

ENDODONTSKA BOLEČINA

Endodontic Pain

D. M. Jurič, R. Jurič

Izvleček

Endodontska bolečina je kljub natančnemu in predvidljivemu sodobnemu endodontskemu zdravljenju še vedno pogost sopotnik endodontskega posega. Za njeno razumevanje, preprečevanje in zdravljenje je potrebno poznavanje nevroanatomije trigeminalnega sistema, nevrofiziologije, patofizioloških procesov vnetja in farmakologije. V prispevku so predstavljena znanja, ki so potrebna za razumevanje, preprečevanje in zdravljenje endodontske bolečine. Predstavljena strategija za preprečevanje endodontske bolečine ob poglobljenem diagnostičnem postopku ter natančno izvedenem endodontskem posegu učinkovito zmanjšuje pojavnost in jakost pooperacijske endodontske bolečine, ki tako le še redko zahteva nenačrtovan obisk bolnika v ambulanti. S tem se ne zmanjša le zobozdravnikov stres zaradi nenačrtovanega urgentnega posega, pač pa se okrepi tudi zaupanje bolnika v zobozdravnika in njegovo delo, saj je prav učinkovito lajšanje bolečine ali celo njena odsotnost med posegom in po njem za bolnika pomemben pokazatelj kakovosti zobozdravnikovega dela.

Ključne besede:

endodontija, zdravljenje koreninskih kanalov, pooperacijska bolečina, analgezija

Abstract

Endodontic pain remains highly associated with root canal treatment even though contemporary endodontic procedures are more predictable and successful than ever. This article presents insights into the neuroanatomy of the trigeminal pain system treatment, as well as relevant neurophysiology, immunology, and pharmacology, which are prerequisites for understanding, preventing and treating endodontic pain. Along with proper diagnosis and precise root-canal therapy, the endodontic pain preventive strategy discussed forms a cornerstone of non-painful endodontic treatment, which should only seldom require an unscheduled patient visit at the office. This reduces the stress experienced by the dentist due to unpredicted urgent treatment and reinforces the patient's trust in the dentist's skill, as minimal or painless therapy are important indicators of patient-assessed dental expertise.

Key words:

endodontics, root canal therapy, postoperative pain, analgesia.

Uvod

»Modrec ne omogoči ugodja, temveč prepreči bolečino.« (Sokrat)

Endodontska bolečina je bolečina, ki izvira iz zobne pulpe in/ali periapikalnega parodontija (Rosenberg, 2014). Mednarodno združenje za preučevanje bolečine opredeljuje bolečino kot neprijetno čutno in čustveno doživetje, ki je povezano z neposredno ali možno poškodbo tkiva (Loeser in Treede, 2008). Zaznavanje bolečine je ključnega pomena za življenje, saj nam omogoča zaznavanje škodljivih dejavnikov v okolju, ki ogrožajo naše življenje (Woolf in Salter, 2000). Bolečina je najpogostejši vzrok, ki bolnika privede v ambulantno (Nixdorf in sod., 2010). Odsotnost bolečine med zobozdravniškim posegom in po njem je za bolnika ključen dejavnik, s katerim ocenjuje kakovost zobozdravnikovega dela (Hargreaves in sod., 2006). Bolečina po endodontskem posegu je pogosto vzrok, da bolnik zamenja zobozdravnika (Nixdorf in sod., 2010) ali celo odstopi od zdravljenja in zahteva odstranitev zoba (Georgopoulou in sod., 1986).

Orofacialna bolečina je pogosta, saj jo je v šestih mesecih vsaj enkrat občutilo 22 % Američanov, starejših od 18 let. Najpogostejša oblika orofacialne bolečine je zobobol, ki ga je občutilo 12 % iste populacije (Lipton in sod., 1993). Med endodontskim zdravljenjem je rahlo bolečino, ki je spontano minila, občutilo 21 % preiskovancev, zmerno bolečino, ki so jo uspešno lajšali z analgetiki, je občutilo 15 % preiskovancev in le 7 % preiskovancev je huda bolečina predčasno privedla v ambulantno (Georgopoulou in sod., 1986). Kljub radiološko ustreznimi polnitvi je vsaj tri mesece po končanem endodontskem zdravljenju 12 % preiskovancev še vedno občutilo bolečino (Polycarpou in sod., 2005). V metaanalizi, s katero so proučevali pojavnost dolgotrajne bolečine po različnih endodontskih posegih (primarnem, ponovnem ortogradnem in kirurškem endodontskem zdravljenju), je vsaj šest mesecev po posegu bolečino občutilo 5 % preiskovancev (Nixdorf in sod., 2010). Kljub natančnejšemu in predvidljivejšemu endodontskemu zdravljenju, ki ga omogočajo izboljšana

vizualizacija koreninskega sistema (operacijski mikroskop, računalniška tomografija stožčastega snopa), uporaba fleksibilnih nikelj-titanovih endodontskih instrumentov, ultrazvok in biokompatibilni biokeramični materiali, je bolečina med endodontskim zdravljenjem ali po njem še vedno pomembna težava v vsakdanji praksi (Diogenes in Hargreaves, 2017). Ker sta zdravljenje in preprečevanje bolečine med ključnimi nameni zobozdravnikovega dela (Mattscheck in sod., 2016), je za doseg tega cilja ob pravilni izvedbi zobozdravstvenega posega potrebno tudi poznavanje nevroanatomije in nevrofiziologije trigeminalnega sistema, patofizioloških procesov nocicepcije in vnetja, farmakologije in epidemiologije.

S prispevkom želimo zobozdravniku osvežiti znanje nevroanatomije, nevrofiziologije, patofiziologije in farmakologije, ki je potrebno za razumevanje endodontske bolečine. Kljub ustrezno izvedenemu endodontskemu posegu je namreč pogosto potrebno medikamentno zdravljenje (Rosenberg, 2014).

Nevroanatomija endodontske bolečine

Zobna pulpa je zelo oživčeno tkivo. V zgornji čeljusti se od nn. alveolares sup., veje n. maxillaris, v spodnji čeljusti pa od n. alveolaris inf., veje n. mandibularis, za vsak zob odcepi n. dentalis, ki skozi apikalni foramen vstopa v zobno pulpo in se v koronarnem delu med odontoblasti kot Rashkowov pleksus bogato razveja, izgubi mielinsko ovojnico ter kot prost živčni končič ob podaljških odontoblastov vstopa v približno polovico dentinskih kanalov kronskega dela dentina do globine 200 µm (Gašperšič in Jan, 2003).

Živčna vlakna zobne pulpe so večinoma senzorična, prenašajo mehanske, termične in kemične dražljaje, občutimo pa jih kot bolečino. Vegetativnih simpatičnih vlaken, ki uravnavajo mikrocirkulacijo, je manj in so v pulpi predvsem ob arteriolah; parasimpatičnih vlaken v pulpi niso zanesljivo dokazali. Glede na mielinizacijo je v pulpi 75 % nemieliniziranih vlaken tipa C, desetino nemieliniziranih vlaken predstavljajo simpatična vazomotorna vlakna; 25 % vlaken je mieliniziranih – večina je tipa Aδ, desetina

Preglednica 1: Nociceptivna živčna vlakna zobne pulpe

živčna vlakna	mielinizacija	premer	hitrost prevajanja (m/s)	lokacija v pulpi	tip bolečine	prag vzdražnosti
(μm)	hitrost prevajanja	2–5	6–30	plast odontoblastov	dentinska: ostra, kratka, dobro lokalizirana	nizek
(m/s)	lokacija prostih živčnih končičev	tip bolečine	prag vzdražnosti	centralni del pulpe	pulpna: topa, dolga, slabo lokalizirana	visok

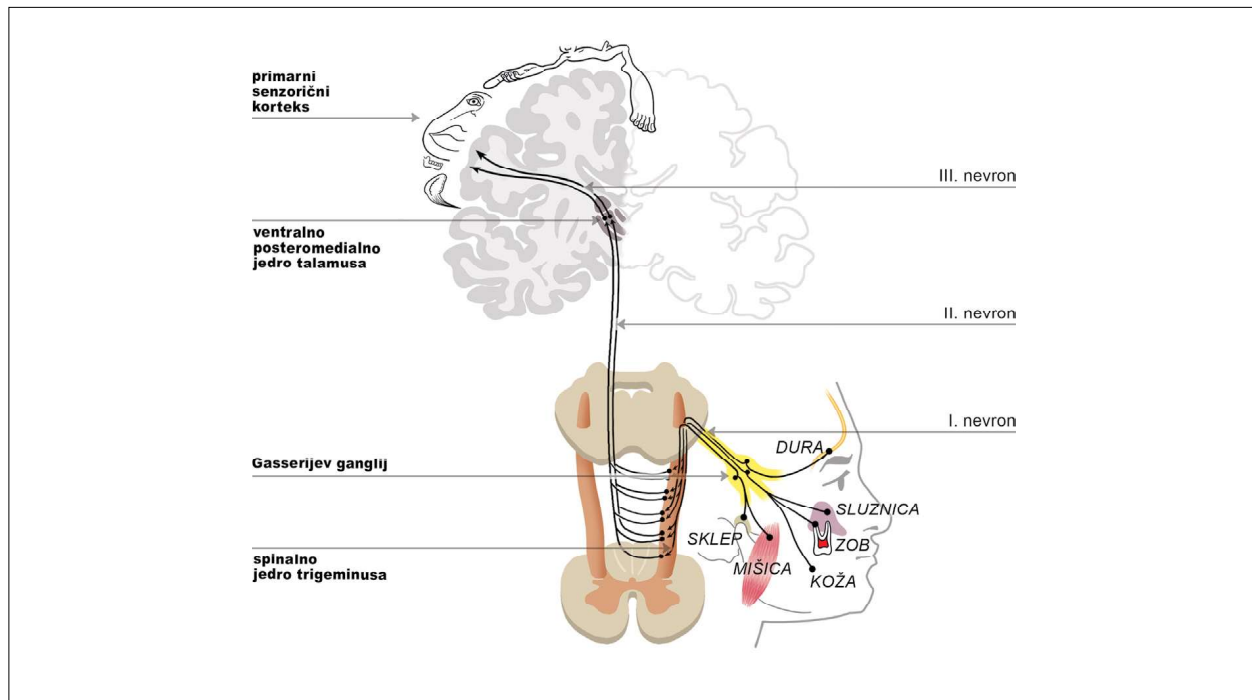
Prerejeno po Gašperšič in Jan, 2003; Fristad in Berggreen, 2016.

mieliniziranih vlaken pa je tipa A β ter najverjetneje sodelujejo v proprioceptiji (Fristad in Berggreen, 2016) in ob vnetju tudi nocicepciji (Neumann in sod., 1996).

