

Različita lica bola...

šta ih povezuje?

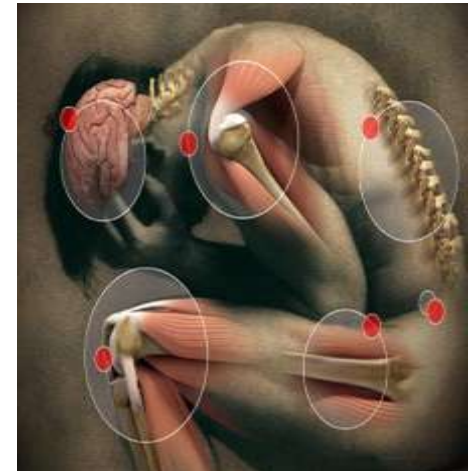


Doc. dr Nela Ilić

Klinika za fizikalnu medicinu i rehabilitaciju KCS

Medicinski fakultet Univerzitet u Beogradu

BOL



IASP:

“Bol je neugodno senzorno i emocionalno iskustvo udruženo sa aktuelnim(postojećim) ili potencijalnim oštećenjem tkiva“

International Association for the Study of Pain: IASP terminology (Međunarodno udruženje za proučavanja bola) 2009

Značajan klinički, socijalni i ekonomski problem sa duboko negativnim uticajem na kvalitet života.

Phillips CJ. (2006) Economic burden of chronic pain. Expert Rev.Pharmacoecon. Outcomes Res.6(5): 591-601

Klasifikacija bola

1. Vremenska klasifikacija
2. Etiološka klasifikacija bola
3. Patofiziološka klasifikacija bola



Vremenska klasifikacija

AKUTNA

- ✓ javlja se odmah nakon povrede tkiva, kao posledica stimulacije nocioptora od strane povređenog tkiva
- ✓ obično kratkotrajna (**< 30 dana**), generalno se povlači nakon izlečenja povređenog tkiva

- ✓ veoma se efikasno leči
- ✓ nelečenje ili neuspeh lečenja akutnu bol pretvara u hroničnu, koja zapravo postaje sama sebi bolest.



HRONIČNA

- Kontinuiran ili recidivantni bol koji postoji i nakon normalnog očekivanog perioda potrebnog za izlečenje povređenog tkiva
- **Bol perzistira tokom dužeg vremenskog perioda**
(**duže od 3-6 meseci**)
- Lečenje hroničnog bola je dugotrajno i predstavlja veliki socioekonomski problem (bolovanje, egzistencija, socijalni status).

Akutni vs hronični bol

	Akutni bol	Hronični bol
Vreme trajanja	< 3 meseca	3 meseca ili duže
Provocirajući faktori	Jasno odredivi unutrašnji i spoljašnji faktori oštećenja (npr. operacija, povreda)	Ne mora da postoji jasno prepoznatljivo oštećenje, koje bi moglo da objasni intenzitet bola
Lokalizacija	Precizno opisiva (npr. opisati Hedove zone)	Varira. Često se prostire preko inicijalne lokalizacije akutnog bola
Značaj i funkcija	Funkcija zaštite i upozorenja radi održavanja fizičkog integriteta organizma	Funkcija zaštite i upozorenja je izgubljena. Razvoj sopstvene kliničke slike
Ciljevi lečenja	Zadovoljavajuće oslobađanje od bola	Smanjenje bola, lakše podnošenje bola, smanjenje posledica bola

Etioološka klasifikacija

NEMALIGNA

- ✓ mišićno-koštana bol
- ✓ spinalna bolna stanja
- ✓ trauma i postoperativna bol
- ✓ neurološka stanja
- ✓ migrene i tenzijske glavobolje
- ✓ bol mekih tkiva

MALIGNA

- ✓ *uzrokovana tumorom*
(visceralna, somatska, neuropatska, glavobolje)
- ✓ *uzrokovana tretmanom*
(hemoterapija, radioterapija, hirurgija, postpunkcijske glavobolje, NSAID-om uzrokovane ulceracije, dijagnostičkim metodama-biopsijom uzrokovana)



Patofiziološka klasifikacija bola

Nociceptivni bol

- Prouzrokovan aktiviranjem puteva prenosa bola, a kao odgovor na stimulus potencijalnog oštećenja tkiva

Mešoviti tip bola

- Prouzrokovan kombinacijom primarnog oštećenja i sekundarnih efekata

Neuropatski bol

- Iniciran ili uzrokovan lezijom nervnog sistema

Ipak...

nemoguće je sve bolne sindrome razvrstati u ove tri kategorije
(npr FIBROMIJALGIJA, MIGRENA..)

Terapija bolnih stanja

AKUTNIH

- Farmakološki pristup
- Cilj:
 - redukovati bol
 - prevenirati hronični bol
- Veoma efikasno se leči

HRONIČNIH

- Multimodalni pristup
- Cilj:
 - smanjenje bola
 - poboljšati:
 - fizičko funkcionisanje
 - psihološko funkcionisanje
 - socijalno funkcionisanje
- Neophodno je aktivno učešće pacijenta za efikasno lečenje

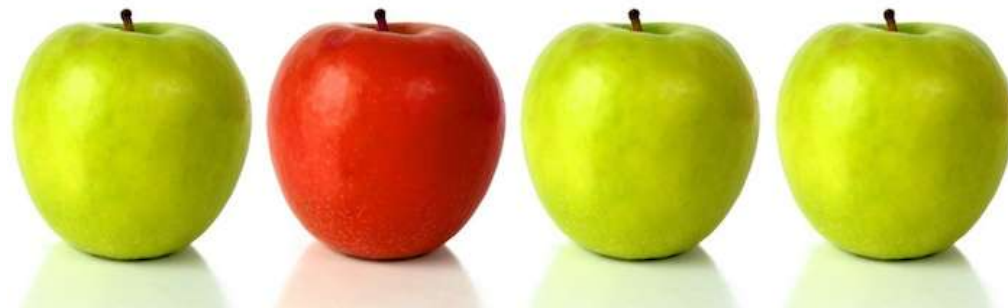
Farmakološki pristup u lečenju bola

Da li je

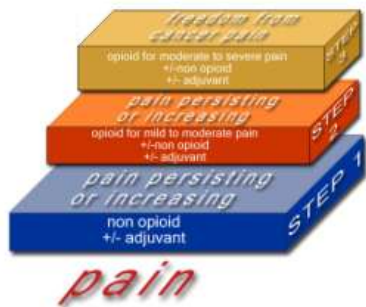


lečimo li
nociceptivni ili
neuropatski bol

?

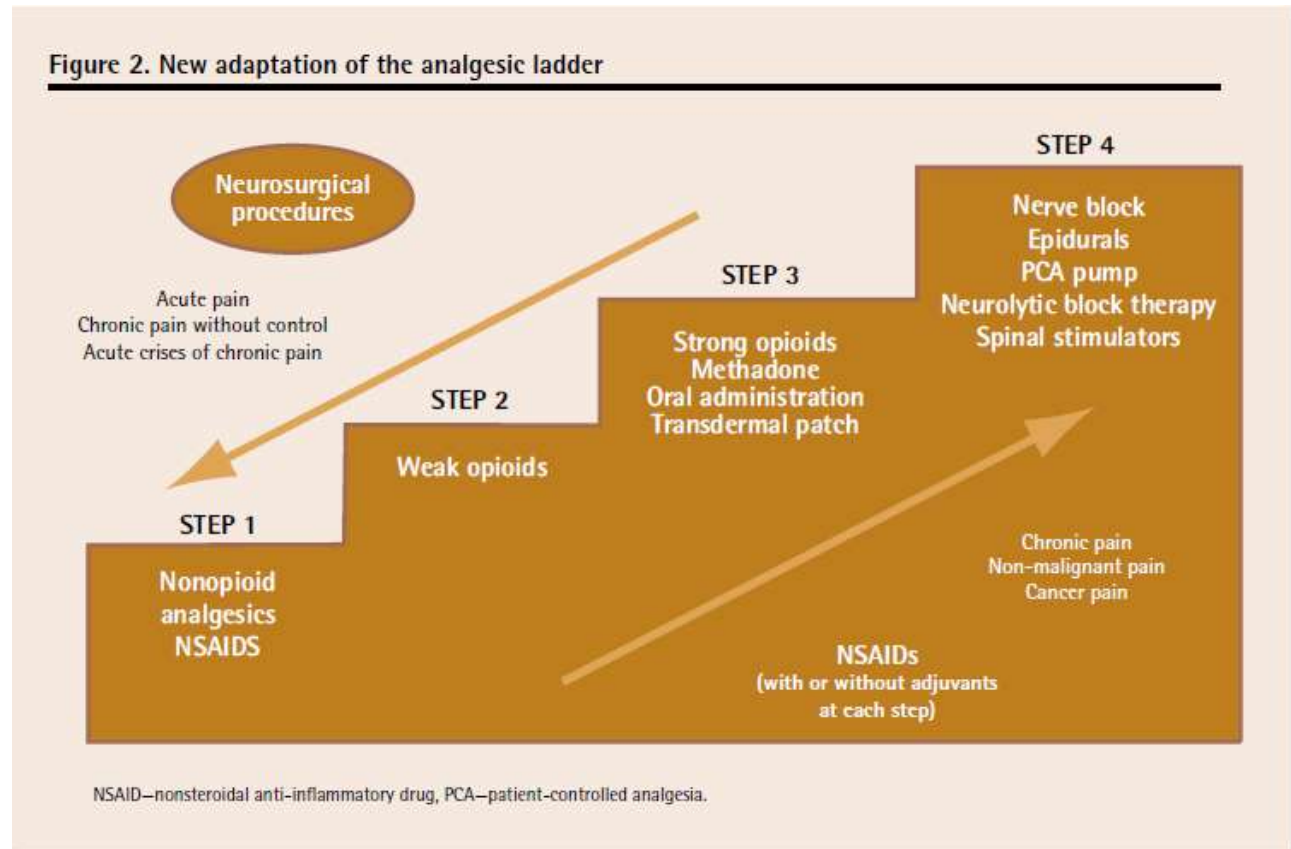


Nije svejedno!

