

دراسة مقارنة للفعالية التخديرية بين الأرتيكائين هيدروكلوريد والليدوكائين هيدروكلوريد في إحصار العصب السنخي السفلي عند مرضى القلع السني.

الدكتور عبد الكريم خليل*

(تاريخ الإيداع 21 / 11 / 2010. قُبل للنشر في 8 / 2 / 2011)

□ ملخص □

أُجريت هذه الدراسة من أجل مقارنة الفعالية التخديرية، لكل من الأرتيكائين هيدروكلوريد 4% مع الإبينفرين 1:100,000، والليدوكائين هيدروكلوريد 2% مع الإبينفرين 1:100,000، في إحصار العصب السنخي السفلي وقلع الأسنان السفلية. شملت هذه الدراسة السريرية المضبوطة مفردة التعمية العشوائية 240 مريضاً. المعلومات المتعلقة بمتغيرات الدراسة (ظهور الفعل التخديري، عمق التخدير، واستمرارية الفعل التخديري)، بالإضافة إلى الأعراض الجانبية للمخدر المحقون تم جمعها، تسجيلها، وتحليلها إحصائياً. اقترحت النتائج التي تم الحصول عليها أن الأرتيكائين هيدروكلوريد 4% مع الإبينفرين 1:100,000 يُقدم أداءً سريرياً أفضل من الليدوكائين هيدروكلوريد 2% مع الإبينفرين 1:100,000، خاصة فيما يتعلق بظهور الفعل التخديري، واستمرارية الفعل التخديري، على أية حال، لم يتم تسجيل فروق دالة إحصائية، فيما يتعلق بعمق التخدير بين المحلولين.

الكلمات المفتاحية: الأرتيكائين هيدروكلوريد، الليدوكائين هيدروكلوريد، الفعالية التخديرية.

* أستاذ - قسم جراحة الفم والوجه والفكين - كلية طب الأسنان - جامعة تشرين - اللاذقية - سورية.

A Comparative Study of Anesthetic Efficacy between Articaine HCL and Lidocaine HCL for Inferior Alveolar Nerve Block in Exodontia Patients.

Dr. Abdul Karim Khalil*

(Received 21 / 11 / 2010. Accepted 8 / 2 / 2011)

□ ABSTRACT □

This study is conducted to compare the anesthetic efficacy of 4% articaine hydrochloride with 1:100.000 epinephrine and 2% lidocaine hydrochloride with 1:100.000 epinephrine for inferior alveolar nerve block and extraction of mandibular teeth.

240 patients were included in this randomized single-blind control clinical trial. Data concerning study variables (onset, depth, and duration) and side effects of injectable anesthetic were evaluated, recorded and statistically analyzed.

The results obtained suggest that 4% articaine HCL with 1:100.000 epinephrine offers better clinical performance than 2% lidocaine HCL with 1:100.000 epinephrine particularly in terms of onset and duration of anesthetic effects; however, no statistically significant differences in anesthetic depth were recorded between the two solutions.

Keywords: Articaine HCL, Lidocaine HCL, Anesthetic Efficacy.

*Professor, Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Faculty of Dentistry, University of Tishreen, Lattakia, Syria.

مقدمة:

في قصيدته الملحمية "Paradise lost" وصف الشاعر الإنجليزي من القرن السابع عشر - الألم على أنه الشقاء التام وأسوأ الشرور، مُفرط، ويتغلب على كل أشكال الصبر [1]. عبر الأزمنة المختلفة والمنتالية ارتبط الألم وطب الأسنان ارتباطاً فريداً، وأنه غالباً الألم الذي يُحضر المريض إلى طبيب أسنانه، وعلى العكس فإنه الخوف من الألم الذي يُحجم المريض عن طبيبه في الوقت المناسب، ولل علاج الملائم [2].

يُعرف الألم -الظاهرة- على أنه اختبار غير مرغوب فيه وتعبير عاطفي مترافق مع تأذٍ فعلي، أو كامن للنسج بتأثير عامل منبه مؤذٍ خارجي، أو داخلي، ينتقل أثره المخرش بواسطة ألياف عصبية متخصصة إلى المراكز العصبية ليفسر هناك بذلك الإحساس غير المرغوب فيه والمزعج الذي يُسمى الألم [3,4].

للألم تأثيرات حياتية مُدمرة على حياة الفرد، وسلوكه، وضبطه، أو السيطرة عليه هو الهم أو القلق الأكبر عند المريض بغض النظر عن طبيعة الألم المتولد ومكان ظهوره [3,4]. يُحرّض الألم الشخص أكثر من أي تجربة حياتية أخرى، بما يمثله من منعكس حماية، أو صيانة للمحافظة على الذات، وكما تُسحب اليد بسرعة من فوق أي شيء ساخن؛ فإن السن المُخرجة المؤلمة تقود صاحبها للبحث، والتفتيش عن علاج ملائم لها [5].

الألم هو دائماً تعبير شخصي، ومن غير الممكن قياسه بصورة محسوسة، ويجب النظر إليه، كظاهرة معقدة لها أبعاد جسدية، فيزيولوجية عصبية، ونفسانية [5].

وحتى في يومنا هذا، وبالرغم من مرور أكثر من قرن على تقديم المخدرات الموضعية الصناعية في الممارسة السنية، أو الجراحية الفموية، فإن المقدرة على تزويد المريض بضبط فعال أو كافٍ للألم مع حدود دنيا من التأثيرات الجانبية الجهازية. هو التحدي، والمُتطلب الأكثر أهمية للطبيب، والمريض على حد سواء [6].

يُشكل تطبيق المخدرات الموضعية العمود الفقري في ممارسة طب الأسنان، بمختلف إجراءاته، وتدبيره، ولجميع اختصاصاته. وهذا الأمر أصبح ممكناً منذ أواخر القرن التاسع عشر، مع استخدام الكوكائين Cocaine في عام 1884 من قبل الطبيبين W.S.Halsted و R.J.Hall لإجراء أول حقنة إحصارية في الجراحة الفكية السفلية، ومنذ ذلك الوقت حصل الكثير من التطور. وطيفاً واسعاً من المخدرات الموضعية كان قد اكتُشف وأُدخل في الممارسة السريرية الفعلية للسيطرة على الألم، أو الوقاية منه الأمر الذي مكّن الطبيب المعالج من اختيار، واستخدام الأدوية المخدرة الموضعية بالاستناد إلى الحاجيات الفردية للمريض، ونوعية الإجراء المزمع تنفيذه [7,8,9,10,11].

في الكتب المعيارية (أمهات الكتب عن التخدير الموضعي في طب الأسنان) [5,12,13,14,15,16,17] نجد أن اختيار محلول المادة المخدرة الملائم مبني على الاعتبارات السريرية، واعتبار الحرائك الدوائية لهذه المادة المخدرة، أو تلك. تتضمن الاعتبارات الرئيسة في اختيار محلول المادة المخدرة المستخدمة كلاً من:

- ظهور الفعل التخديري / Onset / Latency: وهي الفترة الزمنية الفاصلة ما بين ترسيب محلول المادة المخدرة الموضعية، وبداية ظهور، و/أو تطور الإحصار التام لعملية النقل العصبي.