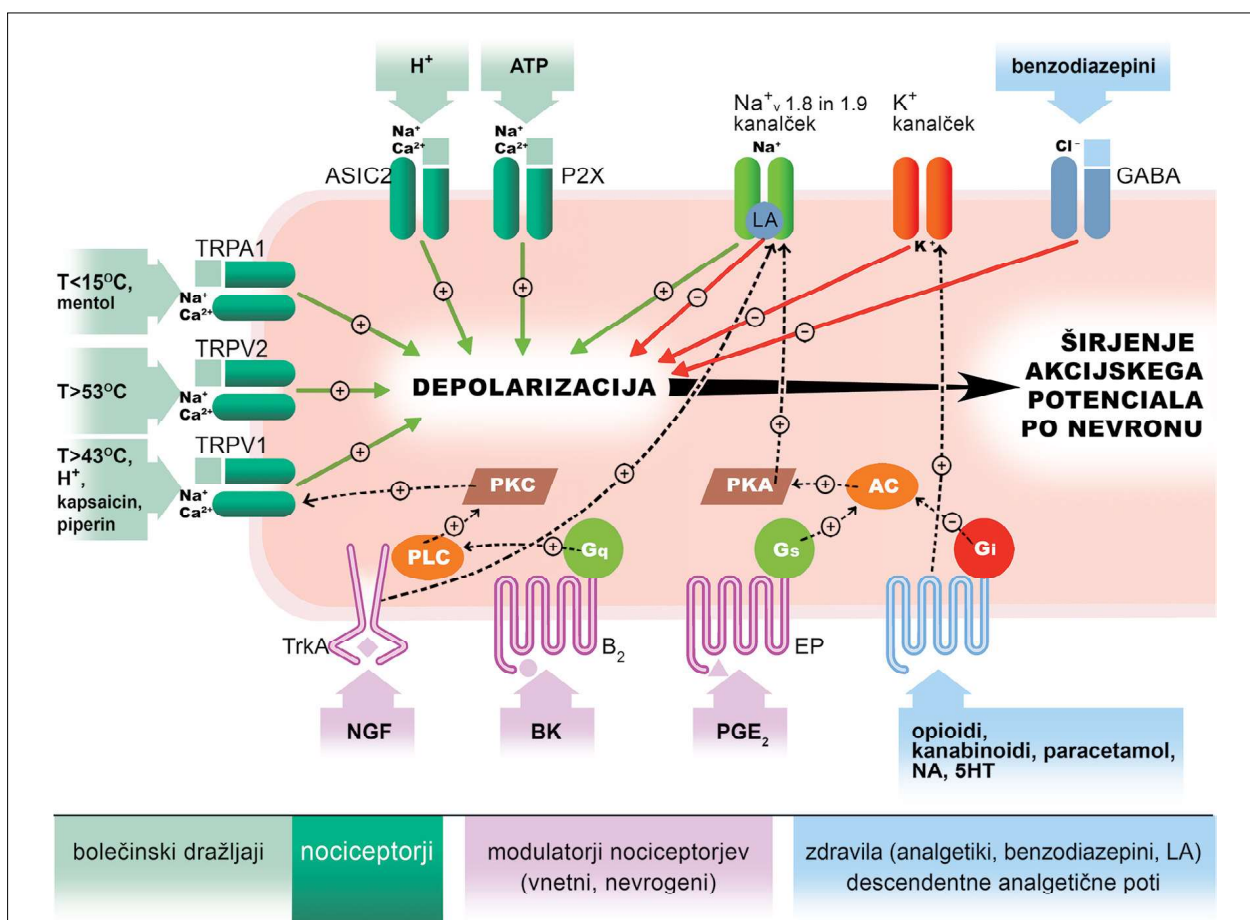
Vlakna A δ in C so ključna nociceptivna vlakna zobne pulpe. Njihove lastnosti so predstavljene v Preglednici 1. Predstavljajo prvi nevron bolečinske trigemino-talamo-kortikalne živčne proge.

Primarni nevroni trigemino-talamo-kortikalne senzorne proge so po obliki psevdounipolarni s

perikarioni v Gasserijevem gangliju, periferni nevriti segajo z vejami n. trigeminusa v kožo obraza, srednjega dela uhlja in zunanega sluhovoda, sluznice ustne in nosne votline ter maksilarnega sinusa, zobe, duro sprednje in srednje lobanjske kotanje ter žvečne mišice in čeljustni sklep; centralni nevirit pa poteka v trigeminalna jedra v ponsu – proprioceptivna vlakna A β predvsem v glavno senzorno in mezencefalno jedro, nociceptivna vlakna A δ in C pa v spinalno jedro, ki funkcijsko in organizacijsko ustreza zadnjemu rogu hrbtenjače (Slika 1)



Slika 1: Trigemino-talamo-kortikalna proga (prirejeno po Schuenke in sod., 2011; Fristad in Berggreen, 2016). Sliko je izdelal dr. Horowitz.



Slika 2: Nastanek dražljaja na primarnem bolečinskem nevronu in vpliv modulatorjev ter zdravil na njegovo širjenje po bolečinskih nevronih. Nociceptorji: termični in kemični (TRPV1, TRPV2, TRPA1), mehanski (ASIC2, P2X). Modulatorji nociceptorjev: vnetni (bradikinin BK, PGE_2) in njihovi receptorji (B_2 oz. receptor EP); nevrogeni (NGF) in njihovi receptorji (TrkA). Zdravila in descendente analgetične poti, ki vplivajo na nastanek ter širjenje bolečinskega dražljaja (lokalni anestetiki LA, noradrenalin NA, serotonin 5HT). G-proteini Gi, Gs, Gq. Adenilat ciklaza AC, fosfolipaza C PLC. Protein-kinaza A PKA, protein-kinaza C PKC (prirejeno po Rang in sod., 2016; Julius in Basbaum, 2001; Vriens in sod., 2014). Sliko je izdelal dr. Horowitz.

(Schuenke in sod., 2011; Baehr in Frotscher, 2012; Van der Cruyssen in Politis, 2018).

Vzdraženje prostega živčnega končiča (nociceptorja) primarnega nevrona v pulpi ali apikalnem parodonticiju povzroči nastanek akcijskega potenciala, ki potuje proti centralnemu nevrиту in v trigeminalnem spinalnem jedru sprosti ekscitatorni živčni prenašalec glutamat v sinapso s sekundarnim nevronom trigemino-talamo-kortikalne proge (Julius in Basbaum, 2001).

Za razliko od vida, sluha ali voaha, kjer receptorji zaznavajo le eno vrsto dražljajev, so nociceptorji polimodalni – isti nociceptivni nevron vzdražijo različni dražljaji: toplotni, kemijski in mehanski (Julius

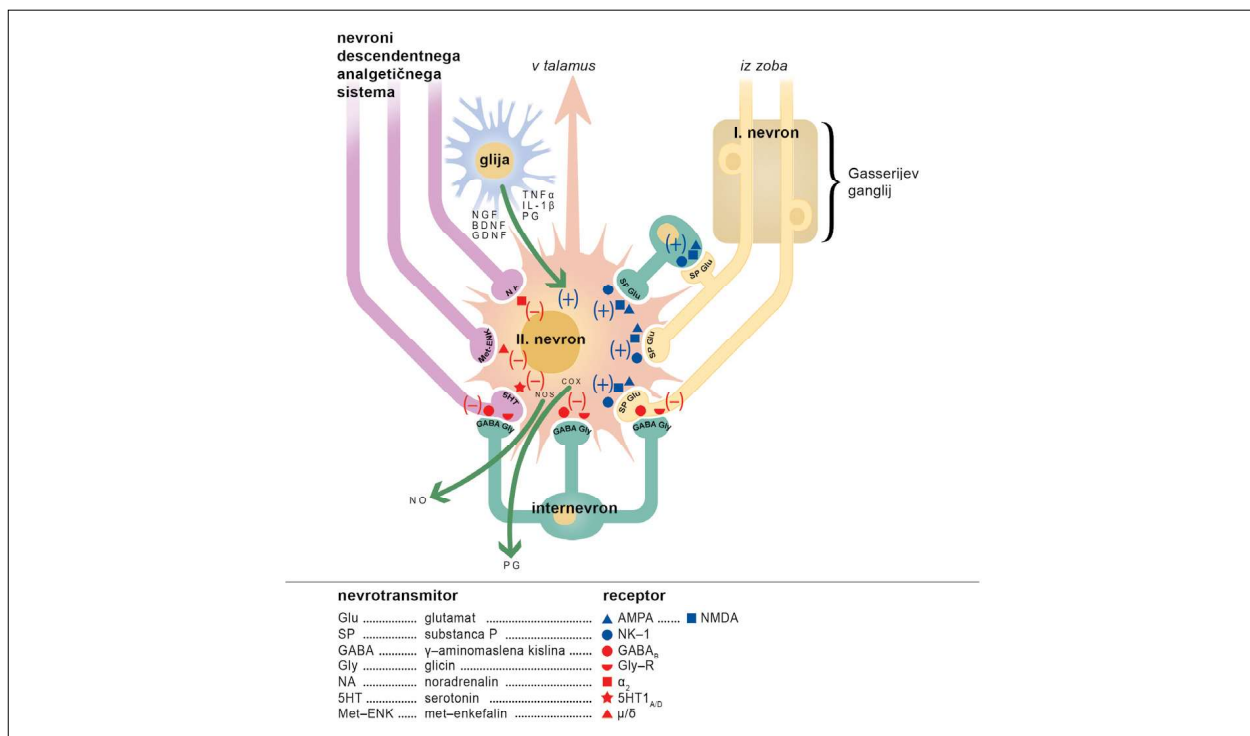
in Basbaum, 2001). Termične dražljaje zaznavajo termoreceptorji, ki spadajo v supradružino TRP (angl. Transient Receptor Potential) ionskih kanalčkov. Ti ob temperaturi nad 43°C (receptor TRPV1) ali 53°C (receptor TRPV2 receptor) oz. pod 15°C (receptor TRPA1) prepuščajo ione Na^+ in Ca^{2+} ter s tem depolarizirajo nevron (Vriens in sod., 2014). Kemijske snovi, ki povzročajo bolečino, se vežejo na kemoreceptorje, ki so pogosto sklopljeni s termoreceptorji – kapsaicin (sestavina čili paprik) in piperin (sestavina črnega popra) s TRPV1, mentol (sestavina mete) s TRPA1 – zato te snovi povzročajo ne le občutek bolečine, pač pa tudi sočasen občutek vročine oz. mraza, kar

s pridom uporabljamo v kulinariki (vroče-pekoča kitajska juha, hladilni metini napitki). Mehanski dražljaji povzročijo deformacijo tkiva in posledično spremembo konc. ionov H⁺ ter sproščanje adenosin-5'-trifosfata (ATP) iz liziranih celic v predelu deformacije, kar zaznajo mehanoreceptorji degenerinske družine (receptor ASIC2 veže H⁺) oz. purinergični receptorji (receptor P2X veže ATP), kar povzroči prepustnost kanalov Na⁺ in s tem depolarizacijo nevrona (Slika 2) (Julius in Basbaum, 2001).

