

# PRIMENA IBUPROFENA U AKUTNOM BOLU

Bol je vodeći i najčešći razlog zbog koga se pacijenti javljaju lekaru na svim kontinentima. On može varirati u svim dimenzijama: u intenzitetu, trajanju, lokalizaciji, načinu na koji se ispoljava i naročito načinu na koji se doživljava. Ovo ga čini vrlo složenim te predstavlja subjektivno iskustvo, opažanje i osećanje koje predstavlja simptom iza koga stoji uvek neki razlog koji je do samog bola i doveo.

Na samom početku je potrebno podsetiti da se bol sa periferije prenosi nervnim vlaknima. Bolni nadražaji se prenose A delta i C vlaknima, a sam signal polazi od receptora. Receptori za bol (nociceptori) se nalaze svuda u telu u koži, kostima, mišićima, vezivnom tkivu, unutrašnjim organima. Karakteristično za ove receptore je da ne ispoljavaju spontanu aktivnost ali imaju jedinstvenu osobinu da podležu senzitivizaciji (periferna i centralna). Jedna od podela ovih receptora je na:

- ✓ Mehanoreceptore
- ✓ Termoreceptore
- ✓ Tihe nociceptore

Upravo zbog svoje kompleksnosti bol kao da izmiče sveobuhvatnim definicijama i jedinstvenim klasifikacijama. Recimo, prema definiciji **Svetske zdravstvene organizacije**: „*bol je neprijatno čulno ili emocionalno iskustvo povezano sa stvarnim ili potencijalnim oštećenjem tkiva*“ ali se pak može definisati i kao „*individualan i subjektivan doživljaj moduliran fiziološkim, psihološkim i drugim faktorima kao što je prethodno iskustvo, kultura, strah i anksioznost*“.

Više nego korisno za svakog lekara, a ne samo za specijaliste koji se time naročito bave, je da imaju uvek u vidu upravo pomenuto prethodno iskustvo baš kao i strah prilikom procene bola u svakodnevnoj kliničkoj praksi.

Jedna od najkorisnijih podela bola koja umnogome utiče i na odluku o daljoj terapiji je podela na akutni i hronični bol. **Akutni bol**, kao što mu samo ime kaže, nastaje naglo, obično mu se zna uzrok i ograničenog je trajanja, do šest nedelja. Najčešći uzroci nastanka akutnog bola su povrede, prelomi, rasekotine, uganuća, bolesti zuba kao i brojna postoperativna stanja. Iako je uobičajeno da se nađe uzrok akutnog bola postoji i izuzetak od ovog pravila i to baš kod jednog od najčešćih tipova bolnog sindroma uopšte, tačnije kod bola u krstima-leđima. Po nekim autorima, čak u 80% slučajeva se ne pronade uzrok lumbaga nakon sprovedenih dijagnostičkih ispitivanja. Za akutni bol je potrebno naglasiti da ima adaptivno zaštitnu ulogu.

Ipak, situacija ne mora biti beznadežna jer se poslednjih godina, kako u svetu tako i u Srbiji, bolje prepoznaju ovi sindromi i uključuje se specifična terapija. Za pravilno lečenje, neophodna je adekvatna procena bola, odnosno određivanje njegove vrste, jačine i drugih karakteristika. Ponekad, prethodno navedene karakteristike akutnog bola, a posebno činjenica da je u njegovoj



office@medscape.rs



medscape.rs

# PRIMENA IBUPROFENA U AKUTNOM BOLU

prezentaciji od strane pacijenta dominantan emocionalni faktor, mogu navesti lekara na procenu intenzivniju i jaču nego što jeste. Tako da je potrebno napomenuti da osnovni princip u lečenju je da se počinje od jednostavnijih i bezbednijih pa postepeno, po potrebi, prelazi na složenije načine lečenja.

Prvi terapijski izbor u lečenju bola je **farmakološka terapija**, odnosno upotreba lekova protiv bolova. Postoje tri osnovne grupe ovih lekova: **neopioidni analgetici i nesteroidni antiinflamatorni lekovi** (paracetamol, ibuprofen, diklofenak i drugi), **opioidni analgetici** (morfin i njegovi derivati) i **adjuvantni lekovi** (antiepileptici i antidepresivi), koji se prevashodno koriste za kontrolu neuropatskih bolova.

Pri izboru terapije potrebno je voditi se osnovnim ciljem, a to je obezbediti maksimalnu efikasnost uz najmanje neželjenih efekata za svakog pojedinačnog bolesnika. Takođe, izbor terapije treba da zavisi od karakteristika i lokalizacije bola, ali i od karakteristika pacijenta i osobina samog leka.

## Neopioidni analgetici i nesteroidni antiinflamatorni lekovi

Paracetamol i nesteroidni antiinflamatorni lekovi (NSAIL) su efikasni u tretmanu bola slabog do umerenog inteziteta.