-الفعالية أو عمق التخدير Potency: أي قدرة العامل المخدر الدوائي على إنتاج الفعل المرغوب فيه، وهو الأثر التخديري الفعال.

-استمرارية الفعل التخديري *Duration*: وهي الفترة الزمنية التي يحافظ فيها المخدر الموضعي على عمق تأثيره، وفعاليته في مكان تطبيقه.

وجميع هذه الاعتبارات مرتبطة بالعديد من العوامل الداخلية، والخارجية، والتي تؤثر فيها وتحددها. وبالعودة ثانية إلى أمهات الكتب عن التخدير الموضعي في طب الأسنان. [5,12,13,14,15,16,17] نجد أن هناك جملة عوامل داخلية، تؤثر على الفعل التخديري للمادة المخدرة الموضعية المستخدمة، وهذه تتضمن:

-ثابتة التفارق *Constant dissociation (pka)*: وهي تؤثر على زمن ظهور الأثر / الفعل التخديري، إذ كلما قلت قيمة الـ *pka* (ليس دون 7.5 للمواد القابلة للحقن) كلما تسارع ظهور الفعل المخدر، لأن ما يتحرر من جزيئات الأساس الحر غير المشحونة (RN) من المادة المخدرة كبير، وقادر على اختراق أغلفة العصب بسرعة.

-قابلية الذوبان في الدسم *Lipid Solubility*: وهي تؤثر على الفعالية التخديرية، أو عمق التخدير، إذ كلما ازداد الذوبان في الدسم للمادة المخدرة المستخدمة، كلما ازدادت الفعالية، وسنحت الفرصة أكبر للدخول إلى داخل الليف العصبي الذي هو بحد ذاته شحمي التركيب، وبنسبة تزيد عن الـ 90% .

-الارتباط بالبروتين *Protein binding*: وهي تؤثر على الفترة الزمنية لبقاء الأثر / الفعل التخديري، إذ كلما ازداد معدل الارتباط بالبروتين، كلما ازدادت المدة الزمنية لبقاء المادة المخدرة مؤثرة، وفعالة في مكان ترسيبها.

-الفاعلية الوعائية للمادة المخدرة الموضعية *Vasoactivity*: وهي تؤثر على عمق التخدير، وفترة بقاءه مؤثراً فاعلاً في مكان ترسيبه، إذ كلما ازدادت هذه الفعالية الوعائية، كلما زاد توارد الدم إلى منطقة الحقن، مع ما يعنيه ذلك من ترحيل سريع للمادة المخدرة، من مكان ترسيبها، ومن العصب، ولمعاكسة ذلك يضاف المقبض الوعائي في بعض من أدواره المتعددة.

وبالقياس إلى التوافر السريري لليدوكائين هيدروكلوريد منذ العام 1948. أصبح هذا المخدر الموضعي القابل للحقن هو الأول في الأسواق الطبية، من زمرة المواد المخدرة الأميدية، بعد فترة سابقة سادت فيها المواد المخدرة الموضعية، من زمرة الإستر مع مالها، وما عليها من فعالية تخديرية غير كافية وأثار جانبية تطورها كالتحسس بالمشق الاستقلابي *paraaminobenzoic acid (PABA)*. إذاً منذ ذلك الوقت حل الليدوكائين محل البروكائين، أو النوفوكائين الذي كان المخدر الموضعي المختار في طب الأسنان، منذ اكتشافه في العام 1904 [8,9].

شكل الليدوكائين هيدروكلوريد، من حيث كون خصائصه تتقاطع عن قرب، مع الخصائص المثالية المطلوبة من المادة المخدرة الموضعية- شكل المخدر الموضعي الأكثر استخداماً، وشيوعاً في طب الأسنان، وعلى مستوى العالم بأسره منذ تقديمه، وحتى الآن، ولأن فعاليته مثبتة، وقابليته لإثارة التحسس شبه معدومة وسميته منخفضة حين الاستخدام السريري العقلاني له، ولأن أيضاً الأبحاث السريرية عليه عديدة ونتائجه مؤتقة على مدى استخدام سريري مديد. نراه يُوسم بمعيار الذهب *Golden Standard* والذي على أساسه تقاس، وتُقارن جميع المواد المخدرة الموضعية الجديدة.

وقد اقترحت العديد من الإدارات، مثل إدارة الغذاء، والدواء الأمريكية FDA العديد من أشكاله، للحقن الموضعي في طب الأسنان [12,13,14,15,16,18] من قبيل:

1-محلول 2% ليدوكائين هيدروكلوريد، دون مقبض وعائي، أو ما يسمى بالليدوكائين البسيط *plain Lidocaine* (لم تعد الشركات الدوائية العالمية المعروفة تنتجه للاستخدام السريري في طب الأسنان).

- 2- محلول 2% ليدوكائين هيدروكلوريد، مع المقبض الوعائي الإبينفرين بترقيق 1:50,000.
- 3- محلول 2% ليدوكائين هيدروكلوريد، مع المقبض الوعائي الإبينفرين بترقيق 1:80,000.
- 4- محلول 2% ليدوكائين هيدروكلوريد، مع المقبض الوعائي الإبينفرين بترقيق 1:100,000 (الأكثر استخداماً في طب الأسنان).

5- محلول 2% ليدوكائين هيدروكلوريد، مع المقبض الوعائي الإبينفرين بترقيق 1:200,000. يوصف الـ ليدوكائين هيدروكلوريد على أن له زمن ظهور للأثر التخديري، و بأنه سريع لا يتجاوز 2-3 دقيقة، عمق تخديره كافي في معظم الإجراءات السنية، والجراحية، وإن كانت الحاجة إلى إعادة ترسيبه قوية في العديد من الحالات السريرية، وكذلك طول فترة تأثيره، تتجاوز الـ 190 دقيقة للتخدير في النسخ الرخوة، والـ 60 دقيقة في التخدير اللبي، أو القاسي من محلوله 2%، والمقبض الوعائي الإبينفرين 1:100,000 [19].

في عام 1969 تم تصنيع الكارتيكائين هيدروكلوريد Carticaine Hydrochloride (الاسم الأول الذي عرف به الأرتيكائين) من قبل Rusching، ومساعدوه في ألمانيا، وأعطى اسم راموزي دُعي بـ 40045 Hoe [20]، وبالرغم من انتفاء هذا المخدر الموضعي الجديد إلى زمرة الأميدات، إلا أنه كان الأول فيها الذي يحوي حلقة Thiophene ، كبديل عن حلقة الـ Benzene، إضافة إلى مجموعة إسترية، كما يتضح من الاسم الكيميائي له. 4-methyl-3 (2-[propylamino] propionamido)-2- Thiophene- Carboxylic acid, methyl ester hydrochloride.