Ob vzdraženju (termičnem: vitalitetni test z ledom, vročo gutaperčo; mehanskem: sondiranje, perkusija; kemičnem: hiperosmolarna snov) najprej reagirajo vlakna Aδ, ko premik dentinske limfe v tubulih mehansko deformira živčne končiče v tubulih, kar zaznamo s hitro in ostro dentinsko bolečino. Če dražljaj traja dalj časa in tudi temperatura notranjosti pulpe preseže 43 °C, ali pa je v pulpi že prisotno vnetje, ki z deformacijo tkiva mehansko ali z vnetnimi mediatorji (bradikinin, serotonin, prostaglandin (PG) E₂ – PGE₂, H⁺, ATP) kemijsko vzdraži vlakna C v notranjosti pulpe, zaznamo to s počasno in topo, pogosto kljuvajočo pulpino

bolečino. Električni vitalitetni test vzdraži prvensteno vlakna Aδ, vlakna C pa reagirajo le, kadar je njihov prag vzdražnosti zaradi vnetja zmanjšan (Fristad in Berggreen, 2016).

Sekundarni (projekcijski) nevron bolečinske trigemino-talamo-kortikalne proge ima perikarion v spinalnem jedru trigeminusa, nevit pa preči mediano linijo in kot trigeminalni lemniskus poteka ascendentno do ventralnega posteromedialnega jedra talamusa, kjer tvori sinapso s tretjim nevrom trigemino-talamo kortikalne proge (Slika 1) (Schu-enke in sod., 2011; Baehr in Frotscher, 2012). Primarni nevroni tvorijo v spinalnem jedru povezave z različnimi sekundarnimi nevroni, prav tako vsak sekundarni nevron dobiva impulse iz različnih primarnih nevronov, znane pa so celo povezave med različnimi trigeminalnimi jedri, ki povezujejo različne modalnosti (propriocepcijo, nocicepcijo) (Van der Cruyssen in Politis, 2018). Ta kompleksna povezanost primarnih in sekundarnih nevronov je ob somatotopični ureditvi spinalnega jedra, ki sledi koncentričnim Sölderjevim obraznim linijam, eden od vzrokov prenesene bolečine, npr. iz spodnjega



Slika 3: Prenos in modulacija endodontske bolečine v spinalnem jedru trigeminusa. Ekscitatorni učinek: + (modri receptorji); inhibitorni učinek: – (rdeči receptorji) (prirejeno po Fristad in Berggreen, 2016). Sliko je izdelal dr. Horowitz.

v zgornji molar ali čeljustnega sklepa in žvečnih mišic v zobe (Mattschek in sod., 2016).

Spinalno jedro je funkcionalno in organizacijsko podobno zadnjemu rogu hrbtenjače, zato najdemo v njem ob centralnem nevritu primarnega nevrona ter perikarionu sekundarnega nevrona še internevrone, nevrone descendenta analgetičnega sistema in celice nevroglije (Slika 3). Te celice s sinapsami tvorijo kompleksno mrežo povezav, na katere delujejo že znani analgetiki, obenem pa so prav te povezave in njihova farmakološka modulacija zelo aktualne v razvoju novih analgetikov, ki imajo manj neželenih učinkov (Fristad in Berggreen, 2016).

Prenos akcijskega potenciala s primarnega na sekundarni nociceptivni nevron poteka s sprostitvijo neurotransmitorjev glutamata ali substance P iz presinapse ter njuno vezavo na postsinaptična receptorja NMDA in AMPA, kamor se veže glutamat, oz. receptor NK-1, kamor se veže substanca P (Fristad in Berggreen, 2016). Internevrone, ki imajo perikarione v spinalnem jedru, tvorijo lokalne nevrone zanke s primarnimi in/ali sekundarnimi nevroni ter modulirajo sinaptični prenos med njimi s sproščanjem ekscitatornih (glutamat, substanca P) ali inhibitornih (γ -aminomaslena kislina – GABA, glicin) prenašalcev (Cordero-Erausquin in sod., 2016). Descendentni analgetični nevroni, ki imajo perikarione v supraspinalnih možganskih strukturah (mezencefalnih jedrih locus coeruleus in nucleus raphe magnum ter v hipotalamusu), s sekundarnim nevronom tvorijo sinapso v spinalnem jedru trigeminusa (Schuenke in sod., 2011). S sproščanjem serotonina, noradrenalina in endogenih opioidnih peptidov (endorfini, dinorfini, enkefalini) ter njihovo vezavo na serotoninске receptorje tipa 5HT_{1A/D}, adrenergične receptorje tipa α_2 in opioidne receptorje tipa μ in δ na sekundarnem nevronu povzročijo hiperpolarizacijo le-tega ter tako preprečijo prenos nociceptivnega dražljaja (Fristad in Berggreen, 2016). Endogeni analgetični sistem aktivirajo ascendentne bolečinske poti in mnoge povezave, ki jih imajo mezencefalna jedra z limbičnim korteksom (corpus amygdaloideum, hipokampus), hipotalamusom in prefrontalnim korteksom, kar pomaga razložiti vpliv čustvovanja, spomina ter anksioznosti na percepcijo bolečine

(Cordero-Erausquin in sod., 2016). Nevroglijske celice v spinalnem trigeminalnem jedru sproščajo mnoge rastne dejavnike (živčni rastni dejavnik – NGF, nevroglijski rastni dejavnik – GDNF, nevrotrfični dejavnik možganskega izvora – BDNF), pa tudi citokine (tumorje nekrotizirajoči faktor α – TNF α , interleukin 1 – IL-1) in PG, ki z vezavo na ustrezne receptorje depolarizirajo sekundarni nevron in olajšajo prenos nociceptivnega impulza s primarnega na sekundarni nevron ter tako pomagajo pri nastanku hiperalgezije. Sekundarni nevron s ciklo-oksigenazo (COX) in ligazo dušikovega oksida (NOS) proizvaja PG in dušikov oksid (NO) ter jih sprošča v okolico, kjer delujejo avto- in parakrino (Slika 3) (Fristad in Berggreen, 2016).

Terciarni nevron bolečinske trigemino-talamo-kortikalne proge ima perikarion v ventralnem posteromedialnem jedru talamusa, nevrit pa poteka skozi kapsulo interno in coronno radiato ter se končuje v primarnem senzoričnem korteksu – postcentralni vijugi (Slika 1) (Schuenke in sod., 2011; Baehr in Frotscher, 2012). Somatotopična organizacija nevronov, ki ji sledimo tudi v spinalnem jedru trigeminusa in ventralnem posteromedialnem jedru talamusa, v postcentralni vijugi ustreza senzornemu homunkulusu – z glavo navzdol obrnjenemu človečku, ki ima velikost organov in delov telesa prilagojeno številu senzornih nevronov, ki prihajajo iz ustreznega organa ali dela telesa (Schuenke in sod., 2011). Senzorična pomembnost obraznega dela se kaže v nadpovprečno velikem delu homunkulusa, ki predstavlja obraz, ustno votlino, jezik in zobe (Baehr in Frotscher, 2012). Pa vendar je končna projekcija nociceptivne trigemino-talamo-kortikalne proge na senzorni homunkulus postcentralne vijuge le groba prostorska predstava bolečine brez interpretacije – čustveno, spominsko in vedenjsko komponento bolečine dodajo stiki primarnega korteksa z asociacijskimi predeli možganske skorje ter stiki talamičnega jedra z limbičnim korteksom (Baehr in Frotscher, 2012).

Nevrofiziologija endodontske bolečine

Četudi se klinični sliki pulpitisa in apikalnega parodontitisa le slabo ujemata s histološko sliko vnetnega procesa v pulpi ali periapeksu (Fouad in Levin, 2016), so anamnestični podatki o bolečini

(lokalizacija, jakost, čas trajanja, je spontana ali povzročena, kaj jo povzroči oz. olajša, je konstantna ali utripa) ob kliničnem pregledu (inspekcija, globina sondiranja, majavost, prizadetost furkacije, vertikalna/horizontalna perkusija, bukalna/palatalna oz. koronarna/srednja/apikalna palpacija, vitalitetni testi – električni in termični) še zmeraj ključni za postavitev diagnoze in začetek endodontskega zdravljenja (Rosenberg, 2014). Dobra anamneza in klinični pregled namreč pomenita 70 oz. 20 %, laboratorijski testi, ki v endodontiji pomenijo slikovno rentgensko diagnostiko, pa le 10 % diagnoze (Accetto, 1987). Ker v odsotnosti poškodbe tkiva vlakna A δ in C le redko povzročajo bolečino ali pa je ta le začasna in ima varovalno funkcijo (fiziološka bolečina), je bolečina najpogostejši znak poškodbe tkiva (Mattscheck in sod., 2016). Patološki bolečinski stanji, ki ju bolnik v anamnezi opisuje kot bolečino, sta alodinja in hiperalgezija (Rosenberg, 2014). Alodinja je bolečinsko stanje, pri katerem podpražni bolečinski dražljaj vzdraži nociceptor in povzroči občutek bolečine, pri hiperalgeziji pa nadpražni bolečinski dražljaj povzroči mnogo večji učinek bolečine, kot bi ga sicer v zdravem stanju (Loeser in Treede, 2008). Nevrofiziološka osnova za alodinjijo in hiperalgezijo je senzitivizacija. Periferna senzitivizacija poteka na ravni perifernega nevrta primarnega nevrona v pulpi ali v periapikalnem tkivu, ko vnetni mediatorji, ki nastanejo ob vnetju kot posledici poškodbe tkiva, znižajo prag vzdražnosti nociceptorja, posledica pa je čezmerno ali pa celo spontano proženje akcijskega potenciala na primarnem nevronu. Na sekundarni nevron pride tako veliko dražljajev, ki ga tako čezmerno aktivirajo, da tudi sekundarni nevron pošilja v višje supraspinalne centre več bolečinskih dražljajev, kar imenujemo centralna senzitivizacija (Fristad in Berggreen, 2016). Pri centralni senzitivizaciji pa nimajo tako velike vloge vnetni mediatorji iz poškodovanega tkiva, četudi nevroglijske celice in nevroni sproščajo v okolico PG, citokine in NO (Fristad in Berggreen, 2016), pač pa zmanjšano delovanje inhibitornih gabaergičnih in glicinskih interneuronov ter inhibicija decendentnih analgetičnih serotoninskih in noradrenergičnih nevronov, ki sicer preprečujejo čezmerno proženje