Između pojedinih NSAIL nema značajnih razlika u efikasnosti, ali postoje značajne interindividualne varijacije u odgovoru. Kod sporadičnog bola ovi medikamenti se mogu uzimati po potrebi. Kontinuirani bol je pak indikacija za redovnu primenu neopioidnih analgetika. Pun analgetski efekat se postiže nakon jedne do dve nedelje terapije.

U terapijskim dozama paracetamol može imati blaga neželjena dejstva, dok NSAIL, primenjeni u maksimalnim terapijskim dozama mogu izazvati ozbiljna neželjena dejstva (npr. renalni, gastrointestinalni i kardiovaskularni neželjeni efekti).

Komorbiditet može značajno ograničiti primenu NSAILa (npr. astma, oboljenja kardiovaskularnog, gastrointestinalnog sistema, bubrega, jetre), kao i interakcije sa drugim lekovima (npr. varfarin, aspirin).

Ako se oralni NSAIL koriste najmanje 2 meseca, rizik od pojave ulkusa dijagnostikovanog gastrokopski iznosi 1:5, od simptomatskog ulkusa 1:70, od ulkusa koji krvari 1:150, a smrt od ulkusa koji krvari je 1: 1300. Pojava gastrointestinalnih komplikacija izazvanih primenom NSAIL zavisi od leka, doze, dužine primene i karakteristika pacijenta.

Kod osoba sa rizikom od pojave ulkusa želuca ili duodenuma preporučuju se gastroprotekcija (primena inhibitora protonske pumpe ili mizoprostola).



office@medscape.rs



medscape.rs

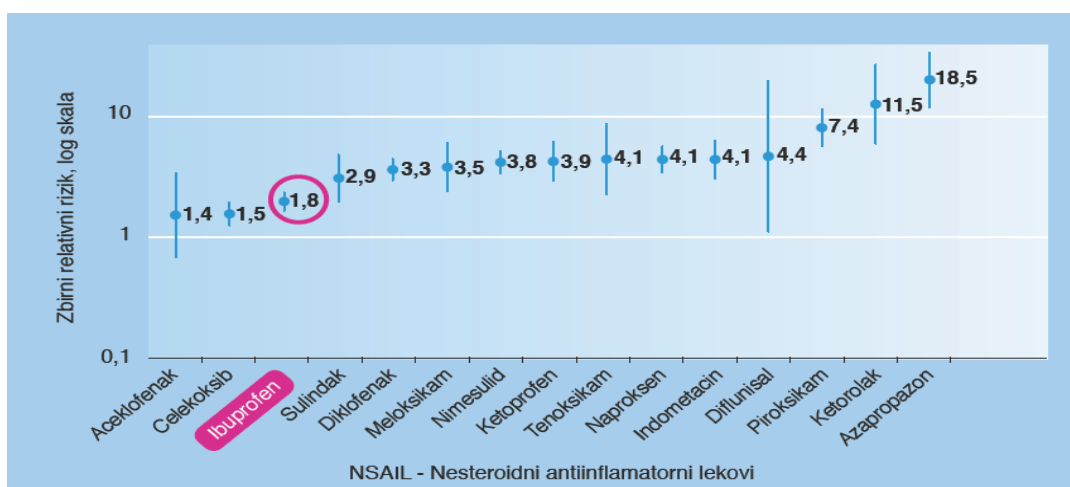
# PRIMENA IBUPROFENA U AKUTNOM BOLU

Što se tiče neželjenih dejstava NSAIL na bubrege, kod oko 20% osoba koje uzimaju NSAIL razviće se jedan ili više poremećaja funkcije bubrega. Najčešća neželjena dejstva NSAIL na bubrege su retencija natrijuma i pojava edema. Povećan rizik za pojavu ovih efekata su: starije osobe sa smanjenom glomerularnom filtracijom, osobe sa hipovolemijom, sa oboljenjem bubrega, pridruženim bolestima (hipertenzija, hronična srčana insuficijencija, dijabetes melitus, ciroza, multipli mijelom), kao i osobe koje su na terapiji ACE inhibitorima i nefrotoksičnim lekovima.

Svi NSAIL (i neselektivni i COX-2 selektivni) imaju potencijal da izazovu neželjena dejstva na kardiovaskularnom sistemu. Toksičnost je dozno-zavisna i verovatnoća se povećava sa dužinom terapije. Prema trenutno važećim stavovima, pre uvođenja NSAIL treba razmotriti rizik za nastanak kardiovaskularnih neželjenih dejstava, propisati najbezbedniji efikasni NSAIL, u najmanjoj efikasnoj dozi i što kraće vreme.

Jedan od najčešće propisivanih lekova iz ove grupe je Ibuprofen. Preporučena doza ibuprofena je 1200-1800 mg na dan u podeljenim dozama. Doza održavanja leka kod nekih pacijenata može da bude 600-1200 mg na dan, ali maksimalna dnevna doza ne sme da pređe 2400 mg (primenjena u podeljenim dozama). Ibuprofen spada u grupu NSAIL lekova koji imaju povoljniji bezbedonosni profil.