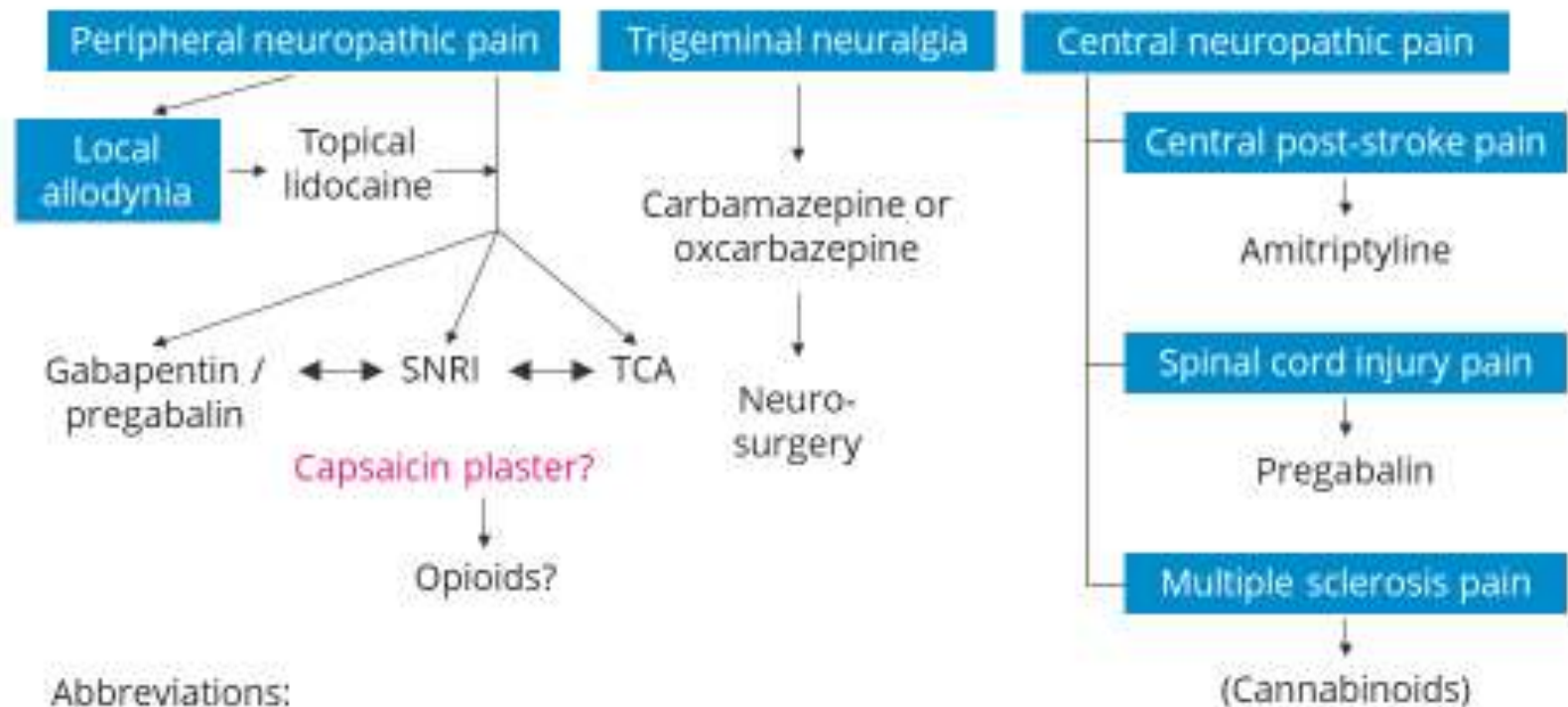


Farmakološki pristup u lečenju akutnog/nociceptivnog bola

WHO 1986.



Farmakološki pristup u lečenju neuropatskog bola



Abbreviations:

SNRI = serotonin and noradrenaline reuptake inhibitors

TCA = tricyclic antidepressants

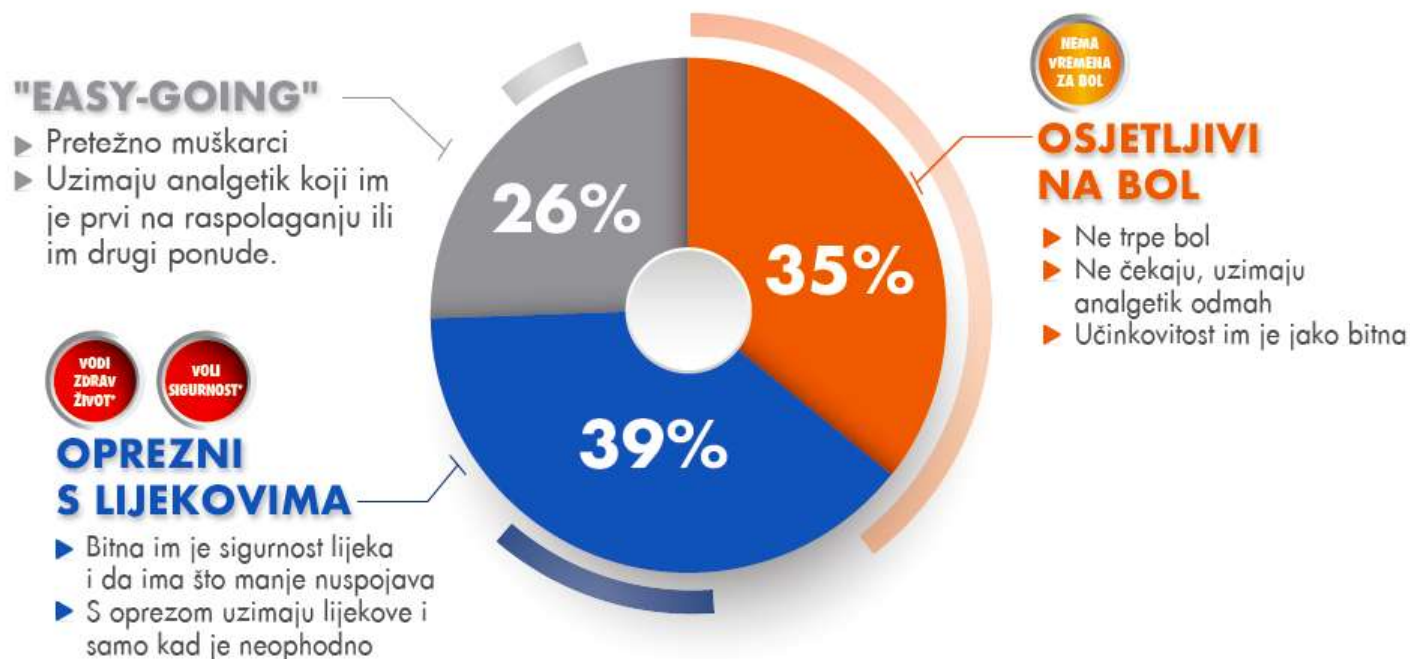
Analgetici

(grčki an = ne ; algos = bol)



- velika grupa raznorodnih lekova za ublažavanje ili uklanjanje boli (postizanje analgezije)
- ANALGETICI
 - neopioidni analgetici (NSAIL)
 - opioidni analgetici
- KOANALGETICI
 - lekovi koji osim osnovnog učinka na depresiju, konvulzije i sl. imaju i dodatni analgetski učinak

Podjela pacijenata obzirom na navike korišćenja analgetika



**Ipsos istraživanje tržišta boli (R Hrvatska), N =1000, 2016. godina*

Podela NSAIL (hemijska struktura)

Grupa lekova koja:

- ✓ smiruje bol
- ✓ normalizuje povišenu temperature i
- ✓ smiruje zapaljensku reakciju



Salicilati

Aspirin (acetylsalicylic acid)
Diflunisal
Salsalat

Derivati propionske kiseline

Ibuprofen
Dexibuprofen
Naproxen
Fenoprofen
Ketoprofen
Dexketoprofen
Flurbiprofen
Oxaprozin
Loxoprofen

Derivati acetičke kiseline

Indometacin
Tolmetin
Sulindac
Etodolac
Ketorolac
Diclofenac (Safety alert by FDA)
Nabumeton

Enolic acid (Oxicam) derivati

Piroxicam
Meloxicam
Tenoxicam
Droxicam
Lornoxicam
Isoxicam

Derivati fenamičke kiseline (Fenamati)

Mefenamic acid
Meclofenamic acid
Flufenamic acid
Tolfenamic acid

Selektivni COX-2 inhibitori (Coxibi)

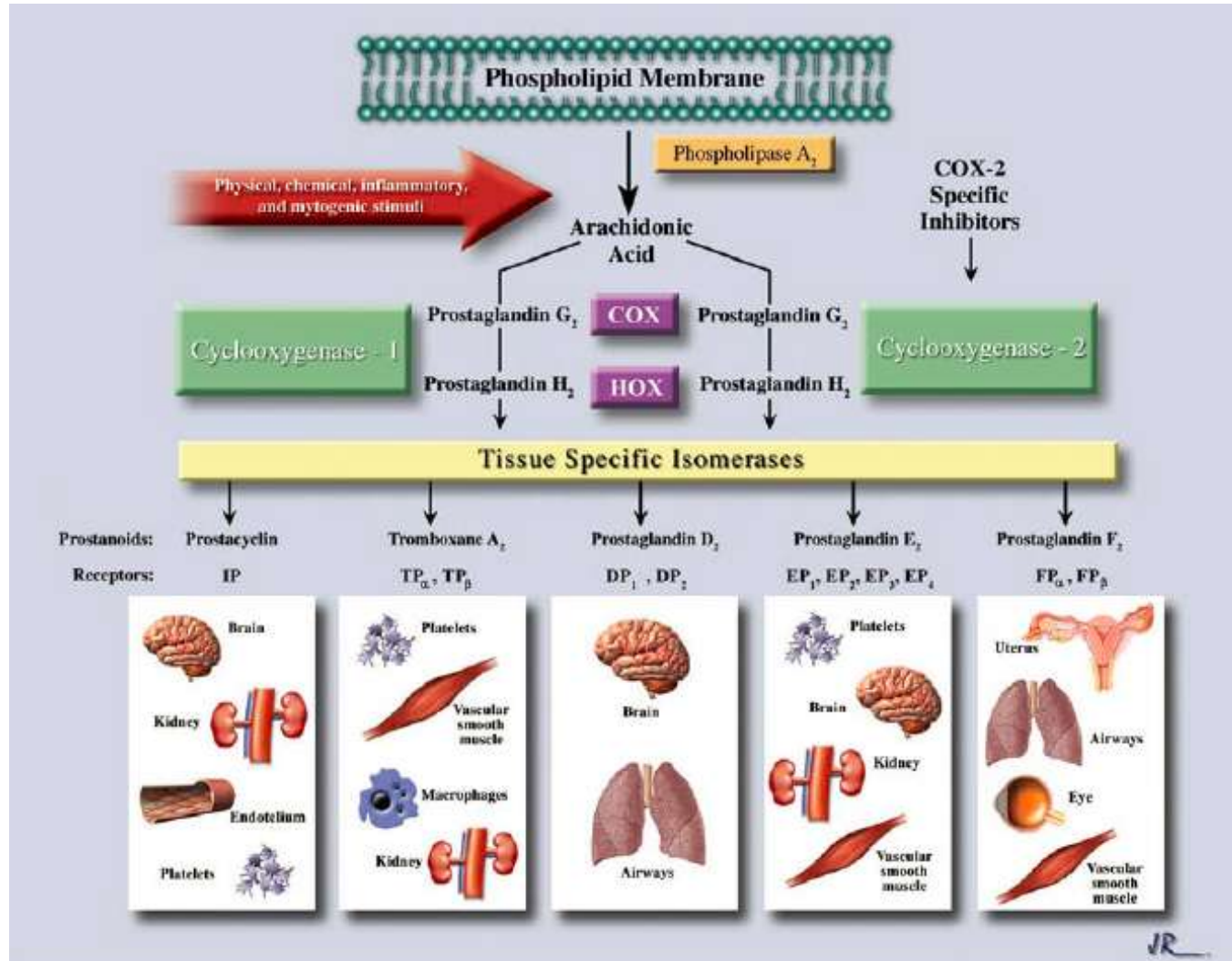
Celecoxib (FDA upozorenje)
Rofecoxib (povučen s tržišta)
Valdecoxib (povučen s tržišta)
Parecoxib FDA povučen, licenciran u EU
Etoricoxib nije odobren od FDA,
licenciran u EU