sekundarnih nevronov (Woolf in Salter, 2000). Ta čezmerna aktivnost primarnega nevrona lahko, če traja dalj časa, zaradi nevroplastičnosti povzroči tudi brstenje perifernih nevrinov in povečano število termo-, kemo- in mehanoreceptorjev ter kanalčkov Na $_v^+$, kar trajno poveča receptorsko polje ter zniža prag vzdražnosti nociceptorja (Fristad in Berggreen, 2016). Na ravni sekundarnega nevrona pa čezmerna dolgotrajna aktivacija trajno poveča število ekscitatornih glutamatnih receptorjev NMDA in AMPA ter kanalčkov Na $_v^+$, povzroči apoptozo inhibitornih gabaergičnih in glicinskih interneuronov ter poveča število povezav sekundarnega s primarnimi nociceptivnimi (Woolf in Salter, 2000) in tudi nenociceptivnimi nevroni A β (Neumann in sod., 1996). Tako nastala nevroplastična sprememba v večjem receptorskem polju, trajno znižanem pragu vzdražnosti in spremenjeni prostorski povezavi med nevroni je močno odvisna od živčnih rastnih dejavnikov (NGF, GDNF, BDNF), ki jih sproščajo nevroni, celice nevroglije ter tudi neživčne celice – vnetnice in fibroblasti (Woolf in Salter, 2000), posledica pa je nastanek kroničnih in prenesenih bolečin, ki se le slabo odzivajo na analgetično zdravljenje (Mattscheck in sod., 2016). Čas, ki je potreben za nastanek nevroplastičnih sprememb v centralnem in perifernem živčevju, je presenetljivo kratek – že nekaj minut po nastanku akutne bolečine se aktivirajo transkripcijski dejavniki genov za kanalčke Na $_v^+$, receptorje živčnih prenašalcev in nociceptorje; brstenje nevrinov in remodelacija sinaptičnih povezav pa se pojavi nekaj ur po nastanku akutne bolečine. Tako je že v nekaj dneh vzpostavljena nevrofiziološka osnova za nastanek kronične bolečine (Carr in Goudas, 1999), ki je po endodontskem zdravljenju še zmeraj prisotna pri 5 % bolnikov (Nixdorf in sod., 2010).

Pomen odontoblastov pri nastanku endodontske bolečine še ni povsem jasen. Četudi so na odontoblastih prikazali veliko receptorjev za vnetne mediatorje, nociceptivnih receptorjev (npr. TRPV1) ter napetostno odvisnih kanalčkov Na $_v^+$, ki so ob aktivaciji povzročili depolarizacijo membrane odontoblasta, jim prenos akcijskega potenciala na primarni nevron trigemino-talamo-kortikalne proge ni uspelo dokazati (Diogenes in Hargreaves, 2017).

Endodontska bolečina in vnetje

Vnetje kot posledica okužbe je ključni vzrok endodontske bolečine (Diogenes in Hargreaves, 2017). Če pomen odontoblastov pri zaznavi in prenosu endodontske bolečine še ni povsem jasen, je vloga odontoblastov v začetnih fazah imunskega odziva pulpe na mikrobno okužbo jasna in splošno sprejeta (Fouad in Levin, 2016). Podaljški odontoblastov so prva obrambna linija pulpe, ki z različnimi receptorji PRR (angl. Pattern Recognition Receptors, predvsem družino TLR – angl. Toll-Like Receptors) zaznavajo gradnike patogenih mikroorganizmov ali njihove produkte PAMP (angl. Pathogen Associated Molecular Patterns): TLR-4 veže lipopolisaharid v zunanji membrani bakterij G⁻, TLR-2 veže lipoteihoično kislino v steni bakterij G⁺ (Diogenes in Hargreaves, 2017; Fouad in Levin, 2016). Vezava sestavin bakterij na receptor TLR po transkripcijskem dejavniku NF- κ B povzroči izražanje genov za mnoge provnetne citokine (IL-1 α , IL-1 β , TNF- α) in kemokine (IL-8), ki jih odontoblasti izločijo v okolico ter tako povzročijo vazodilatacijo in povečajo permeabilnost žilja v okolici, kar omogoči nastanek edema in pavimentacijo, levkodiapedezo in kemo-takso levkocitov (nevtrofilcev, makrofagov, kasneje tudi limfocitov T in plazmatk) v subodontoblastno plast pulpe (Fouad in Levin, 2016). Obenem pa vezava gradnikov bakterij na receptorje TLR odontoblastov in sprostitvev rastnih dejavnikov iz demineralizirane kariozne lezije (transformirajočega rastnega dejavnika β – TGF- β ; inzulinu podobnega rastnega dejavnika 1 in 2 – ILGF-1, -2), ki so tam ostali ujeti iz časa primarne dentinogeneze, stimulira odontoblaste k tvorbi peritubulnega dentina, kar skupaj s precipitacijo mineralov iz demineralizirane kariozne lezije povzroči sklerozacijo dentinskih tubulov in tako zmanjša prepustnost dentina za škodljive dejavnike, kar je sploh eden prvih obrambnih mehanizmov pulpo-dentinskega kompleksa proti kariesu (Fouad in Levin, 2016). V kasnejši fazi imunskega odziva pulpe na karies dendritične celice v pulpi, verjetno pa tudi odontoblasti, kot antigen predstavivene celice (APC) predstavijo predelane mikrobne antigene v žepih poglobitnega histokompatibilnostnega kompleksa II (MHC-II) CD4⁺ limfocitom T, ki s sproščanjem provnetnih

citokinov Th1 (IL-1, interferon γ – IFN- γ ,) in Th17 (IL-17, IL-22) aktivirajo makrofage in nevtrofilce, limfocite B pa aktivirajo za tvorbo specifičnih protiteles, kar je značilnost specifičnega humoralnega imunskega odziva. Ob okužbi z znotrajceličnimi mikroorganizmi ali virusi pa z aktivacijo citotoksičnih limfocitov T CD8⁺ pride tudi do celičnega specifičnega imunskega odziva (Abbas in sod., 2012; Fouad in Levin, 2016).

Nociceptorji imajo na svoji plazmalemni receptorje za obilico vnetnih mediatorjev (bradikinin, serotonin, PGE₂, IL-1, TNF- α), rastne dejavnike (NGF), sestavine liziranih celic (ATP, H⁺) (Julius in Basbaum, 2001) in tudi TLR-4, s katerimi direktno spoznavajo mikrobo (Diogenes in Hargreaves, 2017). Vezava vnetnih mediatorjev, rastnih dejavnikov, sestavin liziranih celic in delov bakterij na te receptorje znižuje prag vzdražnosti nociceptorja (Julius in Basbaum, 2001) ter prispeva k nastanku mehanske in termične alodinije, ki je ključni znak, po katerem s perkusijo in termičnimi testi diagnosticiramo vzročni zob endodontske bolečine (Mattscheck in sod., 2016). Vezava mediatorja na receptor ne znižuje praga nociceptorja neposredno, pač pa posredno po proteinu G, ki je sklopljen z receptorjem (metabotropna receptorja EP in B₂ za PGE₂ in bradikinin), ali fosfolipazi C (receptor TrkA za NGF), ki nato po sekundarnih prenašalcih (cikličnega adenozinmonofosfata – cAMP, inozitol-3-fosfata – IP₃, diacilglicerola – DAG) aktivirata tirozinske in serinske protein-kinaze (protein-kinaza A in C – PKA, PKC), te pa s fosforilacijo citosolne komponente kanalčka Na_v⁺ ali receptorja TRPV1 povečajo prepustnost kanalčka ali termoreceptorja za Na⁺ (Slika 2) (Julius in Basbaum, 2001).

Ob vnetju se na nociceptivnih primarnih nevronih tudi poveča izražanje na tetrodotoksin neodzivnih napetostno odvisnih kanalčkov Na_v⁺ 1.8 in 1.9, ki so na lokalni anestetik lidokain slabše občutljivi, kar je eden od možnih vzrokov za slabo delujočo lokalno anestezijo ob ireverzibilnem pulpitisu (Reader in sod., 2016).

Aktivacija primarnega nevrona bolečinske trigemino-talamo-kortikalne proge povzroči retrogradno sproščanje vazoaktivnih neuropeptidov

(substance P, CGRP – angl. Calcitonin Gene-Related Peptide, nevrokinina A in Y, vazoaktivnega intestinalnega peptida – VIP) iz perifernega nevrita, kar v pulpi povzroči dodatno vazodilatacijo, povečano prepustnost žil in še večji edem (Fouad in Levin, 2016). Tako nevrogeno vnetje ojača vnetni odziv (Diogenes in Hargreaves, 2017), poviša intersticijski tlak v pulpi, kar zaradi odsotnosti kolateralnega obtoka v pulpi povzroči okluzijo pulpinih venul in posledično ishemijo ter nekrozo pulpe (Kim, 1985; Martin, 2003). Nociceptivna vlakna C so manj občutljiva za ishemijo kot vlakna A δ , zato pogosto ostanejo v koreninskem delu pulpe vitalna kljub siceršnji nekrozi pulpe. To je možen vzrok za bolečino ob ekstirpaciji zobne pulpe pri zobeh, ki se sicer ne odzivajo na vitalitetne teste (Fristad in Berggreen, 2016).

Z nekrozo pulpe se vnetni odziv razširi v periapikalni parodontij, kjer je ob nociceptivnih vlaknih tudi precej več proprioceptivnih vlaken A β kot v pulpi, kar olajša predvsem spoznavo mehanske alodinije – testi perkusije v tej fazi vnetja običajno jasno kažejo vzročni zob endodontske bolečine (Mattscheck in sod., 2017). Za ta občutek mehanske alodinije je verjetno odgovorna z vnetjem povzročena fenotipska sprememba vlaken A β v vlaknom C podobna vlakna, ki so s substanco P zmožna senzitivirati sekundarni nevron trigemino-talamo-kortikalne proge (Neumann in sod., 1996).