توفر الكارتيكائين في السوق الألمانية والسويسرية، منذ عام 1976 [21]، ومن ثم تباعاً في بقية الدول الأوروبية، وفي كندا منذ عام 1983، وفي العام 1984 تم تغيير اسمه إلى الأرتيكائين Articaine، واعتمد محلوله ذو التركيز 4% للاستخدام السريري بالحقن في طب الأسنان، على مستوى العالم قاطبة، بعد إشباعه بالأبحاث العلمية ذات الصلة بخصائص حرانكه الدوائية، واستطبابات استخدامه [22,23,24,25,26,27,28].

في الولايات المتحدة الأمريكية أجازت إدارة الغذاء، والدواء FDA استخدام الأرتيكائين 4% مع الإبينفرين 1:100,000 في العام 2000، ومع الإبينفرين 1:200,000 في العام 2006. أما لماذا تأخر استخدام الأرتيكائين في الولايات المتحدة؟ فالأمر عائد إلى أن إدارة الغذاء، والدواء الأميركية FDA استغرقت خمس سنوات حتى أقرت استخدام الأرتيكائين 4%، مع الإبينفرين 1:100,000 وإلى خمس سنوات أخرى لإقرار استخدام الأرتيكائين 4%، مع الإبينفرين 1:200,000 بسبب الأبحاث، والدراسات العلمية المتضاربة حول الأرتيكائين، منذ تقديمه في الأسواق الطبية العالمية [29].

يحفل الأدب الطبي التخديري بالعديد من الأبحاث والدراسات العلمية التي تصف الأرتيكائين، بأن له أداءً متفوقاً ومتميزاً، وبأنه المخدر الذي لا يفشل أبداً، والمخدر الأفضل ارتشاحاً عبر العظم، وبتركيز كبير يصل إلى حد انتقاء الحاجة للحقن الحنكي، أو اللساني بعد الترسيب الدهليزي الارتشاحي الموضعي له، والمخدر القادر على الوصول إلى اللب السني للأرحاء الأولى السفلية الدائمة، بعد الحقن الموضعي الدهليزي له. حتى لو كانت ألباب هذه الأسنان مطورة لالتهاب لب غير ردود، أو حتى مع التهاب دواعم السن الذروية، الأمر الذي أحاط المخدر المذكور بالكثير من الأوهام، والحقائق التي تتطلب الحجة، والفصل العلمي الدقيقين [30,31,32,33,34,35,36,37].

في المقابل هناك بعض الأبحاث التي لم تستطع إثبات الأداء المتفوق، أو المتميز للأرتيكائين هيدروكلوريد على مثيلاته الأميدية كالليدوكائين، أو البريلوكائين. إلا في الحقن الموضعي الارتشاحي، بل تؤكد أن له أثراً جانبية فريدة

من حيث التكرار، أو المتابعة كمدّل الشفاه، واللسان بعد ترسيب محلوله 4% المُعد للحقن الموضعي الناحيوي كإحصار العصب السنخي السفلي مثلاً، وعليه حُصر التمييز، أو التفوق في التخدير الموضعي الإرتشاحي [38,39,40]. يزعم الباحثون، والكيميائيون الذين اشتغلوا على الأرتيكائين هيدروكلورايد [30,31,32,33,34,35,36] أن الأداء المتفوق، والمميز له عائد إلى:

1. بقاء الانتماء إلى الزمرة الأميديّة.
 2. الذوبان المهورول في الدم بفصل حلقة الثيوفين، التي حلت محل حلقة البنزين الموجودة في بقية المخدرات الموضعية الأميديّة.
 3. الإرتباط الوثيق بالبروتين في موقع المستقبل من قناة الليف العصبي، بفصل نفس الحلقة.
 4. الحلمهة الكبيرة للأرتيكائين هيدروكلوريد (90-95%) في المصورة الدموية، وفي مكان الحقن، بفضل مجموعة الإستر الإضافية في جزيئته التركيبية، الأمر الذي يجعل استقلابه سريعاً، وغير معتمد كلياً على النظام الخمائري الكبدي الصغائري، أو الكفاية الكبديّة.
 5. عمر النصف الانتهايي (غير المرتبط بفترة بقاء المخدر الموضعي فاعلاً، أو مؤثراً في موضع الحقن)، والذي لا يتجاوز 20-30 دقيقة مقابل 90 دقيقة لبقية الأميدات، بما فيها الليدوكائين، الأمر الذي ينعكس إيجاباً كبيراً على سلامة الاستخدام السريري وإمكانية إعادة الحقن إذا كانت الحاجة قائمة لذلك، بالرغم من التركيز العالي نسبياً لمحلول الأرتيكائين هيدروكلوريد (4%).
- ومع الإقرار النهائي، لجواز استخدام الأرتيكائين هيدروكلوريد 4% مع الإبينفرين 1:100,000 أو 1:200,000. يكون الأرتيكائين المخدر الموضعي القديم - الجديد قد أظهر فعالية تخديرية، قد لا يجاريه فيها أي نوع أو مخدر من المخدرات الموضعية الأميديّة الحالية.
- بحثنا الحالي يحاول توثيق هذه الفعالية المزعومة للأرتيكائين هيدروكلوريد 4% مع الإبينفرين 1:100,000، بعد تطبيقه على عينة ملائمة من المرضى، يُستطب لديهم إجراء القلع السني على الفك الأسفل، بتقنيه إحصار العصب السنخي السفلي التقليديّة القياسية، ومقارنة نفس الإجراء، والتقنية بالليدوكائين هيدروكلوريد 2% ، مع الإبينفرين 1:100,000 .

أهمية البحث وأهدافه:

- يظهر الهدف من البحث في إجراء مقارنة للفعالية التخديرية، بين الأرتيكائين هيدروكلوريد 4%، مع الإبينفرين 1:100,000، والليدوكائين هيدروكلوريد 2%، مع الإبينفرين 1:100,000 من حيث:
1. زمن ظهور الفعل التخديري.
 2. فعالية/عمق التخدير.
 3. استمرار التخدير، أو فترة بقاء الأثر التخديري.
 4. تسجيل، وتحليل المضاعفات المتطورة، مع ترسيب محلول كلا مادتي التخدير المستخدمتين في البحث.
 5. توثيق مدّل الشفة السفلية، واللسان طويل الأمد الناجم عن ترسيب محلول الأرتيكائين.

تأتي أهمية البحث من كونه يسلط الضوء بكثير من الإمعان، على خصائص الأرتيكائين، وفاعليته التخديرية في تحقيق أداء متميز عن الليدوكائين من عدمه في سياق إجراءات جراحية فموية يظهر معها ضبط الألم، أو السيطرة عليه بصورة فعالة، أمر هام جداً، بل ضروري إلى حد كبير.

