzetno, u terapiji postoperativne dentalne boli. Meperidin je učinkovit sintetski opijatni analgetik. Uporaba je ograničena samo pacijente alergične na derivate kodeina i morfina, daje dobre rezultate kod parenteralne primjene, dok se primjena per os ne preporučuje zbog povećanog rizika od akutne intoksikacije lijekom i njegovim metabolitima. Sličan mu je pentazocin. Navedeni lijekovi nisu registrirani u Republici Hrvatskoj.

Hrvatska literatura (6) prednost daje tramadolu, koji zbog njegova samo djelomično opioidnog učinka (tzv. agonist-antagonist opioidnih receptora). Preporučena doza tarmadola per os za odrasle i djecu stariju od 14 godina je 50 -100 mg, svakih 4-6 sati, uz maksimalnu dnevnu dozu do 400 mg.

Primjeri preparata:

"Lumidol", Belupo, kaps. 20 x 50 mg

"Tramadol", Razvitak, kaps. 20 x 50 mg.

### Kombinirani preparati

Postoje kombinirani pripravci paracetamola ili ASK s kodeinom za koje se navodi prednost jednostavnosti primjene, ali i važan nedostatak, unaprijed, tvornički određen omjer NSAR i opijata. Kombinacije paracetamola i kofeina bi prema navodima iz (3) mogla imati bolji analgetički učinak, manje nuspojave i brži početak djelovanja u odnosu na monoterapiju paracetamolom.

Primjeri preparata:

Paracetamol + propifenazon + kofein + kodein

"Cafetin", Alkaloid, tbl. 10 x (210+250+50+10 mg), Doza: odrasli 1-2 tbl./dan, djeca iznad 12 godina  $\frac{1}{4}$  -  $\frac{1}{2}$  tbl./dan

"Plivadon", Pliva, tbl. 10 x (210+250+50+10 mg), Doza: odrasli prema potrebi 1-3 x 1-2 tbl./dan, do najviše 6 tableta, djeca iznad 12 godina pola doze!

## **Analgetici u dječjoj dobi**

U dječjoj dobi ASK je kontraindicirana zbog opasnosti od Reyeva sindroma. Stoga je lijek izbora paracetamol u dozi 10 -5 mg/kg tjelesne mase, svakih 4-6 sati. Doza ne smije premašiti dozu za odrasle, odnosno maksimalnu dnevnu dozu od 65 mg/kg. Za jače bolove može se rabiti ibuprofen ili kombinacija kodeina i paracetamola ili ASK. Doza ibuprofena je 10 mg/kg svakih 6-8 sati za djecu od 2 do 12 godina, odnosno 200-400 mg svaka 4 sata za djecu iznad 12 godina. Maksimalna dnevna doza je 1,200 mg. Kombinacija NSAR s kodeinom može se dati u dozi 0,5-1 mg/kg, svakih 4-6 sati, maksimalna dnevna doza iznosi 3 mg/kg.

## **Trudnoća i dojenje**

Lijek izbor ponovo je paracetamol. ASK i ostali NSAR se izbjegavaju, posebice u posljednjem trimestru trudnoće, zbog rizika od pojačanog krvarenja i oslabljenih trudove tijekom porođaja te preranog zatvaranja ductusa arteriosusa kod djeteta. U slučaju nedovoljne učinkovitosti paracetamola, dodatak opijata u terapiju prihvatljiv samo kratkotrajno! Dugotrajna primjena za posljedicu može imati ovisnost ploda, usporenje rasta i prerani porođaj.

Tijekom dojenja dozvoljena je primjena paracetamola i opijata, dok ASK povećava rizik od krvarenja.

## **Starija dob**

Zbog kroničnih bolesti i povećanog rizika od GI krvarenja, lijek izbor je paracetamol. Uporaba NSAR se izbjegava, posebice istodobno uzimanje više njih. Ako analgetički učinak paracetamola ne zadovoljava u terapiju se može uvesti i jedan od koksiba (COX2 selektivnih NSAR).

Treba imati na umu da su u starijih osoba metabolizam i eliminacija lijekova usporeni pa je i vrijeme djelovanja lijeka produljeno. Uporaba opijata se izbjegava ili se rabe niske doze.

## **Strategija primjene analgetika**

Osnovni princip otklanjanja boli je etiološko liječenje poremećaja koji je bol izazvao. Analgetici su najčešće sekundarna, adjuvantna terapija. S obzirom ograničenost njihova učinka, nuspojave i interakcije treba postojati taktika njihove primjene.

Autor zahvaljuje na recenziji i savjetima prof. dr. sc. Ivici Aniću, predstojniku Zavoda za dentalnu patologiju i doc. dr. sc. Stojanki Gašparović, Katedra za anesteziologiju i reanimatologiju, Stomatološkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu

## **Literatura**

1. Ingle JJ, Jaeger B, Friction JR, Glick D. Differential Diagnosis and Treatment of Oral and Perioral Pain. U: Ingle JJ. 3rd ed. Philadelphia: Lea & Febigo; 1985. str. 505-17.
2. Hargreaves KM, Baumgartner JC. Endodontic Therapeutics. U: Walton RE, Torabinejad M. Principles and Practice of Endodontics. 3rd ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 2002. str. 534-9.
3. Jorgić-Srdjak K, Bošnjak A. Učinkovito uklanjanje dentalne boli. Hrvatski stomatološki vjesnik 2003; 10(2): 18-20
4. Haas DA. An Update on Analgesics for the Management of Acute Postoperative Dental Pain. J Can Dent Assoc 2002; 68(8):476-82
5. Anić B, Ivančan V. Lijekovi s učinkom na koštano-mišićni sustav. U: Vrhovac B i sur. Farmakoterapijski priručnik. 4. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2003. str. 416-24.
6. Lovrenčić-Huzjan A, Herceg M, Bilušić M, Ivančan I. Lijekovi s učinkom na živčani sustav. U: Vrhovac B i sur. Farmakoterapijski priručnik. 4. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2003. str. 448-65.