Bez obzira na potencijalne neželjene efekte, ibuprofen spada u grupu NSAIL sa najnižim relativnim rizikom od pojave komplikacija u gornjem delu gastrointestinalnog trakta (GIT) (slika 1). Ipak, kod osoba koje imaju rizik od pojave ulkusa želuca ili duodenuma, preporučuje se primena inhibitora protonске pumpe u cilju dodatne protekcije GITa.



Slika 1. Zbirni relativni rizik i 95% CI u gornjim delovima gastrointestinalnog trakta povezanih sa primenom pojedinih NSAIL. (preuzeto iz Castellsague J, Riera-Guardia N, Calingaert B, et al; Safety of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (SOS) Project. Drug Saf. 2012 Dec 1;35(12):1127-46.)

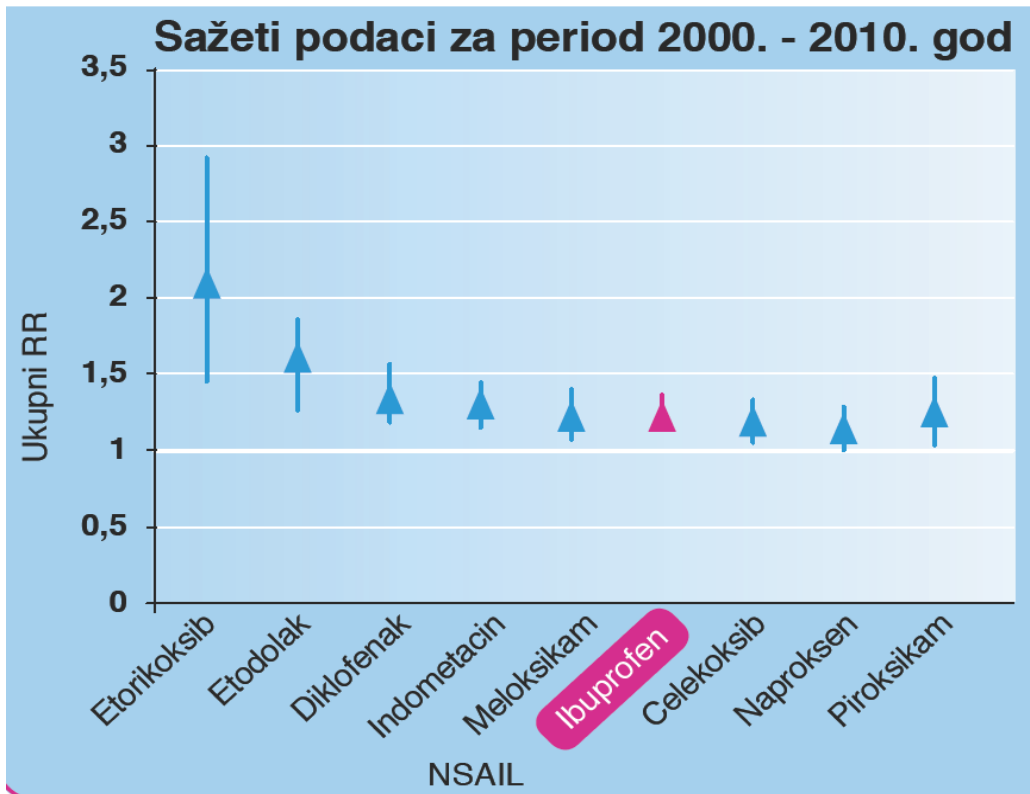


office@medscape.rs



medscape.rs

# PRIMENA IBUPROFENA U AKUTNOM BOLU



Slika 2. Kardiovaskularni bezbedonosni profil NSAIL. (tabela preuzeta iz: Mc Gettigan P, Henry D. Cardiovascular Risk with Non-steroidal Anti- Inflammatory Drugs: Systematic Review of Popul.-Based Controlled Observational Studies et al. PloS Medicine, Vol 8, Issue 9, Sept 2011)

Kada se posmatra rizik od kardiovaskularnih komplikacija koje uključuju arterijske tromboze ili infarkt miokarda, ibuprofen se takođe nalazi u grupi NSAIL-a sa povoljnim bezbednosnim profilom (slika 2).

Sveobuhvatne epidemiološke studije ne ukazuju na vezu primene niskih doza ibuprofena ( $\leq 1200$  mg) sa povećanjem rizika od arterijske tromboze, posebno infarkta miokarda. Ibuprofen u niskim dozama ima značajno manji relativni kardiovaskularni rizik od diklofenaka, meloksikama, etorikoksiba.