طرائق البحث ومواده:

- المرضى المراجعون لقسم جراحة الفم، والفكين، وعبادة العمل المهني لجراحة الفم، والفكين بين عامين 2005-2008 لهدف قلع أسنانهم باستطباب قلع واضح لديهم هم مادة الدراسة، وموضوعها.
- تألفت عينة الدراسة من 240 مريضاً ومريضة ممن خضعوا إلى 240 قلعاً في أسنانهم السفلية، بتقنية إحصار العصب السنخي السفلي التقليدية القياسية، بترسيب أي من محلولي الأرتيكائين هيدروكلوريد 4%، مع الإبينفرين 1:100,000، أو الليدوكائين هيدروكلوريد 2% مع الإبينفرين 1:100,000 .
- معايير الإدخال: تضمنت مرضى بالغين (أكبر من 18 سنة وأقل من 57 سنة) أصحاء (ASA Class 1) من اضطرابات قلبية، كبدية، كلوية، وغدية صماوية، ممن يستطب لديهم قلع الأسنان، بالطريقة المغلقة، أو الجراحية المفتوحة (دون الأسنان المنظرة) .
- معايير الاستثناء: تضمنت المرضى بسوابق قلبية، كبدية، كلوية، غدية صماوية، المرضى الذين أبدوا القلق الزائد، المرضى الذين أعطوا قصة تحسس حقيقية تجاه تطبيق المخدرات الموضعية، بما في ذلك التحسس لمركبات الكيريت، والسلفا، المريضات الحوامل، والمرضعات، والمرضى الذين كان لديهم إنتان حاد، أو صريح في نواحي الفم، والوجه، وقت مراجعتهم للقلع السني.
- برتوكول الدراسة نُفذ كتجربة سريرية مضبوطة مفردة التعمية، مرضاها مختارون بصورة عشوائية، لتلقي أي من مادتي التخدير: الأرتيكائين هيدروكلوريد 4% ، مع الأبينفرين 1:100,000 (Ubistesin forte,3M ESPE) [41] أو الليدوكائين هيدروكلوريد 2% مع الأبينفرين (Lignospan standard, Septodont) 1:100,000 [19] علماً أن بعض المرضى، يمكن أن يكونوا قد تلقوا كلا المادتين في سياق قلع أكثر من سن مرشحة للقلع لديهم، ولكن بفواصل زمني متباين حده الأدنى 10(عشرة) أيام.
- جرى تقسيم عينة الدراسة إلى مجموعتين متساويتين: مجموعة أولى تلقت الإرتيكائين هيدروكلوريد 4%، مع الإبينفرين 1:100,000، ومجموعة ثانية تلقت الليدوكائين هيدروكلوريد 2% ، مع الإبينفرين 1:100,000 بعد أن أخذ عدد متساوٍ من الامبولات، أي بواقع 120 أمبولة أرتيكائين، و120 أمبولة ليدوكائين، ومن ثم ستر هذه الأمبولات، وحجبها عن بصر المريض، والطاقم المساعد، لوجود الاختلاف الأكيد في الشكل لكلا الأمبولتين، وبعد إعطائها الرقم الرمزي الخاص بكل نوع منهما، ولم يكشف إلا بعد انتهاء التحليل الإحصائي .
- جرى الحصول على موافقة خطية، للتداخل التخديري، والجراحي عند جميع المرضى.
- جميع الحقن التخديرية المعطاة نُفذت بأسلوب معياري، لإحصار العصب السنخي السفلي، بالطريقة التقليدية الموازية الأفقية لـ Halsted، ومن قبل الباحث شخصياً .

- تم ترسيب أمبولة واحدة إلى أمبولتين، عند كل مريض أي بإجمالي كلي أولي لا يتعدى (3.4-3.6 مل) من محلول مادتي التخدير الأرتيكائين، والليدوكائين على التوالي، لتحقيق الإحصار العصبي الرئيس، والتخدير الارتشاحي الإضافي إذا استطب ذلك.
- حرصنا على استخدام محاليل مخدرة تحتوي على تراكيز متساوية من الإبينفرين (1:100K/1:100K)، في ترتيب لا يؤثر على فترة بقاء الأثر التخديري للمادة التخديرية المرسبة، كأحد العوامل المؤثرة في ذلك .
- النمل، أو الخدر تم اعتماده، كإحساس شخصي لتطور الأثر التخديري في الشفة السفلية، واللسان، وتم تسجيله عند السؤال عن ذلك، دون أن يعني ضمان حدوث التخدير اللبي، أو القاسي (تخدير للنسيج الرخو فقط).
- ظهور الأثر التخديري، تم احتسابه بالفترة الزمنية المنقضية، ما بين لحظة الانتهاء من ترسيب محلول المادة المخدرة، وسحب الإبرة من النسيج، وبداية ظهور النمل، أو الخدر في الشفة السفلية، واللسان، ومن ثم تطور الأثر التخديري التام، وكل بداية ظهور للأثر التخديري تجاوزت الـ 5 دقائق تم عدم احتسابها [42].
- فترة استمرارية الأثر التخديري، تم احتسابها، بقياس الفترة الزمنية المنقضية، ما بين بداية ظهور الأثر التخديري، إلى الزمن الذي بدأ فيه ظهور الألم، في حقل التداخل الجراحي القائم [42].
- عمق التخدير: تم قدره المريض، باستخدام مقياس الألم المضاهي المرئي لـ Heft-parker (VAS) Scale .Heft-parker [43,44,45] أيضاً قدره، الطبيب باستخدام فاحص حيوية اللب الكهربائي (EPT) ، أو الوخز العميق بالإبرة المعقمة في اللثة الملصقة [46,47].
- استخدام الـ VAS scale من قبل المريض لتقدير درجة الإحساس بالألم، وفق سلم Heft-Parker ، لم يشمل ألم الترسيب، لأي من محلولي المادة المخدرة المستخدمة.
- استخدام الطبيب الفاحص حيوية اللب الكهربائي EPT شمل عدة قراءات (القيمة الأساسية - القيمة العظمى)، كما تضمن القراءة على سن منتقاة مجاورة سليمة كشاهد.
- المدة الزمنية للتداخل الجراحي جرى احتسابها، ومقارنتها بالمدة الزمنية لبقاء الأثر التخديري، بحثاً عن التوافق الزمني، وكل تداخل جراحي، استمر أكثر من 60 دقيقة، تم عدم احتسابه.
- تم تسجيل كمية المحلول المخدر المرسب، والحاجة إلى إعادة التخدير، لإكمال إنجاز العمل الجراحي.
- جرى تسجيل، وتحليل كل الآثار الجانبية، لترسيب محلول المادة المخدرة من كلا المادتين، وتم التركيز على مدل الشفة السفلية، واللسان بوجه خاص.
- جميع المرضى تلقوا أدوية مسكنة للألم، وصادات حيوية للوقاية بعد العمل الجراحي، وطلب من الجميع تسجيل شدة الألم في صباح اليوم التالي للجراحة، وفق مقياس الـ HP VAS المستخدم في البحث، وكل مريض فشل في تحقيق ذلك حذف من الدراسة.