Individualne razlike pri percepciji bolečine

Dva bolnika z enako diagnozo in predoperacijskim potekom bolezni imata kljub enakemu endodontskemu posegu pogosto različen pooperacijski potek. Kritičen zobozdravnik mora ob tem pomisliti na morebitne iatrogene vzroke za pooperacijsko bolečino in vnetje, pa vendar je med bolniki vedno opažen izrazito individualen odziv na sicer enak poseg (Rosenberg, 2014). Ker med obsegom poškodbe tkiva in jakostjo bolečine ni enostavne korelacije, bio-psiho-socialni model bolečine razlaga odvisnost občutenja bolečine ne le od bioloških dejavnikov (poškodbe tkiva, genetskih dejavnikov, nocicepcije), temveč tudi od psiholoških (anksioznosti, sposobnosti obvladovanja stresa) in socialno-kulturnih dejavnikov (narodnosti, družinskih

vplivov, družbenih vzorcev) (Fillingim 2005). Na individualno odvisen občutek bolečine tako vplivajo demografski dejavniki (spol, starost, rasa oz. narodnost), genetski in psihosocialni dejavniki.

Ženske značilno pogosteje obolevajo za boleznimi, ki se kažejo s kroničnimi bolečinami (glavoboli: migrena, mišično-skeletne bolečine: osteoartritis, fibromialgija, bolečine temporomandibularnega sklepa) ter pooperacijskimi bolečinami (Fillingim in sod., 2009). Imajo nižji prag vzdražnosti za različne dražljaje, učinkovitejšo časovno sumacijo mehanskih in toplotnih dražljajev ter posledično učinkovitejšo senzitivacijo bolečinskih nevronov (Fillingim, 2005). Vzroki za različno percepcijo bolečine pri ženskah in moških niso povsem jasni, verjetno pa so hormonsko odvisni, saj ženski spolni hormoni vplivajo tako na imunski odziv kot tudi na delovanje endogenega opioidnega ter descendnega analgetičnega sistema, ki pomembno vplivata na nocicepcijo (Fillingim in sod., 2009). Večja občutljivost za bolečino pa je evolucijsko razumljiva, saj mora biti samica zaradi poroda, varovanja in vzgoje potomcev dojemljivejša za dražljaje iz okolja, da jih lahko zaščiti (Vuilleumier in sod., 2012).

S starostjo se prag vzdražnosti za dražljaje zviša in opazno zmanjša toleranca za maksimalno bolečino, ki jo je še mogoče prenašati. Vzrok za slabše prenašanje bolečine pri starejših bi naj bila boljša časovna sumacija za toplotne dražljaje in pešanje endogenih inhibitornih mehanizmov bolečine v starosti (Fillingim in sod., 2009).

Rasa in narodnost značilno vplivata na občutenje bolečine (Fillingim, 2005). Afroameričani in Latinoameričani imajo nižji prag vzdraženja ter nižjo toleranco za vročino in mraz kot belci (Campbell in sod., 2005).

Pomen genetike za občutenje bolečine bo z novjšimi raziskavami človeškega genoma v prihodnosti povzročil razmah farmakogenomike in personaliziranega zdravljenja bolečine (Rosenberg, 2014). Že zdaj pa je jasno, da so genetsko odvisne razlike v aktivnosti encimov za presnovo opioidnih analgetikov ter različni aleli za μ -opioidni receptor vzrok za različno dojemljivost za analgetično zdravljenje z opioidi med bolniki (Vuilleumier in sod., 2012).

Mnogi psihosocialni dejavniki pomembno vplivajo na občutenje bolečine: značaj, čustva, pretekle izkušnje bolnika in družbene norme so le nekateri med njimi (Fillingim 2005). Znano je, da anksioznost, depresija ali jeza znižajo prag vzdražnosti, povečajo pooperacijsko bolečino in upočasnijo celjenje (Carr in Goudas, 1999). Pesimizem poveča pooperacijsko bolečino (Fillingim 2005). S preventivno vedenjsko-kognitivno terapijo je možno uspešno zmanjšati predoperacijsko anksioznost in pooperacijsko bolečino ter potrebo po analgetikih (Carr in Goudas, 1999).

Napovedni dejavniki za pooperacijsko endodontsko bolečino

Endodontsko zdravljenje je danes zaradi boljše vizualizacije koreninskega sistema z operacijskim mikroskopom in računalniško tomografijo stožčastega snopa, uporabe fleksibilnih nikelj-titanovih kanalskih instrumentov, ultrazvoka ter sodobnih biokeramičnih polnilnih materialov mnogo natančnejše in predvidljivejše kot v preteklosti. Pa vendar je pogostnost resnih zapletov po zdravljenju, ki zahtevajo ponoven obisk v ambulanti in aktivno zdravljenje (angl. flare-up), podobna kot v času klasične endodontije. V prospektivni študiji Georgopoulouja in sod. (1988) je 7 % bolnikov potrebovalo aktivno zdravljenje po endodontskem posegu, v novejši prospektivni študiji Ariasa in sod. (2013) 10 %, Tsesis in sod. (2008) so v metaanalizi odkrili 8 % takih bolnikov. Ker je oskrba takega bolnika stresna za zobozdravnika, saj nenačrtovan obisk zmoti redno delo v ambulanti, so v mnogih epidemioloških študijah želeli odkriti napovedne dejavnike za pooperacijsko bolečino, saj bi z njihovim poznavanjem lahko prilagodili zdravljenje ali s preventivnimi ukrepi zmanjšali pogostnost pooperacijske bolečine (Rosenberg, 2014).

Večja verjetnost za pooperacijsko bolečino obstaja pri zdravljenju molarjev brez periapikalne radiolucence pri ženski bolnici, še posebej, če je bila bolečina prisotna že pred zdravljenjem in je zob perkutorno občutljiv (Arias in sod., 2013). Torabinejad in sod. (1988) so ob omenjenih prediktorjih za pooperacijsko bolečino (ženska, večkoreninski zob, predoperacijska bolečina, odsotnost periapikalne

radiolucence) kot statistično značilne napovedne dejavnike dokazali še starost nad 40 let, prisotnost otekline, predhodno endodontsko zdravljenje ter alergijo na cvetni prah, pršice in alergene v hrani. Nasprotno pa prisotnost fistule skoraj zmeraj prepreči nastanek pooperacijskih bolečin (Rosenberg 2014), kar kaže na učinkovitost drenaže vnetnega eksudata za umiritev simptomatike ob vnetju in kar s pridom uporabljamo tudi ob inciziji periapikalnega abscesa (Ubi pus, ibi evacua).

Farmakološko zdravljenje endodontske bolečine

Endodontsko bolečino lahko farmakološko lajšamo z mnogimi protibolečinskimi in protivnetnimi zdravili, ki jih glede na mesto delovanja ločimo na predvsem centralno delujoče analgetike (paracetamol, opioidni analgetiki), periferno delujoče analgetike s protivnetnim učinkom (nesteroidna protivnetna zdravila) ter protivnetna zdravila (glukokortikoidi) (Reader in sod., 2016). Za farmakološko preprečevanje anksioznosti, ki je lahko prisotna pred načrtovanim endodontskim posegom in tudi vpliva na pojav endodontske bolečine, pa uporabljamo benzodiazepine (Rosenberg, 2014). Lokalni anestetiki so pri endodontskem zdravljenju vitalnih zob nepogrešljivi (Reader in sod., 2016), saj z vezavo na kanalčke Na_v^+ preprečijo depolarizacijo bolečinskega nevrona in tako omogočajo brezbolečinsko delo (Slika 2) (Rang in sod., 2016).

Paracetamol

Paracetamol (angl. acetaminophen) je ena najpogosteje predpisanih zdravilnih učinkovin za zdravljenje bolečine, čeprav farmakološki mehanizmi protibolečinskega delovanja niso dokončno pojasnjeni. Deloma obsegajo zavoro inducibilne ciklooksigenaze-2 (COX-2) v perifernih tkivih, kar prepreči nastanek proznetnih prostaglandinov, ter konstitutivne COX-1 v osrednjem živčevju, kar je temelj njegovega antipiretičnega učinka (Aminoshariae in Khan, 2015). K zdravljenju bolečine pomembno prispevajo aktivni presnovki paracetamola, saj N-arahidonoilfenolamin (AM 404), ki v osrednjem živčevju nastane pri konjugaciji metabolita paraaminofenola z arahidonsko kislino (Höggestätt in

sod., 2005), prepreči privzem endokanabinoida anandamida v nevrone in astrocite, posledice pa so vezava anandamida na kanabionoidni receptor CB₁ in hiperpolarizacija ter zmanjšano širjenje akcijskega potenciala po bolečinskem nevronu (Slika 2) (Rang in sod., 2016). S preprečitvijo privzema anandamida na gabaergičnih internevrnih zadnjega roga hrbtnjače AM404 zmanjša njihov inhibitorni vpliv na serotoninergične descendente analgetične poti, ki lahko tako učinkoviteje zmanjšajo prenos bolečine na ravni sekundarnega bolečinskega nevrona (Klinger-Gratz in sod., 2018).

Paracetamol se po zaužitju hitro in skoraj v celoti absorbira ter najvišjo plazemsko koncentracijo doseže v 30–60 minutah, ko ima tudi največji protibolečinski učinek (Aminoshariae in Khan, 2015). Pri odraslih se paracetamol v jetrih veže z glukuronsko kislino in sulfati v neaktivne presnovke, ki se izločijo z urinom, 5–15 % pa se ga presnovi po citokrom P450 mešanem oksidaznem sistemu v N-acetil-p-benzokinonimin (NAPKI). Pri velikih odmerkih zaloge glutaciona, ki veže NAPKI v netoksične konjugate, ne zadoščajo, zato se nekonjugirani NAPKI veže na celične beljakovine hepatocitov in povzroči akutno odpoved jeter, kar je ključni neželeni učinek paracetamola. Uporaba paracetamola lahko povzroči astmo pri otrocih in odraslih (Rang in sod., 2016).