Neželjena dejstva NSAIL na jetru nisu tako česta. Neki analgetici mogu izazvati povećanje transaminaza (diklofenak) ili imati hepatotoksični efekat (nimesulid). Povećan rizik od hepatotoksičnosti nimesulida je i razlog zbog kojeg je ovaj lek povučen iz upotrebe u velikom broju zemalja. Ibuprofen, koji spada u grupu NSAIL niske hepatotoksičnosti ima oko 20 puta manji procenat



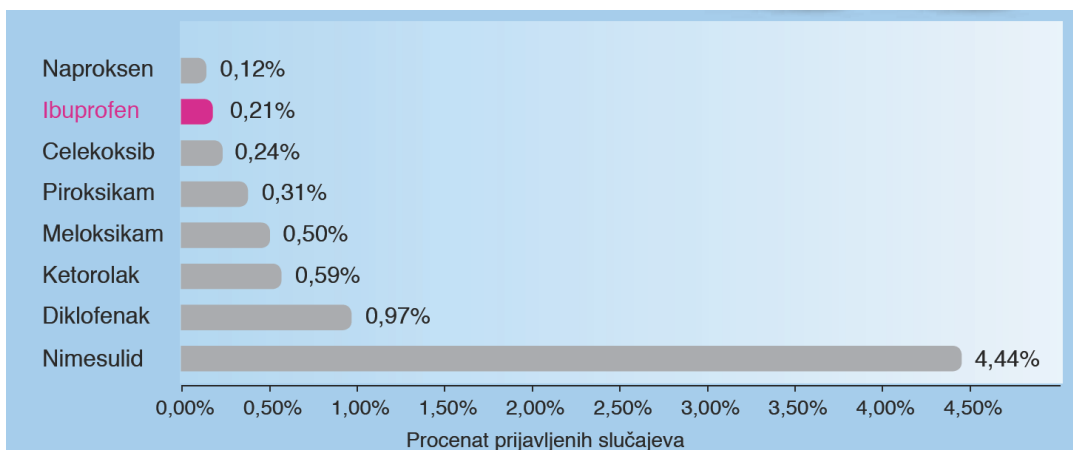
office@medscape.rs



medscape.rs

# PRIMENA IBUPROFENA U AKUTNOM BOLU

prijavljenih slučajeva otkazivanja jetre nakon primene analgetika iz grupe NSAID u poređenju sa nimesulidom (slika 3).



Slika 3. Procenat prijavljenih slučajeva akutnog otkazivanja jetre nakon primene NSAID. (preuzeto iz: Sanchez-Matienzo D, Arana A, Castellsague J, Perez-Gutthann S. Hepatic disorders in patients treated with COX-2 selective inhibitors or nonselective NSAIDs: a case/noncase analysis of spontaneous reports. Clin Ther. 2006 Aug;28(8):1123-32.)

Zbog specifičnosti metabolizma NSAID, potreban je dodatni oprez u ordiniranju ovih lekova kod pacijenata koji koriste oralnu antikoagulantnu terapiju (postoji rizik od krvarenja pošto NSAID pojačavaju dejstvo OAK lekova). Mogućnost da redovna, dugotrajna upotreba ibuprofena može da redukuje kardioprotektivno dejstvo niskih doza acetilsalicilne kiseline se ne može isključiti iako nijedan klinički relevantan efekat nije verovatan pri povremenoj primeni ibuprofena. Preporuka Američkog koledža za kardiologiju je da se NSAID i ibuprofen uzimaju 2 sata nakon uzimanja salicilata.

U poređenju sa paracetamolom, ibuprofen ima sličnu podnošljivost, ali manji hepatotoksični potencijal. Da bi se smanjila mogućnost ispoljavanja neželjenih efekata, sve NSAID pa i ibuprofen treba propisivati u najmanjoj efikasnoj dozi i u što kraćem vremenu. Ukoliko su u pitanju hronična stanja i bolovi koja zahtevaju dužu primenu, preporučena doza održavanja je 600-1200mg ibuprofena.

Ibuprofen se brzo resorbuje iz digestivnog trakta, maksimalne koncentracije postiže za 1–2 sata i ima povoljan bezbednosni profil. Poluvreme eliminacije je oko 2 sata i pošto ne dovodi do akumulacije kod ponavljanja doza omogućena je primena na 4 sata (kod jakih, akutnih bolova). Za razliku od ibuprofena, nimesulid ima poluvreme eliminacije od 3-6 sati pa se zbog toga može dozirati samo dva puta dnevno po 100mg (na 12 sati)

U dečjoj stomatologiji ovaj lek se pokazao efikasnim kada se uzme u obzir da najmlađi stomatološki pacijenti „veoma lako” razvijaju hipertermiju kao



office@medscape.rs



medscape.rs

# PRIMENA IBUPROFENA U AKUTNOM BOLU

posledicu dentogenih patologija. Analgetički efekat je dovoljan da kupira umerene i jake bolova dentogenog porekla, a antipiretički efekat nastaje brže u poređenju sa paracetamolom . Brojne studije ukazuju na mogućnost primene ibuprofena kao preoperativnog analgetika u cilju redukcije/eliminacije postoperativnog bola u dečjoj stomatologiji, mada za tako nešto još uvek ne postoje zvanični protokoli.