النتائج والمناقشة:

النتائج:

من بين الـ 240 مريضاً والمؤلفين لعينة البحث تم حذف ستة (6) مرضى (2.5%) لعدم قدرتهم على تحقيق المعايير المطلوبة في الدراسة، ليبقى العدد النهائي لمرضى العينة 234 مريضاً ومريضة كانت نتائجهم على الشكل التالي:

جدول رقم (1): المعطيات البيوجغرافية لمرضى عينة البحث.

متوسط العمر (بالسنوات)	مجال العمر (بالسنوات)	عدد المرضى	
27.1	56 – 19	126	الذكور
26.2	55-20	108	الإناث
26.7	56-19	234	المجموع

نلاحظ من الجدول رقم (1) التساوي التقريبي بين أفراد عينة البحث من ذكور وإناث، وكذلك الاقتراب الكبير في متوسط العمر بين الجنسين.

جدول رقم (2): متوسط ظهور الأثر التخديري الرخو بالثواني.

اختبار Mann-Whitney		نتائج مراقبة متوسط ظهور الأثر التخديري الرخو				
مستوى الدلالة المقدر	قيمة U	متوسط الرتب	المدى	المتوسط بالثواني Mean Onset (S)	عدد المرضى	محلول المادة المخدرة
0.00	4.5	30.08	84 – 25	46.0	118	الأرتيكائين
		89.43	118 – 46	68.0	116	الليدوكائين

نلاحظ من الجدول رقم (2) أن المتوسط الزمني لظهور الأثر التخديري الرخو في مجموعة الأرتيكائين، كان أقل مما هو عليه في مجموعة الليدوكائين، وجاءت قيمة الـ P-Value ذات مغزى إحصائي واضح.

جدول رقم (3): متوسط ظهور الأثر التخديري الليبي.

اختبار Mann-Whitney		نتائج مراقبة متوسط ظهور الأثر التخديري الليبي				
مستوى الدلالة المقدر	قيمة U	متوسط الرتب	المدى	المتوسط بالثواني Mean Onset (S)	عدد المرضى	محلول المادة المخدرة
0.00	0.0	30.00	252 – 46	89.0	118	الأرتيكائين
		89.50	336 – 74	166.0	116	الليدوكائين

نلاحظ من الجدول رقم (3) أن المتوسط الزمني لظهور الأثر، والفعل التخديري الليبي التام في مجموعة الأرتيكائين، كان أقل مما هو عليه في مجموعة الليدوكائين، وجاءت قيمة الـ P-Value ذات مغزى إحصائي واضح.

جدول رقم (4): متوسط بقاء الأثر التخديري الليبي.

اختبار Mann-Whitney		نتائج مراقبة متوسط بقاء الأثر التخديري الليبي				
مستوى الدلالة المقدر	قيمة U	متوسط الرتب	المدى	المتوسط بالدقائق Mean Duration (m)	عدد المرضى	محلول المادة المخدرة
0.022	454	75.75	87 – 64	78.8	118	الأرتيكائين
		44.51	61 – 35	53.7	116	الليدوكائين

نلاحظ من الجدول رقم (4) أن المتوسط الزمني لبقاء الأثر التخديري الليبي في مجموعة الأرتيكائين، كان أكبر مما هو عليه في مجموعة الليدوكائين، وجاءت قيمة الـ P-Value ذات مغزى إحصائي واضح.

جدول رقم (5): متوسط بقاء الأثر التخديري الرخو.

اختبار Mann-Whitney			نتائج مراقبة متوسط بقاء الأثر التخديري الرخو			
مستوى الدلالة المقدر	قيمة U	متوسط الرتب	المدى	المتوسط بالدقائق Mean Duration (m)	عدد المرضى	محلول المادة المخدرة
0.015	211	86.42	418 - 74	226.8	118	الأرتيكائين
		34.02	346 - 68	164.4	116	الليدوكائين

نلاحظ من الجدول رقم (5) أن المتوسط الزمني لبقاء الأثر التخديري الرخو في مجموعة الأرتيكائين كان أكبر مما هو عليه في مجموعة الليدوكائين، وجاءت قيمة الـ P-Value ذات مغزى إحصائي واضح.

جدول رقم (6): متوسط درجات الألم وفق مقياس الـ HP VAS.

اختبار Mann-Whitney			نتائج مراقبة متوسط درجات الألم وفق مقياس الـ HP VAS			
مستوى الدلالة المقدر	قيمة U	متوسط الرتب	المدى	المتوسط بالملم VAS (mm)	عدد المرضى	محلول المادة المخدرة
0.094	1456	54.68	49-0	22.8	118	الأرتيكائين
		65.23	54-0	24.8	116	الليدوكائين

نلاحظ من الجدول رقم (6) تقارب المعطيات في متوسط درجات الألم، أو عمق التخدير المحقق في كلتا المجموعتين، وإن كان متوسط درجات الإحساس بالألم أقل مع مجموعة الأرتيكائين، لكنها لم ترق إلى الاختلاف ذي المغزى الإحصائي، مع ما يعنيه ذلك من أن كلا المحلولين يستطيعان تحقيق تخدير عميق، في إجراءات القلع السني البسيط، والمتقدم.

جدول رقم (7): المعطيات الخاصة بطبيعة التداخل الجراحي، حجم محلول المادة المخدرة المرسب، ومدة التداخل الجراحي.

الليدوكائين 2% + EP. 100K		الأرتيكائين 4% + EP. 100K		المتغير	
قلع معقد	قلع بسيط	قلع معقد	قلع بسيط	عدد المرضى	حجم محلول المادة المخدرة المرسب
34	82	42	76	متوسط الحجم (مل)	
4.6±0.18	2.7±0.08	3.2±0.11	2.2±0.04	عدد المرضى	أمد التداخل الجراحي بالدقائق
34	82	42	76	متوسط مدة التداخل الجراحي بالدقائق	
34	15	27	12		

نلاحظ من الجدول رقم (7) أن متوسط حجم الترسيب لمحلول المادة المخدرة الليدوكائين يفوق مثيله من الأرتيكائين بالإجمال، أما بالنسبة لمتوسط مدة التداخل الجراحي، فقد صادف أن بلغ وقتاً أطول مع مجموعة الليدوكائين، بسبب تعقيد العمل الجراحي في بعض الحالات.



شكل رقم (1): مقياس الألم المضاهي المرئي لـ Heft-parker (HP-VAS).

نلاحظ من الشكل رقم (1) الحدود المليمترية الفاصلة بين درجات الألم المتطور أثناء تنفيذ التداخل الجراحي تحت تأثير المخدر الموضعي المُرسب (موضوع البحث).



شكل رقم (2): فحص حيوية اللب الكهربائي EPT على ناب سفلي.