Nesteroidna protivnetna zdravila

Neselektivna in selektivna nesteroidna protivnetna zdravila (angl. Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs – NSAID) pogosto uporabljamo za zdravljenje endodontske bolečine. Protibolečinsko delovanje NSAID je posledica zmanjšane nastajanja prostanooidov (PG in tromboksana – TXA₂) iz arahidonata z zavoro COX-1 in/ali COX-2, kar zmanjšuje občutljivost nociceptivnih živčnih končičev za vnetne mediatorje, kot sta bradikinin in serotonin, in bolečinske dražljaje (Slika 2). Zavora sinteze vazodilatatornih PGE₂ in prostaciklina PGI₂ z inhibicijo COX-2 pa pomembno prispeva tudi k zmanjšanju vnetja in imunskega odziva (Vane in Botting, 1998; Rainsford, 2007; Conaghan, 2012; Rang in sod., 2016).

NSAID se po zaužitju hitro in skoraj v celoti absorbirajo ter protibolečinsko učinkovite koncentracije v serumu dosežejo v od eni do štirih urah, odvisno od vrste pripravka in prisotnosti hrane. Večinoma se presnavljajo s pomočjo mikrosomskih encimov v jetrih in izločijo v urin v obliki oksidacijskih presnovkov in njihovih glukuronskih konjugatov.

Inhibitorni vpliv na COX-1 je razlog mnogih neželenih učinkov NSAID. Zavora sinteze gastroprotektivnih PGE₂ in PGI₂, ki zavirata izločanje želodčne kisline, spodbujata izločanje želodčnega mukusa in bikarbonata ter povzročata vazodilatacijo mukoznih žil, povzroči poškodbe gastrointestinalne sluznice s slabostjo, bruhanjem in dispepsijo, kar so najpogostejši neželeni učinki NSAID. Zaviranje sinteze PGE₂ in PGI₂ v ledvicah prepreči njun vazodilatatorni učinek in zmanjša glomerulno filtracijo, kar lahko vodi v hipertenzijo in odpoved ledvic. Selektivni NSAID (inhibitorji COX-2 – koksibi) imajo manj neželenih učinkov na prebavila kot neselektivni NSAID, saj ne inhibirajo konstitutivne COX-1 (Rang in sod., 2016). Tako pri neselektivnih NSAID kot pri koksibih pa se lahko pojavi povečano tveganje tromboemboličnih dogodkov (Trelle in sod., 2011).

Opioidni analgetiki

Opioidni analgetiki so zdravila izbora za zdravljenje in preprečevanje srednje močne do močne bolečine. Glavni farmakološki učinki opioidov so posledica aktivacije opioidnih receptorjev tipa mi (μ), delta (δ) in kapa (κ), ki po proteinu G inhibirajo kanalčke Ca²⁺ ter s tem preprečijo eksocitozo nevrotransmitorjev glutamata in substance P iz bolečinskega nevrona v sinaptično špranjo ter prenos akcijskega potenciala med bolečinskimi neuroni. Opioidi s povečevanjem prepustnosti kanalčkov K⁺ in zmanjšanjem prepustnosti kanalčkov Na^{v+} povzročijo tudi hiperpolarizacijo in s tem zavirajo širjenje akcijskega potenciala po nociceptivnem nevronu (Slika 2) (Stein, 2016). Ob vnetju se v pulpi poveča izražanje receptorjev μ (Lesniak in Lipkowski, 2011), vezava opioidov na te receptorje povzroči hiperpolarizacijo, kar ob hkratni inhibiciji termoreceptorjev TRPV1 (Endres-Becker in sod., 2007) in mehanoreceptorjev ASIC2 (Cai in

sod., 2014) prepreči nastanek akcijskega potenciala na primarnem bolečinskem nevronu. Opioidi z vezavo na receptorje μ aktivirajo tudi descendente analgetične poti ter inhibitorne gabaergične internevrone v zadnjem rogu hrbtenjače, kar prepreči prenos bolečinskega signala na ravni sekundarnega bolečinskega nevrona (Stein, 2016).

Farmakokinetične lastnosti opioidov so odvisne od vrste pripravka in načina vnosa zdravila. Po peroralnem vnosu se skoraj popolnoma absorbirajo, protibolečinsko učinkovite koncentracije v serumu dosežejo po 20–60 minutah in najvišjo koncentracijo 1–4 ure po vnosu. Večina opioidov je podvržena metabolizmu prvega prehoda in so zato značilno manj učinkoviti kot po parenteralni aplikaciji. Razpolovni čas v plazmi je od 3 do 6 ur, jetrni metabolizem pa je glavni način njihove inaktivacije, ki večinoma poteka s konjugacijo z glukuronidom. Pri tem lahko nastanejo aktivni metaboliti s pomembnim protibolečinskim delovanjem (npr. morfin-6-glukuronid). Glukoronidi se izločajo predvsem s sečem, delno pa tudi z žolčem, kjer so podvrženi enterohepatičnemu kroženju (Rang in sod., 2016).

Aktivacija opioidnih receptorjev tipa μ ne povzroča le protibolečinskih, pač pa tudi pomembne neželene učinke opioidnih analgetikov. Slabost in bruhanje sta posledici delovanja opioidov v kemoreceptorski coni lateralne retikularne formacije ob četrtem ventriklu (area postrema) ali v centru za bruhanje v podaljšani hrbtenjači, zavora dihanja pa je posledica zmanjšane občutljivosti centra za dihanje v možganskem deblu (Volkow in sod., 2018). Pojavi se lahko tudi eforija, medtem ko aktivacija opioidnega receptorja tipa κ povzroča disforijo in halucinacije. Opioidi v črevesju upočasnjujejo peristaltiko in povzročajo zaprtje, kar je tudi najpogostejši neželeni učinek, na katerega se ne razvije toleranca. Opioidi zavirajo kašelj s še ne pojasnjenim receptorskim mehanizmom (Rang in sod., 2016). Opioidni analgetiki vplivajo na psihofizične sposobnosti (amnezija, okrnjena koordinacija in pozornost) bolnika, zato velja med njihovo uporabo prepoved aktivne udeležbe v prometu in upravljanja strojev.

Glukokortikoidi

Glukokortikoidi (GK) se v endodontiji zaradi vnetnega porekla endodontske bolečine lahko uporabljajo lokalno kot kanalski medikamenti, pogosto v kombinaciji z antibiotiki, in tudi sistemsko (Reader in sod., 2016). Sintetični GK posnemajo delovanje endogenega GK kortizola, ki se ob aktivaciji hipotalamo-hipofizno-adrenalne poti sprošča iz skorje nadledvične žleze, a imajo večje protivnetne učinke, daljše razpolovne čase in manjše mineralokortikoidne učinke kot kortizol (Marshall, 2002). Steroidna struktura jim omogoča prehajanje skozi celično membrano in vezavo na citosolni receptor, kompleks receptor-GK pa nato potuje v jedro, kjer se veže na DNA in kot transkripcijski dejavnik vpliva na izražanje mnogih genov v vnetnih celicah. GK zmanjšajo sproščanje proinflammatoryh citokinov in kemotaksinov, upočasnijo diferenciacijo in proliferacijo granulocitov in monocitov, povečajo sintezo lipokortina-1 (endogeni inhibitor fosfolipaze A_2 , ob COX ključnega encima sinteze prostaglandinov in levkotrienov) in angiotenzin-konvertaze (razgrajuje bradikinin), zmanjšajo izražanje genov za inducibilno NOS in COX-2. GK tako delujejo na mnogih stopnjah vnetja in imajo širši protivnetni učinek kot NSAID, ki le inhibirajo COX ter preprečijo nastanek prostanooidov, vendar je učinek delovanja GK zaradi transkripcijskih mehanizmov viden kasneje kot pri NSAID, običajno šele po nekaj urah ali dneh (Marshall, 2002).

GK se po oralni aplikaciji hitro absorbirajo v kri, kjer so večinoma vezani na albumine in globulin transkortin, v jetrih (pa tudi ekstrahepatično) se presnavljajo s pomočjo mikrosomskih encimov ter izločijo v urin v obliki oksidacijskih presnovkov in njihovih glukuronskih konjugatov (Schimmer in Funder, 2018).

Kratkotrajni, četudi visoki odmerki GK imajo zanamrljive neželene učinke, pri dolgotrajnem zdravljenju (več kot dva tedna) z visokimi odmerki GK pa lahko pride do adrenokortikalne insuficence ter hipertenzije, hiperglikemije, osteoporoze, povečane občutljivosti za okužbe ter akutnih psihoz (Marshall, 2002).

Benzodiazepini

Anksioznost pred operacijskim posegom preprečujemo z uporabo kratkodelujočih benzodiazepinov, kot so lorazepam, oksazepam ali midazolam (Rosenberg, 2014). S selektivno vezavo na gaba-ergične receptorje tipa A ($GABA_A$) v hrbtenjači, možganskem deblu, limbicnem sistemu in možganski skorji spodbujajo odpiranje kanalčkov Cl^- in hiperpolarizacijo, s čimer preprečijo vzdražnost nevronov (Slika 2) (Rang in sod., 2016). Zaradi zaviranja različnih možganskih predelov delujejo tudi uspavalno, sproščajo mišice in morda povzročajo amnezijo ter tako pospešujejo sproščanje napetosti, povezane s tesnobo.

Benzodiazepini se po zaužitju skoraj v celoti absorbirajo in anksiolitično učinkovite koncentracije v serumu dosežejo v eni uri. V jetrih se obsežno presnavljajo in se v obliki farmakološko neaktivnih glukuronidov izločajo z urinom. Vplivajo na psihofizične sposobnosti bolnika (amnezija, okrnjena koordinacija in pozornost), zato med njihovo uporabo velja prepoved aktivne udeležbe v prometu in upravljanja strojev. Sočasna uporaba benzodiazepinov in alkoholnih pijač lahko povzroči povečano depresorno delovanje na osrednje živčevje (Rosenberg, 2014; Rang in sod., 2016).

Strategija preprečevanja endodontske bolečine

Preventivna protibolečinska strategija je večplasten načrt preprečevanja in/ali zmanjševanja jakosti bolečine, ki se ga poslužujemo med endodontskim posegom ali po njem. Izvajamo jo s pred-, med- in pooperacijskimi postopki (Rosenberg, 2014).

Predoperacijski postopki za zmanjšanje endodontske bolečine so postopki za zmanjšanje anksioznosti ter preventivna analgezija (Rosenberg, 2014).