U ortopediji vilica, bol nastao delovanjem ortodontskih sila na potporni aparat zuba često zahteva primenu analgetika. Meta-analiza Monka i saradnika, obuhvatila je uzorak od 2348 pacijenata i zaključila da se NSAIL mogu uspešno primeniti u kupiranju ovakvih bolnih stanja.

U svakodnevnoj stomatološkoj praksi, postrestaurativni bol je nešto što pacijentima otežava svakodnevnu životnu aktivnost ili ih sprečava u obavljanju posla. NSAIL su lekovi izbora u kupiranju ovakvih bolova, a brojni naučni radovi ističu efikasnu primenu ibuprofena kod ovih stanja.

Postoperativni bol nakon oralno-hirurških, parodontoloških i implantoloških zahvata je umerenog do jačeg intenziteta. Terapijski pristup zahteva primenu većih doza lekova, kao i „redovno” doziranje kako bi se ostvarila kontinuirana postoperativna analgezija. Zloupotreba opioidnih analgetika (posebno u USA) dovela je do toga da su brojne stručne, panel diskusije održane na temu kako ograničiti i precizno definisati indikacije za primenu ovih lekova. U „svakodnevnoj” oralno-hirurškoj praksi, ekstrakciji impaktiranog umnjaka, ibuprofen se pokazao kao efikasan NSAIL za kupiranje postoperativnog bola. U tim situacijama u praksi, da bi bol bio dobro kontrolisan i eliminisan, bitno je da se pacijent ne subdozira, da ima u vidu da ibuprofen može ponoviti na 4-6 sati, vodeći računa da ne pređe maksimalnu dozvoljenu dnevnu dozu od 2400mg. Neki stariji radovi navode i da je ibuprofen dat 30 minuta pre operacije signifikantno efikasniji u smanjenju post-operativnog bola nakon hirurškog vađenja umnjaka. Preparati ibuprofena u šumećem obliku imaju brži analgetski efekat u odnosu na konvencionalne tablete, kao i jednostavan način primene (naročito kod anestetiziranih pacijenata

Prednosti ibuprofena kroz povoljan bezbedonosni profil i efikasnost u terapiji akutnog bola u stomatologiji nastalim kao posledica patoloških procesa orofacijalnog sistema ili sprovedenih stomatoloških intervencija (podjednako u dečjoj i adultnoj stomatologiji) je potvrđena brojnim studijama u dostupnoj literaturi.

Ibuprofen je efikasan antipiretik. U poređenju sa paracetamolom, ibuprofen ima potentniji antipiretski efekat od paracetamola, efikasniji je u snižavanju telesne temperature, naročito visokih temperatura, deluje brže i ima duže antipiretsko dejstvo. Njegovo dejstvo započinje ranije (već 15-20 minuta nakon uzete oralne doze leka), a traje duže. Kod dece, izbor antipiretika zavisi od više faktora. Kod visoko febrilne dece gde je opšte stanje organizma



office@medscape.rs

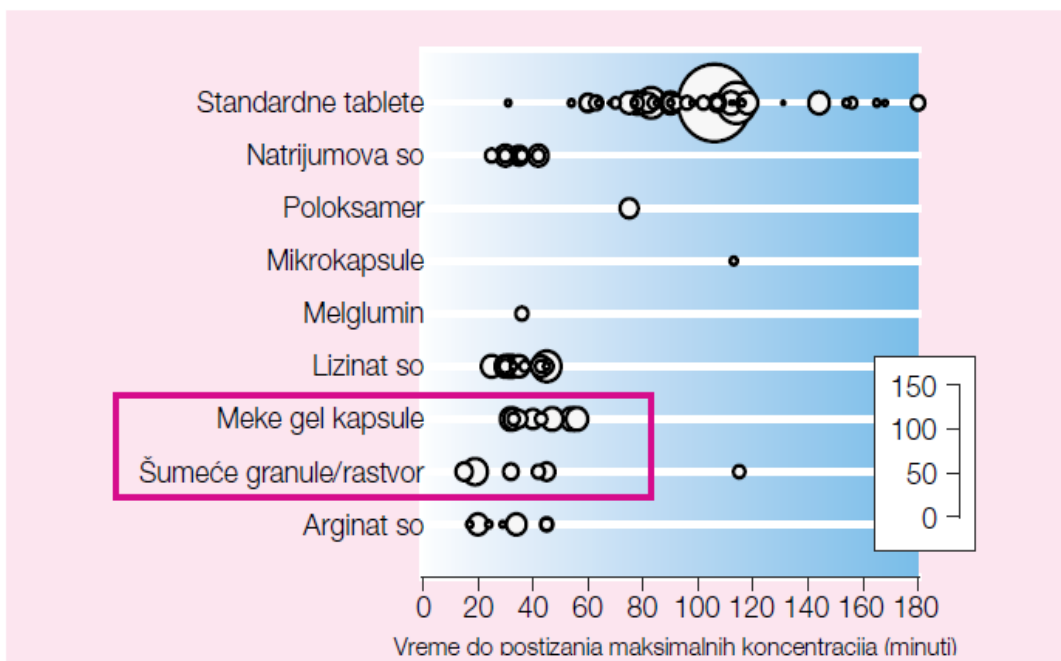


medscape.rs

# PRIMENA IBUPROFENA U AKUTNOM BOLU

veoma loše, dozvoljeno je naizmenično ordiniranje ova dva leka ali se mora voditi računa da se ne prekorači maksimalna dnevna terapijska doza za svaki lek ponaosob. U odraslih, alterativna (naizmenična) primena ibuprofena i paracetamola indikovana je samo kod upornih/rezistentnih bolnih stanja, a pokazala se naročito uspešna u terapiji bola nakon hirurške ekstrakcije umnjaka.