نلاحظ من الشكل رقم (2) وقوع التخدير في الناب السفلي، كما هو محدد بالنقص في استجابة المريض لفحص حيوية اللب الكهربائي EPT (القراءة عند القيمة العظمى 80/80)، لكل من محلولي المادة المخدرة الأرتيكائين والليدوكائين، اختلافات ذات مغزى هي بائنة بالنجمة.

المنافشة:

إن التنوع الكبير في مواد التخدير الموضعي المتوفرة حالياً في الأسواق الطبية، يتطلب من ذوي المهن الطبية والسنية (مستخدميها) تقييم خصائص حرارتها الدوائية، والسريية. ولكل محلول مخدر موضعي على حده وفي تلاءم، أو توافق تام مع حاجيات المريض الطبية، طبيعية التداخل الجراحي الفموي، أو السني المزمع تنفيذه، وكذلك مع التقنية التخديرية المستخدمة لتحقيق النتائج المتوخاة بأسلوب استشرافي يمكن البناء، والتعويل عليه.

لا يزال يشكل إحصار العصب السنخي السفلي بالحقنة التقليدية القياسية (Halsted approach) التقنية التخديرية الأكثر شيوعاً للتدخل السنخي، أو الجراحي على الفك الأسفل، وضمان النجاح التام المستوطن بنسبة فشل عالية نسبياً (15%_20%) [12] هو أمر مطلوب بشدة من قبل الطبيب الممارس، ويسعى إلى تحقيقه بالرغم من وجود أسباب عديدة للفشل. ليس أقلها بالتأكيد الطبيعية الدوائية للمادة المخدرة الموضعية المرسبة، وباعتبار عقلائي للعوامل الأخرى التي يمكن الإقلال منها، أو السيطرة عليها، أو على الأقل الوعي، لها كالجانب الفني، أو التقني الذي يتوجب اكتساب مهارته، والطبيعة التشريحية المتغيرة للناحية المراد ترسيب محلول المادة المخدرة الموضعية فيها - يبقى لاختيار المادة المخدرة الموضعية ذات الخصائص الفارماكولوجية المحددة، والقدرة على تحقيق الأفضل الأثر الأكبر في تطور، وضمان النجاح المنشود من العملية التخديرية برمتها.

لم يثر أي محلول مخدر موضعي معد للاستخدام في طب الفم والأسنان الجدل الذي أثاره محلول الأرتيكائين هيدروكلوريد، ولعل السبب الكامن في ذلك عائد إلى الطبيعة الجزيئية التركيبية للأرتيكائين، والتي استبدلت حلقة البنزين العطرية بحلقة الثيوفين، كما أن وجود حلقة أستريه إضافية في بنيته الكيميائية أفضى على الأرتيكائين خصائص غير مسبوقه، مقارنة مع بقية المخدرات الموضعية الأמידية الأخرى، والتي تجلت في :

1- زيادة ذوبان محلوله في الدم (49,5% للأرتيكائين مقابل 2,9% لليدوكائين) [24,26].

2- زيادة الفعالية التخديرية للارتباط الوثيق بالبروتين في موقع المستقبل من الليف العصبي (95% للأرتيكائين مقابل 56% لليدوكائين) [24,26] .

3- بقاء الأمان في الاستخدام حتى مع محلوله المركز 4%، بسبب نصف العمر الانتهائي القصير نسبياً (20-30 دقيقة للأرتيكائين مقابل 90 دقيقة لليدوكائين، وبقية المواد المخدرة الأמידية الأخرى) [24,26].

ومثل هذه الخصائص التفريقية في الأرتيكائين نراها تنعكس إيجاباً في الأداء السريري، من حيث:

- قصر زمن ظهور الأثر التخديري، وتطوره التام.

- زيادة فترة بقاء الأثر التخديري.

- انتشار متفوق في النسيج العظمي والليبي.

- ندرة حدوث التسمم بالجرعة الزائدة في الجملة العصبية المركزية، والجهاز الوعائي القلبي.

نحن اعتمدنا زمن ظهور الأثر التخديري، وتطور الفعل التخديري التام في دراستنا، وفي كلا الحالتين استطاع الأرتيكائين تحقيق اختلاف ذي مغزى إحصائي يدل على الأداء المتفوق، والمميز عن الليدوكائين. ولا يخفى على أي ممارس أهمية ذلك للضعف المتأصل في الصبر الموجود لدى أطباء الأسنان، وجراحي الفم، والفكين بالخاصة تجاه تأخر ظهور، وتطور الأثر التخديري التام حتى لا يراكموا كمية أكبر من محلول المادة المخدرة من خلال عملية إعادة الترسيب.

اعتمدنا في تقييم عمق التخدير التام، وليس المريض Satisfactory anesthesia أكثر من معيار للتقييم من قبيل درجة تقدير المريض لحالته التخديرية القائمة من خلال استخدامه لمقياس الـ HP VAS Scale المعتمد في الدراسة، والذي شرحناه له بشيء من الإسهاب، وأن عليه أن يدل على المعدل إحساسه بالألم من عدمه وفق درجات المقياس المذكور أثناء تنفيذ الإجراء الجراحي عليه، كما كان للطبيب الجراح المنفذ للتدخل الجراحي تقييمه الخاص للمتغير المذكور من خلال استخدام فاحص حيوية اللب الكهربائي EPT، /أو الوخز العميق بالإبر المعقمة في اللثة الملصقة قبيل، وأثناء التدخل الجراحي .

ولقد استطاع كلا محلولي المادة المخدرة تحقيق عمق تخدير كافٍ لتنفيذ الإجراءات الجراحية، ولم يصل الفرق في التحليل الإحصائي (قيمة P Value) إلى الرقم الذي يدل على الاختلاف ذي المغزى الإحصائي، بالرغم من أننا احتجنا إلى إعادة الترسيب لمحلول المادة المخدرة الليدوكائين في عدد من الحالات الجراحية (17,23,47,87)، لإتمام إنجاز التداخل الجراحي دون ألم لم يستطع المريض تحمله.

اعتمدنا في دراستنا لتقييم فترة بقاء التخدير تقدير المدة الزمنية لبقاء الأثر التخديري اللبي والرخو، وفي كلا الحالتين استطاع الأرتيكائين تحقيق اختلاف ذي مغزى إحصائي يُدلل على الأداء المتفوق، والمميز عن الليدوكائين. وإن كانت جميع إجراءاتنا الجراحية المنفذة في البحث لم تتطلب الحدود القصوى للتخدير اللبي، أو العظمي القاسي الذي يحققه كلا محلولي المادة المخدرة.

أما عن التساؤل الذي يمكن أن يطرح عن التلاؤم بين الفترة المطلوبة للتداخل الجراحي، وفترة بقاء الأثر التخديري والرخو منه بخاصة، والذي يُعدّ طويلاً نسبياً مع الأرتيكائين مقارنة مع الليدوكائين، فقد وجدناها غير ذي مغزى سريري كون جميع مرضانا بالغين، ويمكن أن يشكل ذلك لديهم بروتوكولاً إضافياً لتدبير الألم ما بعد الجراحة، ريثما يتحقق أخذ الدواء الموصوف للمريض في البيت، في الفترة ما بعد الجراحة.