PARACETAMOL

Sulfonanilidi

Nimesulid

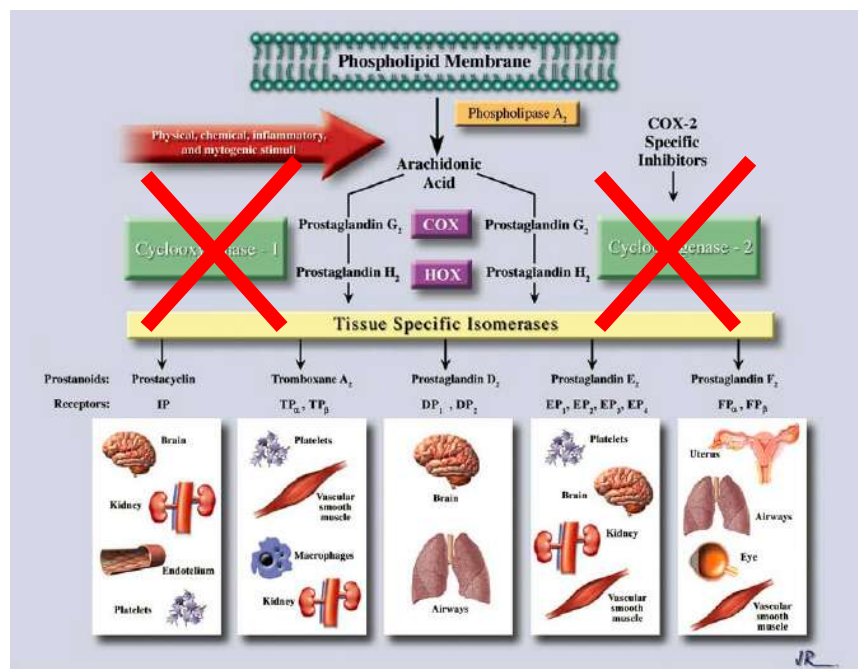
Mehanizam dejstva NSAID



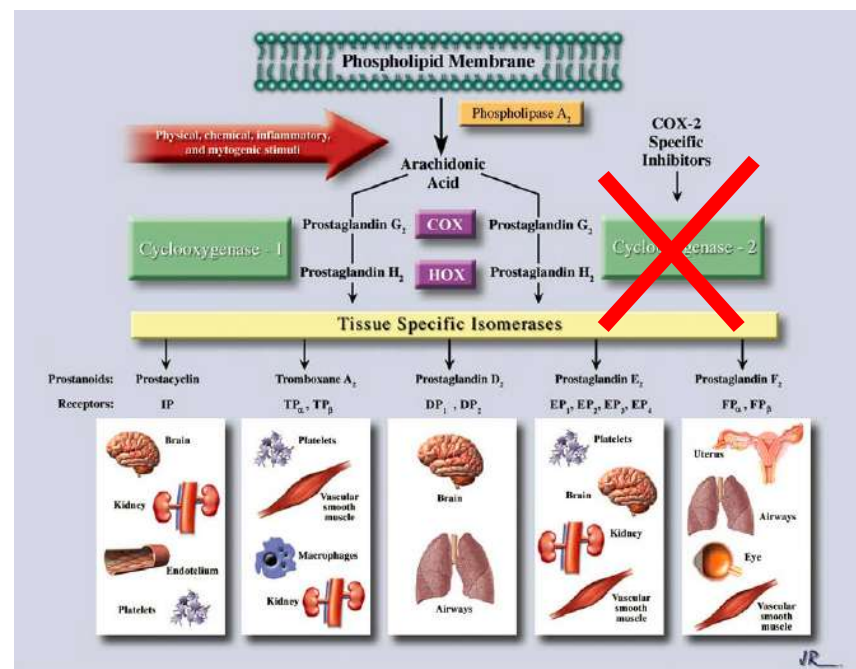
Production and action of prostaglandins. Adapted from FitzGerald GA, Patrono CP. The coxibs, selective inhibitors of cyclooxygenase-2. N Engl J Med 2001; 345: 433-442.

Podela NSAIL (mehanizam dejstva)

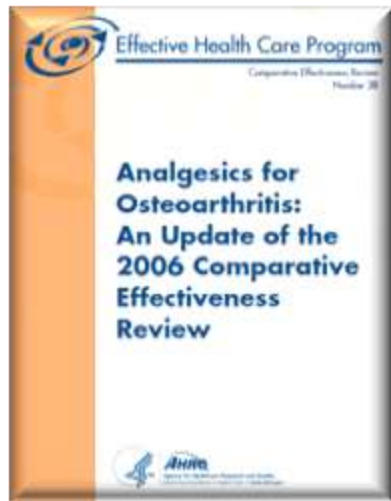
NESELEKTIVNI NSAIL (blokiraju COX 1 i COX-2)



SELEKTIVNI NSAIL (blokiraju COX-2)



Efikasnost & selektivnost NSAIL



Cyclo-oxygenase-2 (COX-2) selective, partially selective, or non-selective oral NSAIDs are similarly effective in controlling pain [8].



Summary of Evidence

Benefits:

- Celecoxib versus nonselective nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs):
 - There were no clear differences between celecoxib and various nonselective NSAIDs in efficacy for pain relief or withdrawals due to lack of efficacy.
- Partially selective NSAIDs versus nonselective NSAIDs:
 - Meloxicam, etodolac, and nabumetone were associated with no clear differences in efficacy compared to nonselective NSAIDs in patients with osteoarthritis.
- Nonselective NSAIDs versus nonselective NSAIDs:
 - There were no clear differences in efficacy between various non-aspirin, nonselective NSAIDs

EFIKASNOST JE SLIČNA !

Ipak... razlike u dejstvu NSAIL

Farmakokinetičke karakteristike utiču na terapijske efekte i neželjene efekte

- brzina apsorpcija i distribucija- početak dejstva leka; relevantna kod terapije akutnog bola
- poluvreme eliminacije- supstance koje se brzo eliminišu imaju kratkotrajno dejstvo, dok supstance koje se eliminišu sporo imaju dugotrajno dejstvo, ali se time povećava incidencija pojave neželjenih dejstava

Table 1 | Pharmacokinetic characteristics of oral COX inhibitors

Selectivity	Agent	$t_{50\%}$ (h)	t_{max} (h)	F_o (%)	V_d (l/kg)
Acidic COX inhibitors					
Nonselective	Ibuprofen	2	0.5–2.0	100	~0.15
	Ketoprofen	2–4	1–2	90	~0.15
	Lornoxicam	4–10	0.5–2.0	100	~0.15
	Naproxen*	12–15	2–4	90–100	~0.15
	Piroxicam*	30–60	3–5	100	~0.15
Preferential‡	Meloxicam	20	5–6	~90	~0.15
	Diclofenac	1–2	0.5–12.0§	~60	~0.15
Selective	Lumiracoxib	2–6	1–3	74	~0.15
Nonacidic COX inhibitors					
Nonselective	Propyphenazone	1.0–2.5	0.5–1.5	~100	2
	Dipyron [¶]	2–4	1–2	~100	~1
Preferential‡	Acetaminophen	1.5–2.5	0.5–1.5	70–100	~1
	Celecoxib [#]	6–12	2–4	20–60	4
Selective	Rofecoxib	15–18	2–4	93	1.5
	Etoricoxib	20–26	1	100	~2

*Enterohepatic circulation. †Preferential for COX2. §Depending on the galenic formulation. ||Selective for COX2. ¶Active metabolite is 4-methylaminophenazone. #Depending on CYP2C9 status. Abbreviations: COX, cyclo-oxygenase; $t_{50\%}$, plasma elimination half-life; t_{max} , time to maximal plasma concentration; F_o , oral bioavailability; V_d , volume of distribution.