Ibuprofen je dostupan i u obliku šumećih granula koje su posebno praktične kod akutnih bolnih stanja jer postižu brži i jači analgetski efekat od



Slika 4. Terapijska prednost šumećih granula ibuprofena. (preuzeto iz: Moore RA, Derry S, Straube S, Ireson-Paine J, Wiffen PJ. Faster, higher, stronger? Evidence for formulation and efficacy for ibuprofen in acute pain. PAIN@2014;155:14-21.)

konvencionalnih tableta.. Preporuka je da se rastvore u dovoljnoj vode i da se ceo sadržaj odmah popije. Analgetički odgovor sa granuliranim oblikom ibuprofena se dobija već nakon 10-15 minuta (slika 4).



office@medscape.rs



medscape.rs

# PRIMENA IBUPROFENA U AKUTNOM BOLU

Efikasno rešenje za akutni bol je takođe ibuprofen u formi soli – lizinata. U formi lizinata ibuprofen postiže maksimalnu koncentraciju leka u plazmi za oko 35 minuta

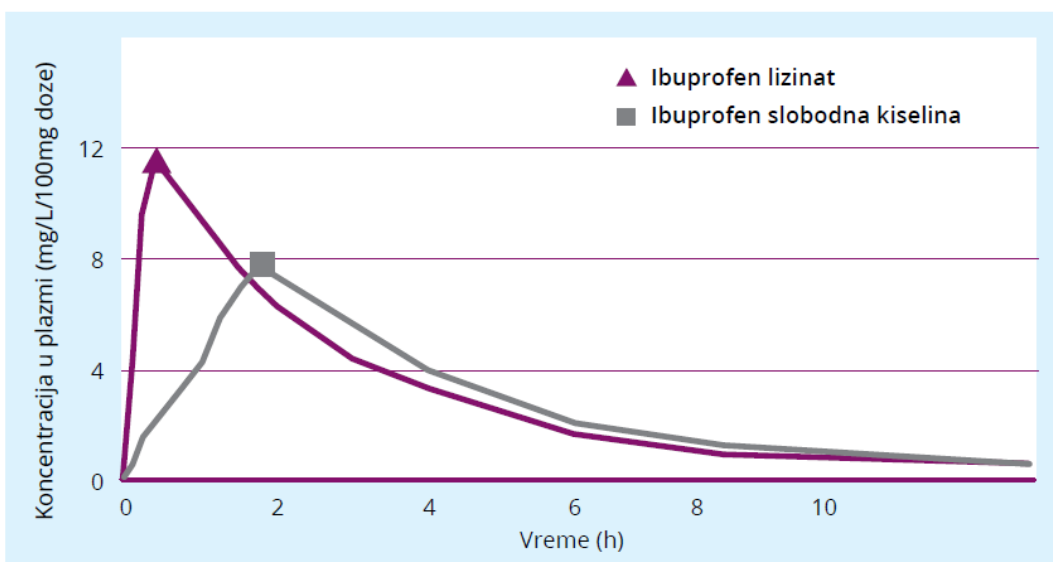
Ibuprofen lizat postiže veću maksimalnu koncentraciju leka u plazmi ( $C_{max}= 11,3 \text{ mg/L}$  na 100 mg doze) u odnosu na, standardne tablete ( $C_{max}= 7,8 \text{ mg/L}$ ), meke gel kapsule ( $C_{max}= 10,5 \text{ mg/L}$ ) i arginat so ibuprofena ( $C_{max}= 9,0 \text{ mg/L}$ )

## Opioidni analgetici

Indikovani u terapiji: jakih akutnih bolova (npr. opekotine, trauma, infarkt miokarda, hirurške intervencije i druge bolne procedure), umerenih do jakih bolova malignog porekla, umerenih do jakih hroničnih nemalignih bolova organskog porekla i jakih neuropatskih bolova. Opioidni analgetici se koriste neposredno pre ili za vreme anestezije. Izbor opioidnog analgetika zavisi od karakteristika bola, pacijenta i samog leka.