Strah in tesnoba (anksioznost) pred operacijskim posegom sta prisotna pri vsakem bolniku. Anksioznost dokazano znižuje prag vzdražnosti (Rosenberg, 2014). Čustvovanje z aktivacijo limbicnega korteksa, ki dobiva impulze tudi iz ascendentnih bolečinskih poti (Baehr in Frotscher, 2012), z aktivacijo paraventrikularnega hipotalamičnega jedra aktivira hipotalamo-hipofizno-adrenalno

hormonsko pot s sproščanjem stresnih hormonov (kortizola) (Marshall, 2002), kar ob večji poškodbi tkiva, tudi operacijski, v telesu povzroči stanje, podobno posttravmatski stresni motnji (Carr in Goudas, 1999). Pri zelo anksioznih bolnikih je zato smiselna premedikacija s kratkodelujočim benzo diazepamom (midazolam tbl. 7,5 mg) večer pred posegom in/ali eno uro pred posegom (Rosenberg, 2014). Seveda pa ob premedikaciji z benzodiazepini, ki spadajo med trigonike, bolnik ob prihodu in odhodu iz ambulante potrebuje spremstvo, saj ne sme sam voziti avtomobila. Podobno zmanjšanje predoperacijske tesnobe ter manjšo pooperacijsko bolečino in celo hitrejše celjenje pa dosežemo tudi s kognitivno-vedenjsko terapijo (Carr in Goudas, 1999), ko poskušamo s pogovorom in učenjem bolnika pripraviti, da se uspešneje spopada s pričakovano bolečino ter strahom pred nepoznanim posegom. Z objektivnimi in pozitivnimi informacijami o predvidenem endodontskem posegu je možno značilno znižati strah pred endodontskim posegom (Van Wijk in Hoogstraten, 2006). Bolniku je treba namen in potek posega, pričakovani uspeh in možne zaplete, predvsem pa način zmanjševanja bolečine med posegom z lokalno anestezijo ter po posegu s protibolečinskimi zdravili, razložiti primerno njegovi ravni razumevanja. Pomembno je, da bolniku po posegu omogočimo stik z zdravnikom v primeru bolečin ali nenavadnega pooperacijskega poteka (Rosenberg, 2014), kar je najlažje po telefonu. Pri vedenjsko-kognitivni pripravi bolnika je ključen poglobljen, empatičen pogovor z bolnikom (Rosenberg, 2014), pomagajo pa lahko tudi objektivne informacije na spletu (Sekcija za zobne bolezni in endodontijo SZD, 2018) ali poljudno strokovno-izobraževalno tiskano gradivo v obliki stripa (Horjak in Jurič, 2014; 2014 a; 2015; 2016). To lahko na bolnika deluje tudi kot zdravilo (Ihan, 2018).

Namen preventivne analgezije je preprečiti senzitivizacijo in hiperalgezijo zaradi operacijske poškodbe tkiva, še preden lokalna anestezija izzveni. V ta namen bolniku 30 minut pred posegom ali po posegu, ko lokalna anestezija še ni izzvenela, apliciramo peroralno 400 mg ibuprofena oz. 1000 mg paracetamola, kadar so NSAID kontraindicirani (Reader in sod., 2016).

Preglednica 2: Fleksibilna analgetična shema

	NSAID indicirani	NSAID kontraindicirani *
blaga bolečina	ibuprofen 400 mg	paracetamol 1000 mg
če po 1 dnevu ni bolje / ali		
srednja bolečina	ibuprofen 400 mg + paracetamol 1000 mg	paracetamol 1000 mg + tramadol 50 mg
če po 1 dnevu ni bolje / ali		
huda bolečina	ibuprofen 400 mg + paracetamol 1000 mg + tramadol 100 mg	paracetamol 1000 mg + tramadol 100 mg

aplikacija per os na 6–8 ur

* znana alergija na NSAID; gastroduodenalni ulkus; akutna krvavitev ali nagnjenost h krvavitvam; huda okvara jeter, ledic ali srca; nosečnost; starost < 12 let.

Prirejeno po Reader in sod., 2016.

Medoperacijski postopki za zmanjšanje endodontske bolečine so ustrezno izvedena lokalna anestezija in natančno ter strokovno opravljen endodontski poseg (Rosenberg, 2014). Ker je lokalna anestezija pogosto prvi korak endodontskega posega, je poznavanje načinov za njeno uspešno izvedbo enako pomembno kot sam endodontski poseg, vendar presega namen tega članka, saj je o lokalni anesteziji objavljena odlična, klinično uporabna literatura (Reader in sod., 2017).

Pooperacijski postopki za zmanjšanje endodontske bolečine so farmakološko zdravljenje endodontske bolečine ter upoštevanje navodil zobozdravnika po operacijskem endodontskem posegu (Rosenberg, 2014; Reader in sod., 2016).

Pri farmakološkem zdravljenju endodontske bolečine se zaradi kratkotrajnosti endodontske bolečine in njenega vnetnega porekla uporabljajo predvsem zdravila, ki imajo analgetičen in/ali protivneten učinek: paracetamol, NSAID, redkeje pa opioidni analgetiki. Glukokortikoidi se zaradi kratkotrajnosti endodontske bolečine, počasnega začetka delovanja in neželenih učinkov uporabljajo le izjemoma (Reader in sod., 2016). S fleksibilno analgetično shemo (Preglednica 2) dosežemo učinkovito lajšanje pooperacijske bolečine in zmanjšamo pogostnost neželenih učinkov zaradi uporabe analgetikov. Zaradi postopnega uvajanja dodatnih zdravil lahko analgetično zdravljenje

individualiziramo glede na potrebe posameznega bolnika (Reader in sod., 2016). Oxfordska zveza za učinkovitost analgetikov (Oxford League Table of Analgesic Efficacy) primerja učinkovitost različnih analgetikov za zdravljenje akutne bolečine na podlagi primerjav kliničnih študij ter jih predstavi kot število bolnikov, ki morajo dobiti neki analgetik (angl. NNT – Numbers Needed to Treat), da bo pri enem od njih prišlo do 50-odstotnega zmanjšanja bolečine v 4–6 urah po aplikaciji zdravila. Manjši ko je NNT, učinkoviteje analgetik omili bolečino. Ibuprofen ima NNT = 1,7, paracetamol NNT = 3,5, tramadol NNT = 2,9 (Bandolier, 2018). Novejši selektivni inhibitorji COX-2 (koksibi) so učinkovitejši kot ibuprofen (etorikoksib NNT = 1,6), vendar so iz farmakoekonomskih razlogov manj primerni kot ibuprofen. Zaradi kratkotrajnosti zdravljenja endodontske bolečine in s tem majhne verjetnosti za razvoj gastrointestinalnih neželenih učinkov ob uporabi neselektivnih inhibitorjev COX uporaba selektivnih inhibitorjev COX-2 pri zdravljenju endodontske bolečine ni smiselna (Reader in sod., 2016). Med opiatu je oksikodon (NNT = 2,6) učinkovitejši kot tramadol, vendar ima tudi več neželenih učinkov, ki so tudi resnejši, kot tramadol (Clark in Richeimer, 2012; Dionne in Clark, 2012). Sočasna aplikacija ibuprofena in paracetamola ima zaradi sinergističnega učinka večji analgetični učinek, kot je zgolj seštevek analgetičnega učinka ibuprofena

in paracetamola (Reader in sod., 2016). Sočasna aplikacija paracetamola in tramadola je učinkovitejša kot monoterapija s paracetamolom ali tramadolom (NNT = 2,6) (Bandolier, 2018).

Zdravila, ki jih uporabljamo v fleksibilni analgetični shemi, delujejo analgetično in protivnetno z različnimi perifernimi in centralnimi mehanizmi, zato je neželenih učinkov malo. Ker pooperacijska bolečina le redko traja več kot nekaj dni in so stranski učinki zdravil fleksibilne analgetične sheme redki, je smiselna uporaba teh zdravil redno na 6 ali 8 ur (od 3- do 4-krat na dan) prvih nekaj dni po posegu in ne le po potrebi v primeru bolečine (Rosenberg, 2014), še posebej, kadar so pri bolniku prisotni napovedni dejavniki za pooperacijsko bolečino (predoperacijska spontana bolečina, perkutorna občutljivost) (Reader in sod., 2016). Analgezija nastopi hitro – v prvi uri po peroralni aplikaciji paracetamola (Aminoshariae in Khan, 2015) ali ibuprofena (Taggar in sod., 2017). Opioidi vplivajo na psihofizične sposobnosti bolnika (amnezija, okrnjena koordinacija in pozornost), zato med njihovo uporabo velja prepoved aktivne udeležbe v prometu in upravljanja strojev.

Farmakološko zdravljenje endodonske bolečine z uporabo fleksibilne analgetične sheme prikazuje Preglednica 2.

Zaključek

Endodonska bolečina je kljub napredku, ki ga je v sodobno endodontijo prinesla uporaba operacijskega mikroskopa, fleksibilnih nikelj-titanovih kanalskih instrumentov, ultrazvoka in biokeramičnih materialov, še zmeraj pogost sopotnik endodonskega zdravljenja, ki pa običajno traja le nekaj dni po posegu. Za njeno razumevanje, preprečevanje in zdravljenje je potrebno znanje nevroatomije trigeminalnega sistema, nefrofiziologije, patofiziologije in farmakologije. Z uporabo strategije za preprečevanje endodonske bolečine je le v redkih primerih potreben nenačrtovan obisk bolnika v ambulanti, ki je stresen tako za bolnika kot za zobozdravnika. Farmakološko zdravljenje je pogost in pomemben ukrep za zmanjšanje endodonske bolečine, ne more pa povsem nadomestiti

drugih pred- in medoperacijskih postopkov strategije za preprečevanje endodonske bolečine. Lahko pa farmakološko analgetično in protivnetno zdravljenje ob natančno izvedenih diagnostičnih ter endodonskih posegih zmanjša pojavnost in jakost endodonske pooperacijske bolečine. S tem ne le olajša in pospeši endodonsko zdravljenje, pač pa tudi izboljša zaupanje bolnika v zobozdravnikovo delo, ki je za uspeh endodonskega zdravljenja vsaj tako pomembno kot natančno izveden endodonski poseg.

Zahvala

Avtorja se zahvaljujeva Cirilu Horjaku dr. Horowitzu, akad. slik. za pomoč pri izdelavi slik.