Interakcije:

➤ Ne preporučuje se:
uzimanje dva NSAIL leka

➤ Uzimanje neselektivni NSAIL sa Aspirin po šemi:
Ibuprofen 30min posle brzo delujućeg apirina ili
Min 8h pre uzimanja Aspirina uzeti Ibuprofen (FDA)

Neželjeni efekti NSAIL-a

- ☐ Gastrointestinalni trakt
 - Peptički ulkus
 - Erozivni gastritis
 - Duodenitis, ezofagitis**Krvarenje**
- ☐ Kardiovaskularni sistem
 - ☐ Vaskularni než.dejstva
 - ☐ Než dejstva na koronarni sistem
 - ☐ Infarkt miokarda
- ☐ Bubrezi
 - Poremećaj acido bazne ravnoteže
 - ABI
 - Nefrotski sindrom

Gastrointestinalna neželjena dejstva



- Aktivnošću enzima ciklooksigenaze 1 (COX-1) stvaraju se prostaglandini bitni za regulaciju fizioloških funkcija organizma (povećanje protoka krvi kroz zid digestivnog trakta i lučenje sluzi koja štiti sluznicu od nagrizajućeg delovanja kiseline u želucu)
- GI neželjena dejstva kod primene NSAID su u **asimptomatska** dok se komplikacija ne desi (nema bolova, mučnine...kao predznaka komplikacije)
- Rizik postoji primenom bilo kog oblika NSAID (oralno, kao i parenteralno, rektalno, iv) jer su efekti NSAID sistemski
- Promene u formulaciji leka (enter obložene tablete, gastrozistentne, film tablete) takođe ne dovode do izostanka oštećenja sluzokože želuca

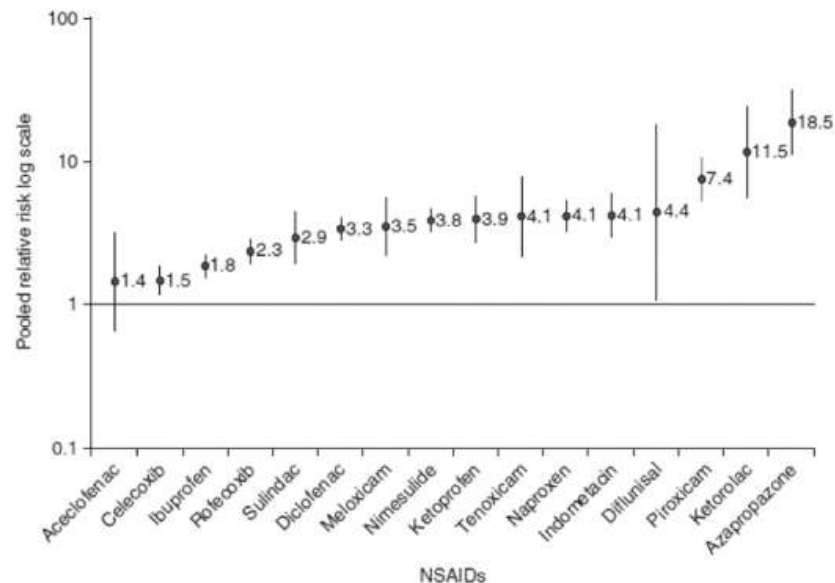


Fig. 1. Pooled relative risks and 95% CIs of upper gastrointestinal complications associated with the use of individual NSAIDs [13]. Vertical bars denote 95% CIs. (Reproduced with permission Castellague et al. [13]; reproduction granted under Creative Commons Attribution Noncommercial license.)

- Rizik za nastanak GIT komplikacija **zavisi od samog NSAID**;
- selektivni COX-2 NSAID imaju povoljniji profil GI rizika (značajno manje, ali ne i odsustvo GIT komplikacija)

Prevencija neželjenih efekti NSAIL u GIT-u



Prvi korak u propisivanju NSAILa je

- procena faktora rizika
- I odnosa rizik- benefit



Mali rizik
(normalno)

- Bez dole navedenih faktora rizika

Umeren rizik
(Bar jedan od navedenih)

- **Stariji od 60 god**
- Uz NSAIL uzimaju malu dozu ASA ili kortikosteroide
- Imaju podatak o dispepsiji
- Imaju podatak o klinički ispoljenom peptičkom ulkusu
- Uzimaju velike doze NSAIL ili dva NSAILa

Visoki rizik

- Ranije krvarenje iz GIT-a
- Istovremeno uzimaju NSAIL i OAT ili
- Imaju tri gore navedena faktora za umeren rizik od krvarenja

Kod pacijenata sa malim (normalnim) GI rizikom propisivanje ne selektivnih NSAIL sa ili bez IPP ili COX-2 selektivne NSAIL

Srednji rizik- NSAIL sa IPP

Kod pacijenata sa **visokim GI rizikom** (uključujući i one sa niskim dozama Aspirina), preporučuju se **COX-2 selektivni NSAIL u kombinaciji sa IPP**

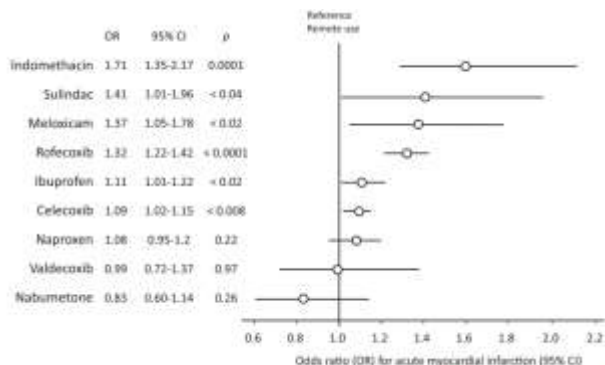
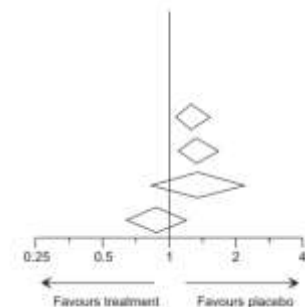
**ESCEO
PREPORUKA:**

Kardiovaskularna neželjena dejstva



- Permanentna inhibicija COX enzima sprečava sintezu vazoprotektivnog prostaciklina- glavni uzrok pojave kardiovaskularnih neželjenih efekata terapije COX inhibitorima.
- Nijedan NSAIL ne povećava rizik od moždanog udara
- Koksibi i diklofenak povećavaju rizik od velikih koronarnih neželjenih dejstava
- Ibuprofen povećava rizik od velikih koronarnih ali ne i vaskularnih događaja
- Naproxen ima manje vaskularnih než.dejstava od drugih NSAIL i ne povećava rizik od velikih koronarnih događaja
- Rizik od vaskularnih događaja

Treatment	RR coxib vs. other treatment (95% CI)	Adjusted RR vs. placebo (95% CI)	p
Coxib	—	1.37 (1.14-1.66)	0.0009
Diclofenac	0.97 (0.84-1.12)	1.41 (1.12-1.78)	0.0036
Ibuprofen	0.92 (0.58-1.46)	1.44 (0.89-2.33)	0.14
Naproxen	1.49 (1.16-1.92)	0.93 (0.69-1.27)	0.66



Bhala N, Emberson J, Merhi A, Abramson S, Arber N, Baron JA, et al. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2013;382:769–79.

Renalna neželjena dejstva

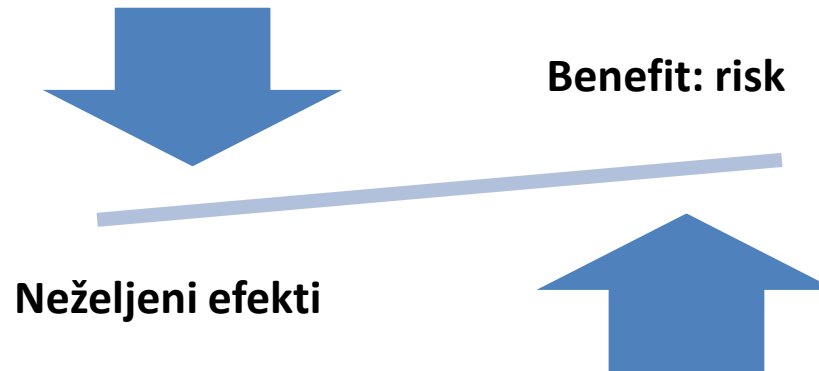


- Enzimi COX-1 i COX-2- uloga u održavanju protoka krvi u bubrezima i stepena glomerularne filtracije (izuzeci: paracetamol i metamizol).
- Faktori rizika za renalna neželjena dejstva su:
 - stariji od 65 godina,
 - prethodna bolest bubrega,
 - udružena terapija diureticima ili ACE inhibitorima, kao i
 - ranije ustanovljeni deficit tečnosti u organizmu.
- Rizik od pojave neželjenih efekata je dozno zavistan, ali podjednak za neselektivne i selektivne NSAIL



- Redovno pratiti ureu, kreatinin, krvni pritisak, pojavu edema
- Dobra hidratacija je veoma važna za smanjenje než.efekata
- U slučaju BI obustaviti primenu NSAIL

Optimalan izbor NSAID



Contents lists available at [ScienceDirect](#)

Seminars in Arthritis and Rheumatism

journal homepage: www.elsevier.com/locate/semarthrit



Efficacy and safety of oral NSAIDs and analgesics in the management of osteoarthritis: Evidence from real-life setting trials and surveys

Jean-Pierre Pelletier, MD^{a,*}, Johanne Martel-Pelletier, PhD^a, François Rannou, MD, PhD^b,
Cyrus Cooper, MD, PhD^{c,d}

Thus, drug choice is dictated by their safety profile, according to different risk factors, and patients' concomitant diseases and medical conditions

Najčešća bolna stanja

Muskuloskeletni bolni sindromi (reumatološki i ortopedski pacijenti)	Bolna stanja kod neuroloških bolesti
Bol u leđima	Radikulopatije
Bol u vratu	Kompresivne neuropatije
Bol u ramenu	Bolna dijabetesna neuropatija
Osteoartritis i RA	Trigeminalna neuralgija
Miofascijalni bol	Bol iz fantomskog ekstremiteta
Fibromijalgija	Bol nakon moždanog udara
Sindrom složenog regionalnog bola	Bol kod MSa
	Bol kod Parkinsonove bolesti

Ketoprofen-indikacije

- ✓ **Osteoartritis**
- ✓ Reumatoidni artritis
- ✓ Serološki negativan spondiloartritis
- ✓ Giht, pseudogiht
- ✓ **Vanzglobni reumatizam**
- ✓ Posttraumatski bol
- ✓ **Postoperativni bol**
- ✓ Dismenoreja
- ✓ Bolovi kod tumorskih metastaza na kostima

Uk! Ne zlostaj se samo uz recept.
Samo za stručnu javnost.

SANDOZ A Novartis Division

Dismenoreja
artritis
Bol
Osteoartritis
ankilozirajući spondilitis
Giht
psorijatični artritis
spondilitis
Giht, pseudogiht
reaktivni
tendinitis
Posttraumatski Bol
Postoperativni
reumatizam
dismenoreja
spondilitis
reumatizam
dismenoreja
Reumatoidni artritis
Serološki negativan spondiloartritis
Vanzglobni REUMATIZAM
sinovitis, burzitis, kapsulitis, tenosinovitis

Ketonal® forte
film tablete, 100mg
INN ketoprofen

Više od 40 godina kliničkog iskustva!

1. Benicewicz B, et al. J Pharm Sci 2009; 94: 203-206.



Prikaz slučaja:

postoperativni bol



Rtg desnog kolena- fiksacija nakon operativno rešene rupture prednjeg ukrštenog ligamenta (ACL)

- 45-godišnja pacijentkinja koja dolazi zbog bola nakon **operacije kolena** koju je imala pre 3 dana. Operacijom je zbrinuta **ruptura ACL** koju je zadobila na skijanju u inostranstvu.
- Savetovano joj je da uzima **paracetamol** plus **oksikodon 3x dnevno**.
- Međutim, ova terapija nije bila dovoljno delotvorna; pacijentkinja je pri tom imala i izraženu mučninu.