Na osnovu interakcije sa receptorima, opioidni analgetici dele se na:

- ✓ agoniste (npr. morfin, fentanil, hidromorfon, metadon) – imaju najveći klinički značaj
- ✓ parcijalne agoniste (npr. buprenorfin)



Slika 5. Kriva medijane koncentracije leka u plazmi u jedinici vremena ibuprofena iz formulacije ibuprofen lizinata i ibuprofen slobodne kiseline. (preuzeto iz: Moore RA, Derry S, Straube S, Ireson-Paine J, Wiffen PJ. Faster, higher, stronger? Evidence for formulation and efficacy for ibuprofen in acute pain. *PAIN* 2014;155:14-21.)



office@medscape.rs



medscape.rs



# PRIMENA IBUPROFENA U AKUTNOM BOLU

- ✓ agoniste-antagoniste (npr. nalbufin, pentazocin, butorfanol)
- ✓ Tramadol je analgetik sa slabim opioidnim dejstvom (ima mali afinitet za mi receptore), kao i neopioindnim dejstvom (inhibira preuzimanje serotonina i NORa u presinaptičke nervne završetke)
- ✓ Antagonisti: Nalokson i naltrekson

Doze opioidnih analgetika treba odrediti tako da izazovu maksimalni analgetski efekat uz minimalna i prihvatljiva neželjena dejstva.

Najčešće neželjena dejstva opioidnih analgetika su : mučnina i povraćanje, opstipacija, suvoća usta, spazam žučnih puteva. Veće doze mogu da izazovu rigiditet mišića, hipotenziju, kao i depresiju disanja. Česta neželjena dejstva su i: palpitacije, posturalna hipotenzija, halucinacije, vertigo, euforija, disforija, promena raspoloženja, zavisnost, vrtoglavica, konfuzija, pospanost, poremećaj spavanja, glavobolja, seksualna disfunkcija, otežano mokrenje, retencija urina, spazam uretera, mioza, poremećaj vida, znojenje, crvenilo kože, urtikarija i svrab.

Jedna od opasnosti koja postoji kod primene opioidnih analgetika je i jatrogena zavisnost koja se javlja nakon duže primene ali ne sme sprečiti njihovu primenu.

## Adjuvantni lekovi (antiepileptici i antidepressivi)

Antiepileptici se poslednjih godina sve više koriste u terapiji bola. Iz ove grupe medikamenata se koriste:

- ✓ Pregabalin (titracija doze do 300mg dnevno) je efikasan u terapiji fibromijalgije i neuropatskog bola a veliku efikasnost pokazuje i u terapiji Generalizovanog anksioznog poremećaja koji je često udružen sa bolnim stanjima.
- ✓ Gabapentin (titracija doze do 1200mg dnevno) – efikasan u terapiji neuropatskog bola.
- ✓ Karbamazepin se danas manje koristi u tretmanu neuropatskog bola od ostalih antiepileptika (nepovoljniji profil neželjenih efekata).
- ✓ U kliničkim studijama, valproat, lamotrigin i fenitoin nisu se pokazali efikasnim u kontroli hroničnog bola.

Antidepressivi u terapiji bola predstavljaju drugu ili treću liniju odbrane. Obzirom da pripadaju grupi adjuvantne terapije preporuka je da se koriste kao dodatna terapija analgeticima. Neki autori ove lekove smatraju terapijom izbora kod onih pacijenata koji nisu imali adekvatne odgovore na prethodne terapije. U terapiji bola od antidepressiva su indikovani:



# PRIMENA IBUPROFENA U AKUTNOM BOLU

- ✓ Triciklični antidepresivi:
  - ne treba ih koristiti u terapiji bola u lumbosakralnom predelu.
  - amitriptilin (25-125mg dnevno) je efikasan u terapiji fibromijalgije i neuropatskog bola.
  
- ✓ Selektivni inhibitori preuzimanja serotonina (SSRI):
  - Duloksetin (60mg dnevno) – za tretman pacijenata sa fibromijalgijom i osteoartritisom, kao i alternativna terapija kod dijabetesne neuropatije.
  - Fluoksetin (20-80mg dnevno) – efikasan u terapiji fibromijalgije.

Kod pacijenata sa depresijom i hroničnim bolom optimalna je primena odgovarajućeg antidepresiva

**ZAKLJUČAK:** Akutni bol ne predstavlja samo vodeći simptom zbog kojeg se pacijenti javljaju lekaru već i vodeći izazov za lečenje. Iako je na početku napomenuto da je farmakoterapija terapija prvog izbora ne treba zaboraviti da je 21. vek doneo **Human based** medicinu. U tretmanu ovog kompleksnog problema potrebno je sagledati pacijenta (čoveka) iz svih uglova. Ne treba zaboraviti da je osoba koju lečimo bio-psiho-socijalna jedinka i da poremećaj u jednoj sferi povlači i patnje u druge dve. Tako je značaj multidisciplinarnog pristupa u tretmanu bola veliki. Poslednjih nekoliko godina se sve više govori o PMP-u odnosno Pain Management Programme. Ovaj program uključuje: fizičku, psihološku, društvenu i okupacionu dimenziju u tretmanu bola. Multidisciplinarni pristup treba da uključi najmanje tri od sledećih kategorija : psihoterapija, fizikalana terapija, relaksione tehnike, edukacija pacijenata i medicinski (farmakoterapijski) tretman.