Reference

- Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. Cellular and molecular immunology. 7th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2012.
- Accetto B. Osnove internistične propedeutike. 1st ed. Ljubljana: Medicinska fakulteta UL; 1987.
- Aminoshariae A, Khan A. Acetaminophen old drug, new issues. *J Endod* 2015; 41: 588–93.
- Arias A, de la Macorra C, Hidalgo JJ, Azabal M. Predictive models of pain following root canal treatment: a prospective clinical study. *Int Endod J* 2013; 46: 784–93.
- Baehr M, Frotscher M. Duus' topical diagnosis in neurology: anatomy, physiology, signs, symptoms. 5th ed. Stuttgart: Thieme; 2012.
- Bandolier, Oxford University. Available from: <http://www.bandolier.org.uk/booth/painpag/Acutrev/Analgesics/lftab.html>, accessed 2018, Mar 14.
- Cai Q, Qiu CY, Qiu F, Liu TT, Qu ZW, Liu YM et al. Morphine inhibits acid-sensing ion channel currents in rat dorsal root ganglion neurons. *Brain Res* 2014; 1554: 12–20.
- Campbell CM, Edwards RR, Fillingim RB. Ethnic differences in responses to multiple experimental pain stimuli. *Pain* 2005; 113: 20–6.
- Carr DB, Goudas LC. Acute pain. *Lancet* 1999; 353: 2051–8.
- Conaghan PG. A turbulent decade for NSAIDs: update on current concepts of classification, epidemiology, comparative efficacy, and toxicity. *Rheumatol Int* 2012; 32: 1491–502.
- Cordero-Erausquin M, Inquimbert P, Schlichter R, Hugel S. Neuronal networks and nociceptive processing

- in the dorsal horn of the spinal cord. *Neuroscience* 2016; 338: 230–47.
- Clark GT, Richeimer SH. Opioids for chronic orofacial pain with a focus on nonmalignant chronic pain. In: Clark GT, Dionne RA, eds. *Orofacial pain*. 1st ed. Ames: Wiley Blackwell, 2012: 66–83.
- Diogenes A, Hargreaves KM. Endodontic infections and pain. In: Fouad AF, ed. *Endodontic microbiology*. 2nd ed. Hoboken: Wiley; 2017: 251–67.
- Dionne RA, Clark GT. Nonopioid analgesics, salicylates, NSAIDs, and corticosteroids for chronic pain. In: Clark GT, Dionne RA, eds. *Orofacial pain*. 1st ed. Ames: Wiley Blackwell, 2012: 47–65.
- Endres-Becker J, Heppenstall PA, Mousa SA, Labuz D, Oksche A, Schäfer M et al. Mu-opioid receptor activation modulates transient receptor potential vanilloid 1 (TRPV1) currents in sensory neurons in a model of inflammatory pain. *Mol Pharmacol* 2007; 71: 12–8.
- Fillingim RB. Individual differences in pain responses. *Curr Rheumatol Rep* 2005; 7: 342–734.
- Fillingim RB, King CD, Ribeiro-Dasilva MC, Rahim-Williams B, Riley JL. Sex, gender, and pain: a review of recent clinical and experimental findings. *J Pain* 2009; 10: 447–85.
- Fouad A, Levin LG. Pulpal reactions to caries and dental procedures. In: Hargreaves KM, Bergman LH, eds. *Cohen's pathways of the pulp*. 11th ed. St. Louis: Elsevier; 2016: 573–98.
- Fristad I, Berggreen E. Structure and function of dentin-pulp complex. In: Hargreaves KM, Bergman LH, eds. *Cohen's pathways of the pulp*. 11th ed. St. Louis: Elsevier; 2016: 532–72.
- Gašperšič D, Jan J. *Histologija zobnega organa*. 3rd ed. Ljubljana: Medicinska fakulteta UL; 2003.
- Georgopoulou M, Anastassiadis P, Sykaras S. Pain after chemomechanical preparation. *Int Endod J* 1986; 19: 309–14.
- Hargreaves KM, Keiser K, Byrne BE. Analgesics in endodontics. In: Cohen S, Hargreaves KM, eds. *Pathways of the pulp*. 9th ed. St. Louis: Mosby Elsevier; 2006: 668–90.
- Högestätt ED, Jönsson BA, Ermund A, Andersson DA, Björk H, Alexander JP et al. Conversion of acetaminophen to the bioactive N-acylphenolamine AM404 via fatty acid amide hydrolase-dependent arachidonic acid conjugation in the nervous system. *J Biol Chem* 2005; 280: 31405–12.
- Horjak C, Jurič R. *Endodontcomix*, comics book about endodontic treatment. 1st English ed. Ljubljana: samozaložba; 2014.
- Horjak C, Jurič R. *Endodontostrip*. 1st Slovene ed. Ljubljana: samozaložba; 2014a.
- Horjak C, Jurič R. *Endodontcomix*. 1st Dutch ed. Ljubljana: samozaložba; 2015.
- Horjak C, Jurič R. *Endodontostrip*. 2nd Slovene ed. Ljubljana: samozaložba; 2016.
- Ihan A. Available from: <http://www.endodontostrip.si/blurb.html>, accessed 2018 Mar 14.
- Julius D, Basbaum AI. Molecular mechanisms of nociception. *Nature* 2001; 413: 203–10.
- Kim S. Regulation of pulpal blood flow. *J Dent Res* 1985; 64: 590–6.
- Klinger-Gratz PP, Ralvenius WT, Neumann E, Kato A, Nyilas R, Lele Z et al. Acetaminophen relieves inflammatory pain through CB1 cannabinoid receptors in the rostral ventromedial medulla. *J Neurosci* 2018; 38: 322–34.
- Lesniak A, Lipkowski AW. Opioid peptides in peripheral pain control. *Acta Neurobiol Exp* 2011; 71: 129–38.
- Lipton JA, Ship JA, Larach-Robinson D. Estimated prevalence and distribution of reported orofacial pain in the United States. *J Am Dent Assoc* 1993; 124: 115–21.
- Loeser JD, Treede RD. The Kyoto protocol of IASP basic pain terminology. *Pain* 2008; 137: 473–7.
- Marshall JG. Consideration of steroids for endodontic pain. *Endod Topics* 2002; 3: 41–51.
- Martin E. Carious pulpitis: microbiological and histopathological considerations. *Aust Endod J* 2003; 29: 134–7.
- Mattscheck D, Law AS, Nixdorf DR. Diagnosis of nonodontogenic toothache. In: Hargreaves KM, Bergman LH, eds. *Cohen's pathways of the pulp*. 11th ed. St. Louis: Elsevier; 2016: 684–705.
- Neumann S, Doubell TP, Leslie T, Woolf CJ. Inflammatory pain hypersensitivity mediated by phenotypic switch in myelinated primary sensory neurons. *Nature* 1996; 384: 360–4.
- Nixdorf RD, Moana-Filho EJ, Law AS, McGuire LA, Hodges JS, John MT. Frequency of persistent tooth pain after root canal therapy: a systematic review and meta-analysis. *J Endod* 2010; 36: 224–30.
- Polycarpou N, Ng YL, Moles DR, Gulabivala K. Prevalence of persistent pain after endodontic treatment and factors affecting its occurrence in cases with complete radiographic healing. *Int Endod J* 2005; 38: 169–78.
- Rainsford KD. Anti-inflammatory drugs in the 21st century. *Subcell Biochem* 2007; 42: 3–27.

- Rang HP, Ritter JM, Flower RJ, Henderson G. Rang and Dale's Pharmacology. 8th ed. London: Elsevier Churchill Livingstone; 2016.
- Reader A, Nusstein J, Khan A. Pain control. In: Hargreaves KM, Bergman LH eds. Cohen's pathways of the pulp. 11th ed. St. Louis: Elsevier; 2016: 90–129.
- Reader A, Nusstein J, Drum M. Successful local anesthesia for restorative dentistry and endodontics. 2nd ed. London: Quintessence; 2017.
- Rosenberg PA. Endodontic pain: diagnosis, causes, prevention and treatment. 1st ed. Berlin: Springer; 2014.
- Sekcija za zobne bolezni in endodontijo SZD. Available from: <http://www.ohranisvojezobe.si>, accessed 2018 Mar 14.
- Schimmer BP, Funder JW. Adrenocorticotrophic hormone; adrenal steroids, and the adrenal cortex. In: Brunton LL, Hilal-Dandan R, Knollmann BC eds. Goodman&Gilman's The Pharmacological basis of therapeutics. 13th ed. New York: McGraw-Hill. 2018: <http://cmk-proxy.mf.uni-lj.si:2775/content.aspx?bookid=2189§ionid=172482605>, accessed 2018 Mar 14.
- Schuenke M, Schulte E, Schumacher U. Thieme atlas of anatomy: head and neuroanatomy. 1st ed. Stuttgart: Thieme; 2011.
- Stein C. Opioid receptors. Annu Rev Med 2016; 67: 433–51.
- Taggar T, Wu D, Khan AA. A randomized clinical trial comparing 2 ibuprofen formulations in patients with acute odontogenic pain. J Endod 2017; 43: 674–8.
- Torabinejad M, Kettering JD, McGraw JC, Cummings RR, Dwyer TG, Tobias TS. Factors associated with endodontic interappointment emergencies of teeth with necrotic pulps. J Endod 1988; 14: 261–6.
- Trelle S, Reichenbach S, Wandel S, Hildebrand P, Tschannen B, Villiger PM et al. Cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs: network meta-analysis. BMJ 2011; 342: c7086.
- Tsesis I, Faivishevsky V, Fuss Z, Zukerman O. Flare-ups after endodontic treatment: a meta-analysis of literature. J Endod 2008; 34: 1177–81.
- Van der Cruyssen F, Politis C. Neurophysiological aspects of the trigeminal sensory system: an update. Rev Neurosci 2018; 29: 115–23.
- Vane JR, Botting RM. Mechanism of action of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Am J Med 1988; 104: 2S–8S.
- Van Wijk AJ, Hoogstraten J. Reducing fear of pain associated with endodontic therapy. Int Endod J 2006; 39: 384–8.
- Volkow N, Benveniste H, McLellan AT. Use and misuse of opioids in chronic pain. Annu Rev Med 2018; 69: 451–65.
- Vriens J, Nilius B, Voets T. Peripheral thermostimulation in mammals. Nat Rev Neurosci 2014; 15: 573–89.
- Vuilleumier PH, Stamer UM, Landau R. Pharmacogenomic considerations in opioid analgesia. Pharmgenomics Pers Med 2012; 5: 73–87.
- Woolf CJ, Salter MW. Neuronal plasticity: increasing the gain in pain. Science 2000; 288: 1765–8.
- Asist. dr., znan. sod. Damijana Mojca Jurič, univ. dipl. kem., Inštitut za farmakologijo in eksperimentalno toksikologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Ljubljana.
- Rok Jurič, dr. dent. med., spec. zobnih bolezni in endodontije, (korespondenčni avtor) Odontos, specialistična zobna ambulanta, d. o. o., Kotnikova ulica 5, Ljubljana.