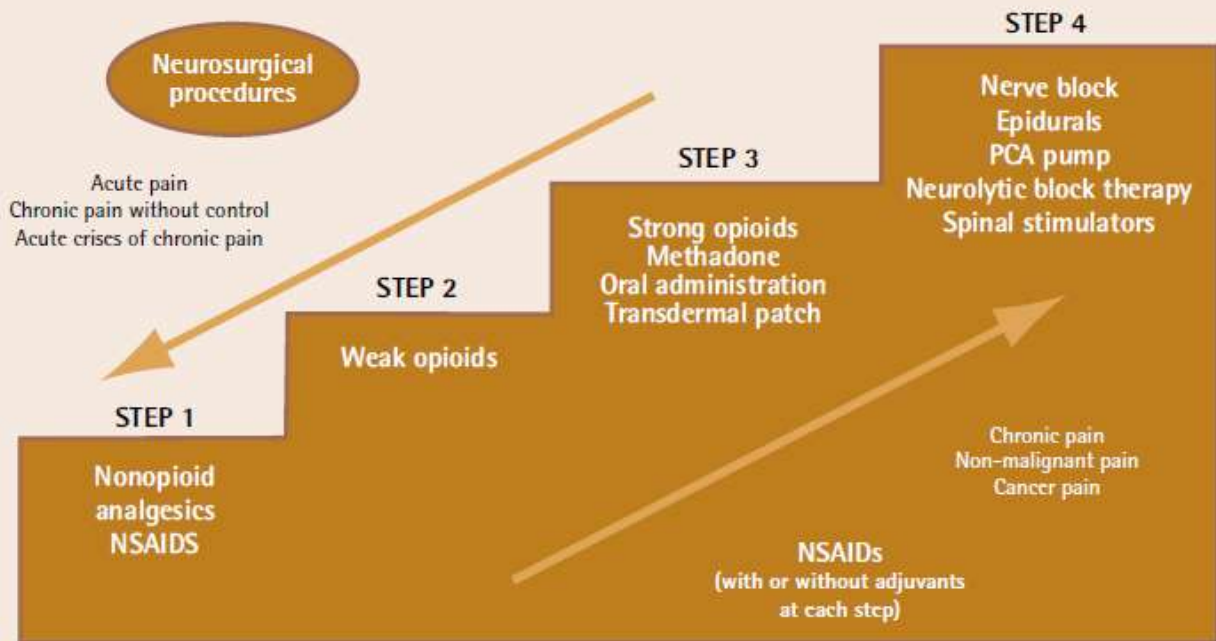
N.I. je energična, aktivna žena bez ikakvih drugih komorbiditeta





WHO 1986.

Figure 2. New adaptation of the analgesic ladder



NSAID—nonsteroidal anti-inflammatory drug, PCA—patient-controlled analgesia.

Th dilemma 1

NSAIL je lek izbora,
ali...



Kod naše pacijentkinje sa postoperativnom bolom, šta bi bila Vaša najveća briga ?

- A. **NSAIL mogu pojačati post-operativno krvavljenje ?**
- B. NSAIL povećavaju rizik za infarkt miokarda ?
- C. NSAIL povećavaju rizik za krvarenje iz GI-trakta?
- D. Sve prethodno navedeno

postoperativni bol

Mogu li NSAIL povećati postoperativno krvarenje?



- naprotiv nedavna meta analiza je pokazala da nema dokaza koji pokazuju povećanje krvarenja nakon tonzilektomije
- NSAIL utiču na funkciju trombocita, ali mogućnost intenzivnog krvarenja je zanemarljiva nakon konačnog uspostavljanja postoperativne hemostaze
- Zaključak- NSAIL su terapija izbora kod postoperativnog bola, kada želimo postići jak analgetski efekat uz minimalna neželjena dejstva

Lewis et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and perioperative bleeding in paediatric tonsillectomy. Cochrane Database Syst Rev. 2013

Riggin et al. A 2013 updated systematic review & meta-analysis of 36 randomized controlled trials; no apparent effects of non steroidal anti-inflammatory agents on the risk of bleeding after tonsillectomy. Clin Otolaryngol. 2013



Da li su NSAIL efikasni kao i opiodi ?

- Paracetamol, slabi opiodi (*oxycodone, codeine, tramadol*) i NSAIL- najčešće korišćeni lekovi u lečenju postoperativnog bola

Does multimodal analgesia with acetaminophen, nonsteroidal antiinflammatory drugs, or selective cyclooxygenase-2 inhibitors and patient-controlled analgesia morphine offer advantages over morphine alone? Meta-analyses of randomized trials. Anesthesiology. 2005;103:1296-1304



..... Ili su u ovoj igri čak i korisniji?

NSAIL (u okviru multimodalne analgezije) su efikasni u redukciji bola, smanjuju korišćenje opioda, smanjenju nauzeje, povraćanja i sedacije u poređenju sa morfinom kao monoterapijom u tretmanu postoperativnog bola.

Kombinacija paracetamola i NSAIL je efikasnija od bilo koje druge monoterapije.



I ne manje važno....

U postoperativnom periodu u ortopedskoj hirurgiji nije prisutan samo bol već i znaci traumatizacije kostiju i mekih tkiva praćeni **otokom i inflamacijom** na koje NSAIL takođe mogu pozitivno uticati, ukoliko se primene **u punim th dozama!**

Ong et al . Combining paracetamol (acetaminophen) with nonsteroidal antiinflammatory drugs: a qualitative systematic review of analgesic efficacy for acute postoperative pain. Anesth Analg. 2010

Ketoprofen

učesnik duela



SUMMARY

Duplo slepa RCT poredila je efekte i.v. ketoprofen 200 mg, sa ekstraduralno aplikovanim morfinom 4 mg kod 32 pacijenta nakon **artroplastike kuka i kolena**.

Redukcija bola 1h nakon primene je u proseku nastupila kod 44% u grupi sa ekstraduralnim morfijumom i kod 54% u grupi ketoprofena.

Nije bilo razlike između grupa u VAS skali, redukciji bola, i dodatnim zahtevima za analgezijom (i. v. paracetamol).
Hiperkapnija veća od 6.0 kPa kod 3 pacijenta u grupi sa morfijumom je zahtevala primenu Naloxona (vs nijednog pacijenta u grupi ketoprofena).

Nije bilo razlike između grupa u neželjenim efektima, osim urinarne retencije koja je bila češća u grupi sa ekstraduralnim morfijumom ($P < 0.05$).

”...možemo zaključiti da **ketoprofen može biti efikasna alternativa ekstraduralnom morfijumu** nakon artroplastike kuka i kolena ”

British Journal of Anaesthesia 1994; 72: 383–387

Ketoprofen for pain after hip and knee arthroplasty

J.-L. HOMMERIL, J.-M. BERNARD, F. GOUIN AND M. PINAUD

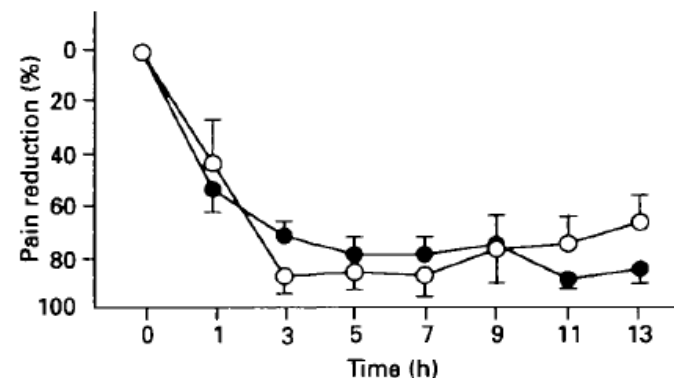
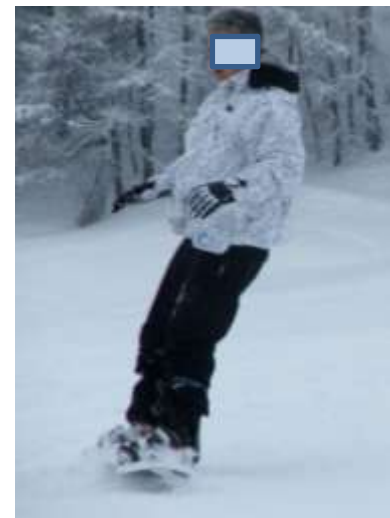


FIG. 1. Pain scores on a 100-mm visual analogue scale and pain reduction (VAS score at T0 – VAS score obtained at a specific time)/VAS score at T0, in the ketoprofen (●) and extradural morphine (○) groups. There are no significant differences between groups.

Prikaz slučaja

- 53-godišnji lekar sa bolovima i ukočenošću u kolenima, posebno levom, najizraženijim ujutru nakon buđenja i prilikom većih fizičkih aktivnosti. Jutro nakon treninga se probudio sa otokom levog kolena, koje ga boli i zateže prilikom hoda.
- Njegov OA je počeo pre par godina kada je intenzivnije počeo da se bavi *snowboard*-om, a ponekad i skijanjem na vodi. Iste epizode otoka kolena imao je dva puta prošle godine.
- Njegov prijatelj ortoped je tom prilikom indikovao intraartikularnu injekciju kortikosteroida i mirovanje, što je bilo efikasno, ali mu je ovom prilikom savetovao fizikalnu terapiju.