Podsetimo još jednom da cilj farmakoterapije bola treba da bude: obezbediti maksimalnu efikasnost uz najmanje neželjenih efekata i potencijalnih interakcija, za svakog pojedinačnog bolesnika.



office@medscape.rs



medscape.rs

# PRIMENA IBUPROFENA U AKUTNOM BOLU

## LITERATURA:

1. Busse JW , Sadeghirad B , Oparin Y , et al. Management of acute pain from non-low back, musculoskeletal injuries. A systematic review and network meta-analysis of randomized trials. *Ann Intern Med.* 2020;173:730-8.
2. Chou R , Deyo R , Friedly J , et al. Systemic pharmacologic therapies for low back pain: a systematic review for an American College of Physicians clinical practice guideline. *Ann Intern Med.* 2017;166:480-492.
3. Chou R , Deyo R , Friedly J , et al. Nonpharmacologic therapies for low back pain: a systematic review for an American College of Physicians clinical practice guideline. *Ann Intern Med.* 2017;166:493-505.
4. Castellsague J, Riera-Guardia N, Calingaert B, et al; Safety of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (SOS) Project. *Drug Saf.* 2012 Dec 1;35(12):1127-46.
5. Moore RA, Derry S, Straube S, Ireson-Paine J, Wiffen PJ. Faster, higher, stronger? Evidence for formulation and efficacy for ibuprofen in acute pain. *PAIN@2014*;155:14-21
6. Mc Gettigan P, Henry D. Cardiovascular Risk with Non-steroidal Anti-Inflammatory Drugs: Systematic Review of Popul.-Based Controlled Observational Studies et al. *PLoS Medicine*, Vol 8, Issue 9, Sept 2011
7. Hsu JR , Mir H , Wally MK , et al. Clinical practice guidelines for pain management in acute musculoskeletal injury. *J Orthop Trauma.* 2019;33:e158-e182.
8. Qaseem A , Wilt TJ , McLean RM , et al. Noninvasive treatments for acute, subacute, and chronic low back pain: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med.* 2017;166:514-530.
9. Daubresse M , Chang HY , Yu Y , et al. Ambulatory diagnosis and treatment of nonmalignant pain in the United States, 2000-2010. *Med Care.* 2013;51:870-8
10. Delgado MK , Huang Y , Meisel Z , et al. National variation in opioid prescribing and risk of prolonged use for opioid-naive patients treated in the emergency department for ankle sprains. *Ann Emerg Med.* 2018;72:389-400.



office@medscape.rs



medscape.rs

# PRIMENA IBUPROFENA U AKUTNOM BOLU

11. Finney FT , Gossett TD , Hu HM , et al. Rate of opioid prescriptions for patients with acute ankle sprain. *Ann Intern Med.* 2019;171:441-443.
12. Pain Management and the Opioid Epidemic: Balancing Societal and Individual Benefits and Risks of Prescription Opioid Use. National Academies Pr; 2017.
13. Moore RA, Derry S, Straube S, Ireson-Paine J, Wiffen PJ. Faster, higher, stronger? Evidence for formulation and efficacy for ibuprofen in acute pain. *PAIN®*2014;155:14-21.
14. Qaseem A , Kansagara D , Lin JS , et al. The development of clinical guidelines and guidance statements by the Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians: update of methods. *Ann Intern Med.* 2019;170:863-870.
15. Qaseem A , Wilt TJ , et al. Disclosure of interests and management of conflicts of interest in clinical guidelines and guidance statements: methods from the Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. *Ann Intern Med.* 2019;171:354-361.
16. Riva JJ , Noor ST , Wang L , et al. Predictors of prolonged opioid use after initial prescription for acute musculoskeletal injuries in adults. A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Ann Intern Med.* 2020;173:721-9.
17. Schünemann H, Brožek J, Guyatt G, et al, eds. GRADE Handbook. Updated October 2013. Accessed at <http://gdt.guidelinedevelopment.org/app/handbook/handbook.html> on 2 July 2019.



office@medscape.rs



medscape.rs

# PRIMENA IBUPROFENA U AKUTNOM BOLU

## DODATNA LITERATURA:

1. Farmakoterapija bola: analgetici i njihovi adjuvansi. Jovanović J., editor Elit medica; 2007
2. Hronični bol : mehanizmi, dijagnostika i lečenje. Pjević M., editor Medicinski fakultet Novi Sad; 2017
3. Bol- uzroci i liječenje. Jukić M, Majerić Kogler V, Fingler M, editors Medicinska naklada; 2010
4. Pain Management Secrets, 4 th ed. Argoff C, Dubin A, Pilitsis AJ, editors Elsevier Science; 2018.
5. Fundamentals of Pain Medicine: How to Diagnose and Treat your Patients. Hoppenfeld J.D. editor Lippincott Williams and Wilkins; 2014



office@medscape.rs



medscape.rs