سجلنا في دراستنا ستة حالات (2.56%) مذل للشفة السفلية، واللسان (2-4) على التوالي، منها حالتين لليدوكائين وأربع حالات للأرتيكائين، إلا أن ما يُميز هذه الحالات جميعاً هو الفترة العابرة لبقاء هذه المضاعفة، والتي استغرقت مع بعضها حتى ثمانية أسابيع دون تسجيل لأيّة حالة مذل دائمة.

أما عن التفسير لهذه المضاعفة، فقد اعتمدنا المصادفة التي وقعت معنا في حالتين طوّرت فيها المريضان إحساساً بالصدمة الكهربائية (ظاهرة العصب في قلب الهدف bull's eye) أثناء ترسيب كلا محلولي المادة المخدرة بالقرب من فوهة القناة السنخية السفلية، ومعها أتمنا الحقن بعد سحب رأس الإبرة قليلاً إلى الوراء مع علمنا المسبق بأن رض ما قد وقع على العصب السنخي السفلي، والذي يمكن أن يطور مذل رضي للشفة السفلية، والتفسير الرضي نفسه اعتمدناه لمذل اللسان الذي كان مضاعفاً عما هو عليه مع العصب السنخي السفلي، وقد يكون السبب عائداً إلى الرض الذي يتعرض له العصب اللساني أثناء الدخول، وأثناء الخروج من المسافة الجناحية الفكية دون تطوير المريض لإحساس الصدمة الكهربائية. على أن آلية تطوير المذل العصبي تبقى غير واضحة، والنظريات يمكن أن تتضمن [38,39,40,48] :

- الرض المباشر برأس الإبرة التخديرية.
- النزف داخل غلاف العصب.
- التأثير المباشر على العصب من محلول المادة المخدرة ذي التركيز العالي، كما هو الحال مع البريلوكائين، والأرتيكائين المتوفرين بتركيز 4% .
- الرض الناجم عن التداخل الجراحي.
- النموذج الحزمي العصبي القائم في ناحية الحقن، ونموذج عصبي أحادي الحزمة يتأثر أكثر بالرض العصبي من نموذج عصبي متعدد الحزم لليف العصبي في منطقة الرض.

الإستنتاجات والتوصيات:

بعد مراجعة النتائج التي توصلنا إليها في البحث نستطيع أن نقدم الاستنتاجات والتوصيات الآتية:

1. زمن ظهور وتطور الأثر التخديري هو أسرع مع محلول الأرتيكائين هيدروكلوريد 4% مما هو عليه مع محلول الليدوكائين هيدروكلوريد 2%.
2. عمق التخدير يتحقق بكلا محلولي المادة المخدرة مع ميل ايجابي أكبر في درجة العمق المتحقق لمصلحة الأرتيكائين، دون أن يرقى الاختلاف لدرجه التمايز السريري ذي المغزى مع الإجراءات الفموية الصغرى، كقلع الأسنان.
3. فترة بقاء الأثر التخديري هي أطول مع محلول الأرتيكائين هيدروكلوريد 4% مما هي عليه مع محلول الليدوكائين هيدروكلوريد 2% بعد توحيد نسبة الترقيق للمقبض الوعائي في كلا محلولي المادة المخدرة المستخدمة، ولمثل هذا الاستنتاج الفائدة السريرية الكامنة، والهامة جداً بالإجراءات الجراحية الفموية الكبرى، أو المتقدمة التي قد لا تُتجز تحت التخدير العام.
4. يرافق تطبيق كلا محلولي المادة المخدرة المستخدمة في الدراسة مضاعفة المَذل العصبي مع ميل أكبر بصورة طفيفة لمحلول الأرتيكائين هيدروكلوريد 4% دون أن نستطيع تفسير ذلك بصورة علمية قاطعة من رض برأس إبرة التخدير، أو نزع تحت الغلاف العصبي، أو من سمية عصبية مباشرة بتركيز المادة المخدرة المستخدمة، أو من النموذج الجذعي العصبي القائم في منطقة الحفن دون المذل الجراحي، والذي لم نتوقعه عند أي من مرضانا، ودراسات إضافية تحليلية عميقة نجريها تحرياً عن الآلية الحقيقية لظهور، وتطور المَذل العصبي.
5. نوصي بإدخال الأرتيكائين هيدروكلوريد 4% إلى السوق الطبية السنية السورية بشكل هدفى، وليس بما يتيسر من فرص الاستيراد، ونشجع على استخدامه بشيوع عند أطباء الأسنان بعد معرفة شاملة عنه تختص بصفاته الدوائية، وخصائص حرائكة الديناميكية، وأعراض استخداماته الجانبية كونه القادر على حل الكثير مما يواجهونه من مشاكل تخديرية خلال ممارستهم السريرية الروتينية اليومية.

المراجع:

1. ROBINSON, V: *Victory over pain*, Henry Schuman publishing, New York, 1946, 10-12.
2. BERGIUS, M.I; BERGGREN, U; BOGDANOV, O et al: *Dental anxiety among adolescents*. In St. Petersburg, Russia. Eur J Oral Sci 1997; 105: 117-122.
3. LOESER, J.D; MELZACK, R : *Pain: An overview*. Lancet, 1999;353:1607-1609.
4. JOHNSON, B.W: *Pain mechanisms, Anatomy, physiology, and neurochemistry*. In: Raj PP, Abrams BM, Hahn MB, et al., eds. *Practical Management of Pain*. St. Louis: Mosby, 2000:117-143.
5. خليل، عبد الكريم. *التخدير الموضعي في جراحة الفم والوجه والفكين (أساسيات التخدير الموضعي)*. الطبعة الأولى، منشورات جامعة تشرين، 2002، 278-253، 305-284.
6. YAGIELA, J.A. *Local anesthetics*. In: DIONNE, R.A; PHERO, J.C; BECKER, D.E; editors. *Pain and anxiety control in dentistry*. Philadelphia: WB. Saunders; 2002, 78-92.