osteoartritis kolena

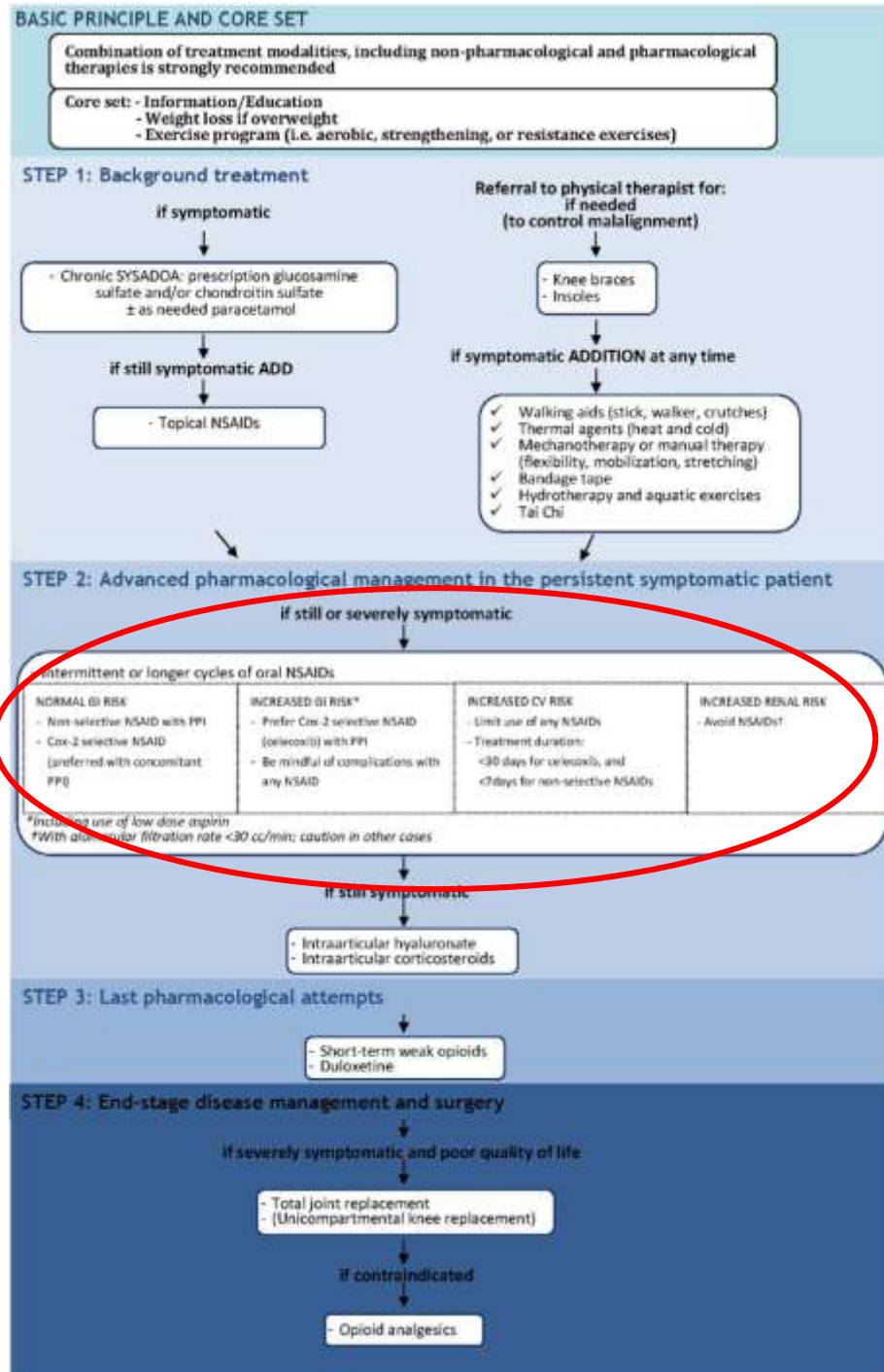
- ✓ Na Rtgu je potvrđen OA srednje teškog stepena.
- ✓ Paracetamol i NSAIL gelovi bez značajnog efekta na redukciju bola i otoka
- ✓ Redovno koristi glukozamin sulfat već godinu dana

OSTEOARTHRITIS



ESCEO preporuke 2019

Bruyere O. An updated algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO). Seminars in Arthritis and Rheumatism 2019 <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2019.04.008>



Rizik uvek postoji...



Rizik smanjujemo *skraćujući vreme davanja leka...*

- Intermittent or longer cycles of oral NSAIDs

NORMAL GI RISK

- Non-selective NSAID with PPI
- Cox-2 selective NSAID (preferred with concomitant PPI)

INCREASED GI RISK*

- Prefer Cox-2 selective NSAID (celecoxib) with PPI
- Be mindful of complications with any NSAID

INCREASED CV RISK

- Limit use of any NSAIDs
- Treatment duration:
 <30 days for celecoxib, and
 <7 days for non-selective NSAIDs

INCREASED RENAL RISK

- Avoid NSAIDs†

*Including use of low dose aspirin

†With glomerular filtration rate <30 cc/min; caution in other cases

što nameće potrebu za što efikasnijim NSAIL

Dakle, neophodna je efikasnost u što kraćem vremenskom periodu...

...I mogućnost postizanja adekvatne koncentracije u samom zglobu kolena

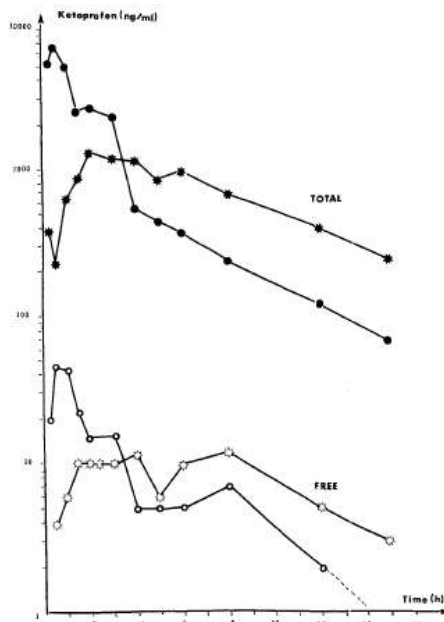
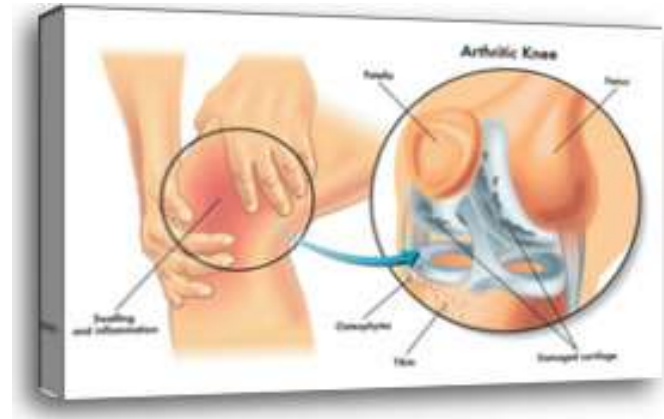


Fig. 1. Mean serum and synovial fluid concentration-time profile of total and free ketoprofen after the administration of a single 100 mg intramuscular dose. (Total ketoprofen in serum (●) and synovial fluid (★); free ketoprofen in serum (○) and synovial fluid (☆).)



Parameters		Serum	Synovial fluid
C_{max} (ng/ml)	Total	6,550	1,290
t_{max} (hr)	Total	0.5	2
$AUC_{(0-15)}$ (ng · hr · ml ⁻¹)	Total	15,356	10,699
	Free	127	119
MRT (hr)	Total	1.96	5.48
	Free	2.48	6.84

MRT, mean residence time.

Netter et al. Total and free ketoprofen in serum and synovial fluid after intramuscular injection. Clin Pharmacol Ther. 1987 Nov;42(5):555-61.

osteoarthritis kolena

Prikaz slučaja

46- godišnja pacijentkinja dolazi zbog bola u leđima koji se šire duž desne noge u stopalo. Bolovi su počeli pre 14 dana nakon duže vožnje prilikom odlaska na odmor u Grčku, ali su tada bili manjeg intenziteta nego sada.

Nakon podizanja kofera, prilikom pakovanja na putu nazad, pre 2 dana, pacijentkinja se potpuno “ukočila”- zapravo je osetila oštar bol u leđima i duž noge i nemogućnošću da se uspravi. Uzimala je Brufen 2 dana po 2 tablete, juče 3 ali bez nekog značajnog efekta. Kada se namesti u krevetu bolovi malo uminu. **Negira druge bolesti od značaja.**



Objektivno: **pokretljivost LS kičme značajno ograničena** bolom, P-P=50cm, pacijentkinja ne može da zauzme fiziološki uspravan stav, **Lazarević pozitivan na 40 stepeni desno**, spazam PVM LS kičme levo, ispitivanje snage limitirano bolom ali ne imponuje kao autentična slabost DF stopala, MTR simetrični, **hipestezija dermatoma L4, S1**. Hod antalgican.

bol u leđima

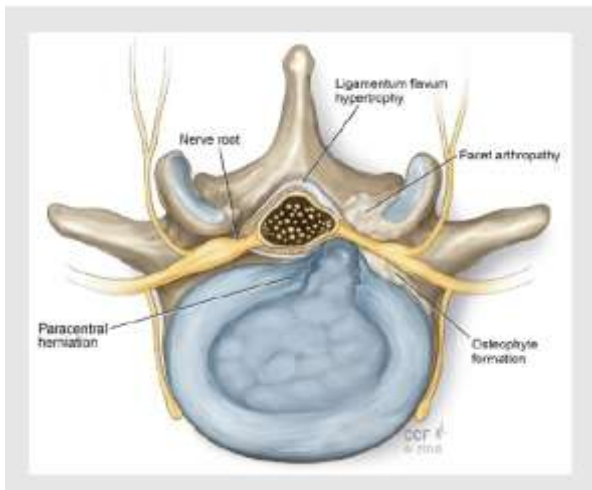
Da li je hronični bol u leđima \$kup ?

Bol u leđima

- Više od 70% osoba tokom svog života doživi bol u leđima
- 20% pacijenata- ima simptome tokom cele godine
- U 95% nepoznate etiologije
- Odsustvovanje sa posla
 - Bol 6 meseci< 50% se vraća na posao,
 - Bol 2 godine – radna sposobnost – nikada (*Hoy et al, 2012*).



Algoritam lečenja akutnog bola u leđima

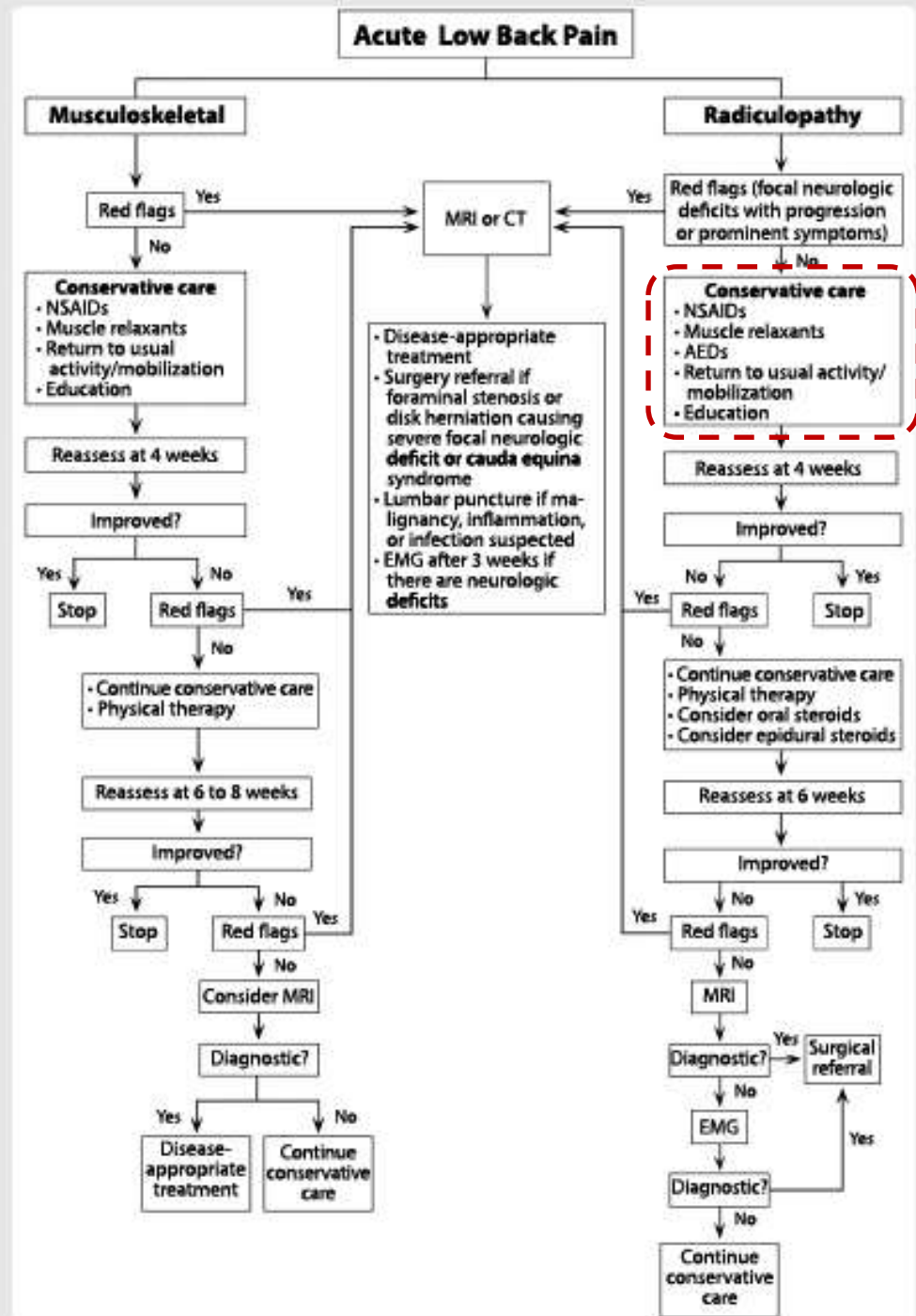


Review Article CONTINUUM

Low Back Pain

Jinny O. Tavee, MD; Kerry H. Levin, MD, FAAN

Continuum (Minneapolis) 2017;23(2):467-486.



Akutna radikulopatija



NSAIL

mišićni relaksans

Imamo li još neku mogućnost?

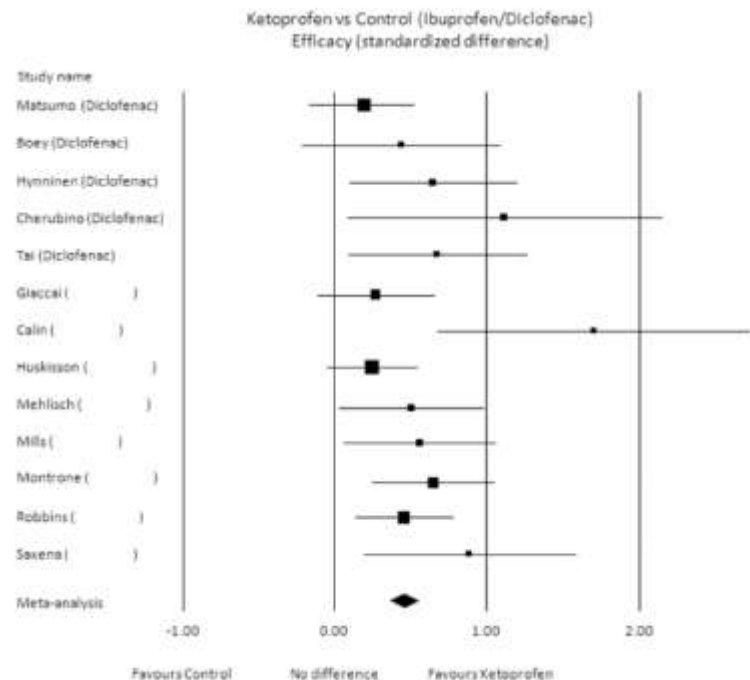
NEZAOBILAZNO !!!

Informisanje pacijenta- 70-90% slučajeva oporavi vremenom

Ketoprofen vs. Ibuprofen vs. Diclofenak



P. Sarzi-Puttini, F. Atzeni, L. Lanata, M. Bagnasco Efficacy of ketoprofen vs. ibuprofen and diclofenac: a systematic review of the literature and meta-analysis Clin Exp Rheumatol, 2013.



OBJECTIVES:

Meta-analysis of RCTs.

METHODS:

.....comparing the efficacy of oral ketoprofen (50-200 mg/day) ibuprofen (600-1800 mg/day) or diclofenac (75-150 mg/day).

RESULTS:

A total of 13 RCTs involving 898 patients

CONCLUSIONS:

The efficacy of orally administered **ketoprofen** in relieving moderate severe pain and improving functional status and general condition **was significantly better** than that of ibuprofen and/or diclofenac.

Prikaz slučaja



- 52-godišnja pacijentkinja žali se na bolove u rukama i ručnim zglobovima, oticanje prstiju i bolove u stopalima u predelu MTP zglobova.
- Posebno joj je teško jutarnje ustajanje iz kreveta, kao i ukočenost u zglobovima satima nakon buđenja.
- Povećan zamor je dodatno opterećenje kao i bol prilikom odvrtnja slanine i otključavanja i zaključavanja vrata.
- Tegobe traju 2 meseca
- Nakon posete reumatologu postavljena je dijagnoza RA i preporučena je terapija Metotrexatom

Reumatoidni
arthritis

Th dilemma

- A. NSAIL se mogu koristiti kao dodatna terapija kod pacijenata sa RA ✓
- B. NSAIL se ne koriste kod pacijenata sa RA zbog povećanog KV rizika
- C. NSAIL se ne koriste kod pacijenata sa RA zbog povećanog gastrointestinalnog rizika

Reumatoidni
artritis



Kardiovaskularni rizik NSAIL kod bolesnika sa (RA)

- 17.320 pacijenata sa RA i 69.280 u kontrolnoj grupi
- Praćena pojave srčanog udara, moždanog udara ili smrti uzrokovane kardiovaskularnim poremećajima u razdoblju od 4,9 godina
- 10 najčešće propisivanih lekova u Danskoj iz grupe NSAIL-a : **ibuprofen, diklofenak, etodolak, celekoksib, piroksikam, rofekoksib, naproksen, ketoprofen, nabumeton i indometacin.**
- Prosečno korišćenje NSAIL 15 meseci
- Povećanje kardiovaskularnog rizika?
 - **ketoprofen i naproksen - neutralan uticaj**
 - ostali NSAIL-i povećanje kardiovaskularnog rizika od 11% do 35%
 - diklofenak, koksibi – najveće povećanje kardiovaskularnog rizika

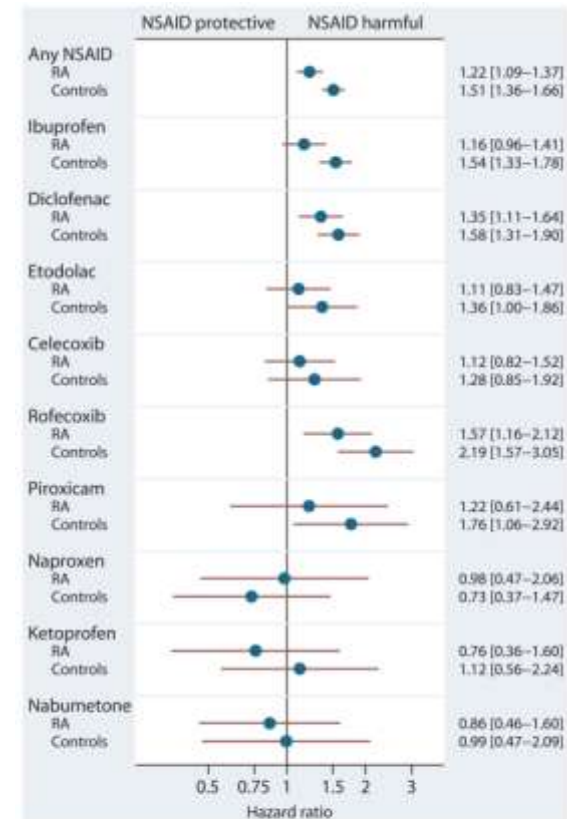


Figure 3 Cardiovascular risk associated with non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in patients with rheumatoid arthritis (RA) and controls. Reference: non-exposure in the RA and control group, respectively.