7. DOBBS, E.C : *A chronological history of local anesthesia in dentistry*. J Oral Ther Pharmacol, 1965, 1:546-549.
8. HAWKINS, J.M.; MOORE, P.A. *Local anesthesia: advances in agents and techniques*. Den Clin North Am 2002;46:719-732.
9. BUDENZ, A.W. *Local anesthetics in dentistry: Then and now*. J Calif Dent Assoc 31, 2003, 18-96.
10. MALAMED, S.F. *Local anesthetics: dentistry's most important drugs, clinical update*. J Calif Dent Assoc, 2006; 34(12): 971-6.
11. ZORIAN, E.V.; RABINOVICH, C.A. *Selection of local anesthetic preparation in practical Stomatology*, Stomatologiia (MOSK), 2004, 62-68.(Russian).
12. MALAMED, S.F. *Handbook of Local Anesthesia*. 5th ed. St. Louis, CV Mosby, 2004;14-23,54-68,193-219.
13. BENNETT, C.R. *Monheim's local anesthesia and pain control in dental practice CBS publishers and Distributors*, 7th edition, 1990; 63-68,163-167,174-214-217.
14. MEECHAN, J.G. *Practical dental local anesthesia*. London: Quintessence, 2002; 22-33, 68-88.
15. de JONG, R.H. *Local Anesthetics C.V. Mosby*, St. Louis, MO, 1994; 82-98,110-116,147-152.
16. JASTAK, T.J; YAGIELA, J.A; DONALDSON, D. *Local Anesthesia of the Oral Cavity*, W.B. Saunders, 1998,32-37, 122-126.
17. YAGIELA, J.A . *Local Anesthetics*. In: YAGIELA, J.A; DOWD, F.J; NEIDLE, E.A; eds. *Pharmacology and Therapeutics for Dentistry*. 5th ed. St. Louis, CV Mosby, 2004, 251-270.
18. DAGHER, F.B.; YARED, G.M.; MACHTOU, P. *An evaluation of 2% lidocaine with different concentrations of epinephrine for inferior alveolar nerve block*. J Endod. 1997;23(3):178-80.
19. Package insert, Lidocaine 2% and epinephrine 1:100,000, (Lidocaine hydrochloride and epinephrine injection, USP). Septodont Company, France, 2003.
20. WINTHER, J.E.; NATHALANG,B. *Effectivity of a new local analgesic Hoe 40 045*. Scand J Dent Res. 1972; 80:272-8.
21. COWAN, A. *Clinical assessment of a new local anesthetic agent: articaine*. Oral Surg Oral Med Oral Pathol, 1977;43(2):174-80.
22. SZABO, G.; DIVINYI,T. *Comparison of Ultracain D-S and Ultracain D-S forte*. Stomatol.DDR, 1987; 37:301-304.
23. SVETLOV, VA.; KOZLOV, S.P. *Current local anesthetics in segmental nerve blocks*. Vestn Ross Akad Med Nauk, 1997; (11): 49-52. (Russian).
24. ORTEL, R; RAHN, R; KIRCH, W: *Clinical Pharmacokinetics of Articaine*. Clin Pharmacokin. 1997;33(6):417-25.
25. WEAVER, J.M. *Articaine, a new local anesthetic for american dentists: Will it supercede lidocaine?*. Anesth Prog, 1999;46:111-112.
26. ISEN, D.A. *Articaine: pharmacology and clinical use of a recently approved local anesthetic*. Dent Today, 2000;19:72-77.
27. PETROVSKAIA, L.P.; MAKSIMOVSKII, I.; GRININ, V.M. *Comparative efficiency of local anesthetics from the group of complex amides during therapeutic stomatological interventions*. Stomatologiia (Mosk), 2002;81:38-41. (Russian).
28. VREE, T.B.; GIELEN, M.J. *Clinical pharmacology and the use of articaine for local and regional anaesthesia*. Best Pract Res Clin Anaesthesiol 2005;19:293-308.

29. Center for Drug Evaluation and Research. Approved drug products with therapeutic equivalence evaluations. 27th ed. Washington, D.C.: U.S. Food and Drug Administration; 2007.
30. MALAMED, S.F. *Articaine versus lidocaine: the author responds*. J Calif Dent Assoc, 2007;35:383-385.
31. CLAFFEY, E.; READER, A.; NUSSTEIN, J.; BECK, M.; WEAVER, J. *Anesthetic efficacy of articaine for inferior alveolar nerve blocks in patients with irreversible pulpitis*. J Endod 2004;30:568-571.
32. ROBERTSON, D.; NUSSTEIN, J.; READER, A.; BECK, M.; MCCARTNEY, M. *The anesthetic efficacy of articaine in buccal infiltration of mandibular posterior teeth*. J Am Dent Assoc, 2007;138:1104 –12.
33. UCKAN, S.; DAYANGAC, E.; ARAZ, K. *Is permanent maxillary tooth removal without palatal injection possible?* Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod, 2006;102:733-735.
34. CORBETT, I.P.; KANAA, M.D.; WHITWORTH, J.M.; MEECHAN, J.G. *Articaine Infiltration for Anesthesia of Mandibular First Molars*. J Endod , 2008;5:38-42 .
35. BURHONSKY, V.; *Modern technology of local anesthesia in stomatology*. Stomatologiya (Mosk)2009;9:92 -98.(Russian).
36. TEMKIN, E.S.; MATVEEVA, N.I. *Efficiency of dental local Anesthetic «Alfaine SP» and its use in treatment of apical periodontitis*, Vestn Ross Akad Med Nauk, 2010, 49 -52 (Russian).
37. HAWKINS, J.M. *Articaine: Truths, myths and potentials*. Acad Dent Ther Stomat. ADA CERP, 2002, 1-10.
38. PEDLAR, J: *Prolonged paraesthesia following inferior alveolar nerve block using articaine*. Br J Oral Maxillofac Surg 41(3):202, 2003
39. WYNN, R.L; et al. *Paresthesia associated with local anesthetics: a perspective on Articaine*. *Pharmacology Today*. J Acad Gen Dent. 2003:498-501.
40. HAAS, D.A. *Articaine and paresthesia: epidemiological studies*. J Am Coll Dent. 2006;73(3):5-10.
41. 3M ESPE, AG . ESPE Platz . 82229 Seefeld . – “Ubistesin forte” Product Monograph, Germany, 2003.
42. COSTA, C.G.; TORTAMANO, I.P; ROCHA, R.G; FRANCISCHONE, C.E; TORTAMANO, N: *Onset and duration periods of articaine and lidocaine on maxillary infiltration*. Quintessence Int, 2005; 36:197-201.
43. HUSKISSON, E.C: *Measurement of pain*. The Lancet 2, (7889),1974, 1127-1131.
44. BREIVIK, H.; BORCHGREVINK, P.C.; ALLEN, S.M.; et al: *Assessment of pain*. Br J Anaesth, 101(1): 2008, 17–24.
45. HEFT, M.W.; PARKER, S.R. *An experimental basis for revising the graphic rating scale for pain*. Pain 1984,19:153-161.
46. DREVEN, L.J.; READER, A.; BECK, M.; MEYERS, W.J.; WEAVER, J: *An evaluation of an electric pulp tester as a measure of analgesia in human vital teeth*. J Endod 1987;13:233-238.
47. CERTOSIMO, A.; ARCHER, R. *A clinical evaluation of the electric pulp tester as an indicator of local anesthesia*. Oper Dent. 1996;21:25-30.
48. POGREL, M.A.; SCHMIDT, B.L.; SAMBAJON, V.; JORDAN, RCK. *Lingual nerve damage due to inferior alveolar nerve blocks: a possible explanation*. J Am Dent Assoc 2003; 134: 195-199.