Prikaz slučaja

- Pacijentkinja, stara 18 godina dolazi na pregled zbog uganuća skočnog zgloba, koji se desio pre par sati prilikom spuštanja niz stepenice
- Rtg snimak- bez koštano zglobnih lezija
- Negira druge bolesti od značaja



Posttraumatski bol

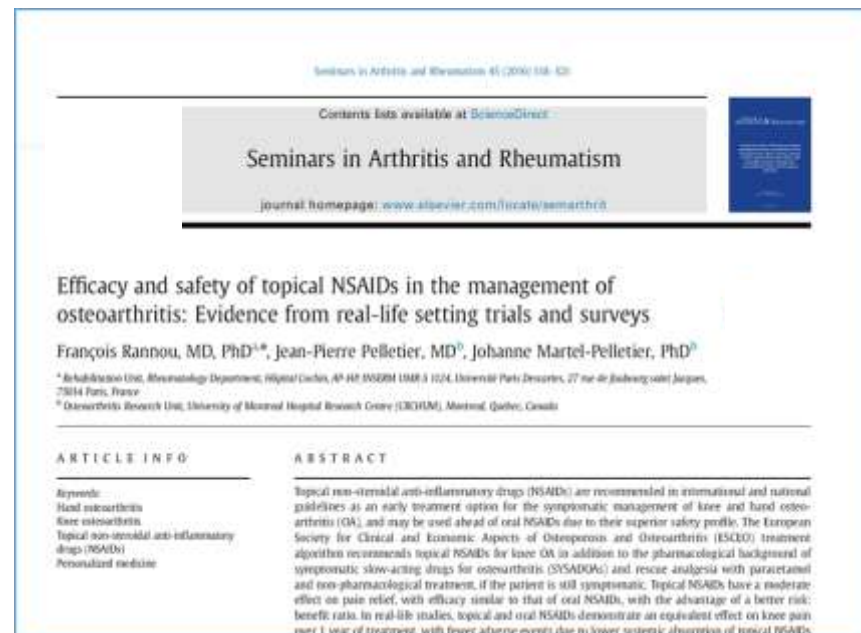
Terapijske opcije

Posttraumatski
bol

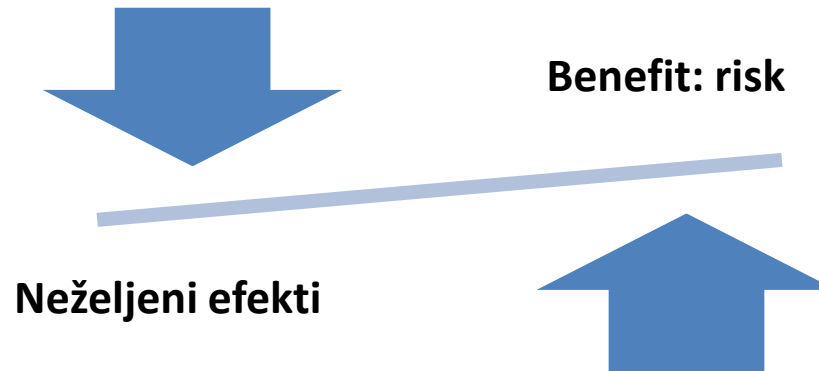
- RICE protokol (imobilizacija noge, led, kompresija i elevacija) u prvih 48-72h
- U kontroli bola i inflamacije se najčešće koriste topikalni NSAID

Ketoprofen gel:
Mala molekularna težina
Velika penetrabilnost
kroz kožu

**Ketoprofen (260 daltona)
Diklofenak (330 daltona)
Indometacin (350 daltona)**



Dakle... optimalan izbor NSAID



Contents lists available at [ScienceDirect](#)

Seminars in Arthritis and Rheumatism

journal homepage: www.elsevier.com/locate/semarthrit



Efficacy and safety of oral NSAIDs and analgesics in the management of osteoarthritis: Evidence from real-life setting trials and surveys

Jean-Pierre Pelletier, MD^{a,*}, Johanne Martel-Pelletier, PhD^a, François Rannou, MD, PhD^b,
Cyrus Cooper, MD, PhD^{c,d}

Thus, drug choice is dictated by their safety profile, according to different risk factors, and patients' concomitant diseases and medical conditions

EFIKASNOST

Efficacy of ketoprofen vs. ibuprofen and diclofenac: a systematic review of the literature and meta-analysis

P. Sarzi-Putini¹, F. Atzeni¹, L. Lanata², M. Bagnasco²

¹Rheumatology Unit, L. Sacco University Hospital, Milan, Italy;

²Medical Department, Dompé SpA, Milan, Italy.

Poređenje ketoprofena sa
diklofenakom i ibuprofenom po
intenzitetu olakšanja od bola

Table I. Characteristics of the RCTs comparing ketoprofen vs. ibuprofen.

Author, year	Study design	Joint score	Treatment group dose/day	Treatment duration	Type disease	No. of patients	SD, MP	Outcome measures used for meta-analysis
Cuba, 1977	Randomized double-blind, parallel group	4	K (150-300 mg); I (1200-2400 mg)	3 months	RA	52 50	28/27	Joint index
Giamberini, 1978	Randomized double-blind, parallel group	1	K (160 mg) I (1200 mg)	3-15 days	OA	12 12	8/4	Clinical judgement of patients improved
Hickman, 1978	Randomized double-blind, crossover	4	K (150 mg) I (1200 mg) P (2400 mg) N (000 mg)	2 weeks	RA	80 80 80 80	40/40	Pain intensity (0-20 point scale)
Mellicham, 1988	Randomized double-blind, crossover	5	K (150 mg) I (800 mg)	8 days	Dysmen.	37 37	37/37	Pain relief (4 point scale)
Mills, 1975	Randomized double-blind, crossover	4	K (150 mg) I (1200 mg)	2 weeks	RA	34 34	3/22	Pain index (4 point scale)
Montano, 1979	Randomized double-blind, crossover	3	K (200 mg) I (1200 mg)	10 days	RA	55 55	35/40	Pain intensity (4 point scale)
Robbins, 1981	Randomized double-blind, parallel group	3	K (150 mg) I (1800 mg)	7 days	Trans. agents	77 76	65/78	Percentage of responders (Pain relief score)
Tavani, 1978	Randomized parallel group	2	K (200 mg) I (1200 mg)	3 months	RA/OA	18 20	10/9	Total symptoms rating score (0-4 point scale)

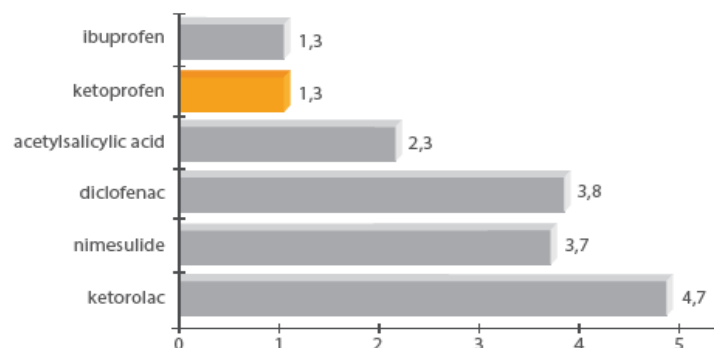
K: ketoprofen; I: ibuprofen; P: placebo; N: naproxen; RA: rheumatoid arthritis; OA: osteoarthritis. *Random designs

Table II. Characteristics of the RCTs comparing ketoprofen vs. diclofenac.

Author, year	Study design	Joint score	Treatment group dose/day	Treatment duration	Type disease	No. of patients	SD, MP	Outcome measures used for meta-analysis
Montano, 1981	Randomized double-blind, parallel group	2	K (150 mg) D (75 mg)	2 weeks	Muscular pain	77 78	ad	Percentage of improved patients
Boey, 1988	Randomized parallel group	5	K (300 mg) D (75 mg)	3 months	RA	9 8	ad	Severity of pain (1-5 point scale)
Hymnias, 2006	Randomized double-blind, parallel group	3	K (200 mg) D (75 mg) In (100 mg) Placebo	Single dose	Post operative pain	28 28 27 31	14/4 2/18 2/18 1/31	Pain intensity (VAS scale)
Charvati, 1997	Randomized double-blind, parallel group	4	K (150 mg) D (150 mg) Placebo	10 days	Low back pain	10 10 10	3/3 2/3 0/3	Pain intensity (VAS scale)
Tai, 1992	Randomized double-blind double dummy parallel group	4	K (200 mg) D (300 mg)	1 week	Post operative pain	25 25	12/13	Pain (VAS scale)

BEZBEDNOST (GIT)

The risk of adverse reactions from the gastrointestinal tract in NSAIDs
group
Adjusted odds ratio for adverse reactions



Gastrointestinalna bezbednost ketoprofena je
komparabilna sa ibuprofenom i bolja od **naproksena,**
indometacina, diklofenaka

BEZBEDNOST (KVS)

Relativni kardiovaskularni rizik vezan za upotrebu
NSAIL kod pacijenata sa reumatoidnim artritismom.¹



Ketoprofen	Naproxen	Ibuprofen	Diclofenac
LOW	LOW	SIGNIFICANT	SIGNIFICANT



Čini se da je Ketoprofen neutralan NSAIL-
ne povećava značajno **KV rizik**, za razliku od
diklofenaka i ibuprofena.

BEZBEDNOST (jetra)

Papers



Cohort study of hepatotoxicity associated with nimesulide and other non-steroidal anti-inflammatory drugs

Giuseppe Traversa, Clara Bianchi, Roberto Da Cas, Iosief Abraha, Francesca Menniti-Ippolito, Mauro Venegoni



Ketoprofen, nasuprot **nimesulidu i diklofenaku**,
nema značajan uticaj na **oštećenje jetre**.

Risk of liver damage after various NSAIDs³

Formulation	Liver damage relative risk	Statistical significance
Diclofenac	2,1 (1,2-3,8)	YES
Nimesulide	1,9 (1,1-3,3)	YES
Ketoprofen	1,4 (0,6-3,4)	NO
Piroxicam	1,2 (0,5-3,4)	NO
Naproxen	1,4 (0,3-5,7)	NO
Meloxicam	1,3 (0,2-8,1)	NO

Traversa G et al. Cohort study of hepatotoxicity associated with nimesulide and other non-steroidal anti-inflammatory drugs. BMJ. 2003 Jul 5; 327(7405): 18–22.

BEZBEDNOST (starije osobe)

Scandinavian Journal of Rheumatology

ISSN: 0300-9742 (Print) 1502-7732 (Online) Journal homepage: <http://www.tandfonline.com/loi/irhe20>

Safety of Ketoprofen in The Elderly: A Prostective Study on 20,000 Patients

X. Le Loet



U velikoj populaciji starijih pacijenata, Ketonal je imao dobar odnos rizika i koristi.

BEZBEDNOST (sa ASK)

ASA

Studije su potvrdile da Ketoprofen, nasuprot mnogim drugim NSAID, nema interakciju sa ASK.

Pogoršanje antitrombotične aktivnosti ASK zbog interakcija²⁻⁴

Ketoprofen	Naproxen	Ibuprofen	Nimesulide	Diclofenac
NONE	SIGNIFICANT	SIGNIFICANT	SIGNIFICANT	NONE

Ketoprofen ne utiče na antitrombotičnu aktivnost ASK.

HVALA NA PAŽNJI 😊

- Ovo predavanje je sponzorisano od strane kompanije Sandoz
- Autor izjavljuje da angažovanje od strane kompanije Sandoz ne predstavlja sukob interesa
- Ovo predavanje predstavlja stav Autora, i nijedna treća strana ili lice ne odgovara za sadržaj istog
- Kompanija Sandoz ne preporučuje upotrebu svojih proizvoda van odobrenih indikacija. Molimo da pre propisivanja leka pročitate odobreni tekst Sažetka karakteristika leka