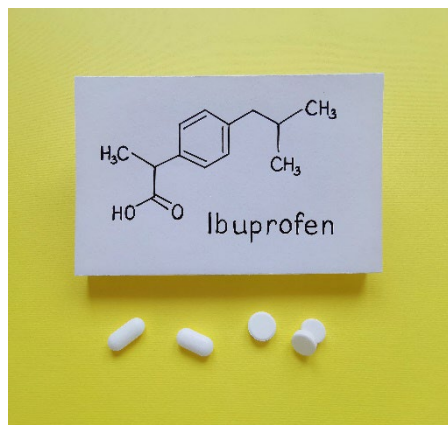


PRIMENA IBUPROFENA U LEČENJU HRONIČNOG BOLA

Svetsko udruženje za proučavanje bola (International Association for the Study of Pain, IASP) definiše bol kao neprijatno senzorno i emocionalno iskustvo uzrokovano stvarnim ili potencionalnim oštećenjem tkiva. Percepcija bola je jedan od esencijalnih sistema homeostaze organizma. Bol je peti vitalni znak. Kao senzorni luk protektivnog refleksa, bol je neophodna komponenta preživljavanja. Bol predstavlja zdravstveni problem koji se najčešće javlja u kliničkoj praksi ali i u opštoj populaciji, i predstavlja najčešći razlog javljanju lekaru.



Bol koštano-mišićnog porekla čini 45% svih vrsta bolova zbog kojih se pacijenti javljaju lekarima opšte prakse. U reumatske bolesti spadaju veliki broj oboljenja koji se dele na *zapaljenske reumatske bolesti* (reumatoidni artritis, psorijatični artritis, ankilozirajući spondiloartritis, lupus eritematosus, skleroderma i dr.), *degenerativne reumatske bolesti* (osteoartritis – artroze, spondiloze, osteohondroza,), *vanzglobni reumatizam* (fibromijalgija, burzitis, entezitis, tendinitis, tenosinovitis, kapsulitis, fascitis, i dr.). Po svojoj učestalosti reumatske bolesti zauzimaju treće mesto, posle respiratornih i kardiovaskularnih oboljenja, i u ekspanziji su.

Prema dužini trajanja bol može biti akutan i hroničan koji perzistira duže od tri meseca i kada protekne vreme neophodno za oporavak oštećenog tkiva. Akutni bol aktivira se određenom bolešću ili povredom, dok se hronični bol prepoznaje kao bolest sama po sebi. Prema mehanizmu nastanka bol može biti nociceptivan (somatski i visceralan) i inenociceptivni (neuropatski) bol. Nedavna istraživanja sprovedena na opštoj populaciji u većem broju evropskih zemljama pokazala su da se hronični bol javlja kod 25–35% odraslih. Bolovi u donjem delu leđa i vratu vodeći su svetski uzrok smanjenja radne sposobnosti i invaliditeta u Evropi. Prisustvo neuropatskog bola povezano je sa povećanim opterećenjem bolesti kod pacijenata sa hroničnim bolom, što dramatično utiče na smanjenje kvaliteta života i povećava direktne medicinske troškove. Zato je otklanjanje i/ili ublažavanje bola, a posebno hroničnog, jedan od najznačajnijih ciljeva savremene farmakoterapije.

Za pravilno lečenje, neophodna je adekvatna procena bola, odnosno određivanje njegove vrste, jačine i drugih karakteristika. Svetska zdravstvena organizacija (SZO) je ustanovila trostepenu analgetičku lestvicu.

1. Neopioidne analgetike (paracetamol i nesteroidni antiinflamatorni lekovi-NSAIL)
2. Opioidne analgetike (morfin, kodeinski preparati i drugi);
3. Adjuvantne analgetike (antidepresivi, antiepileptici i drugi).



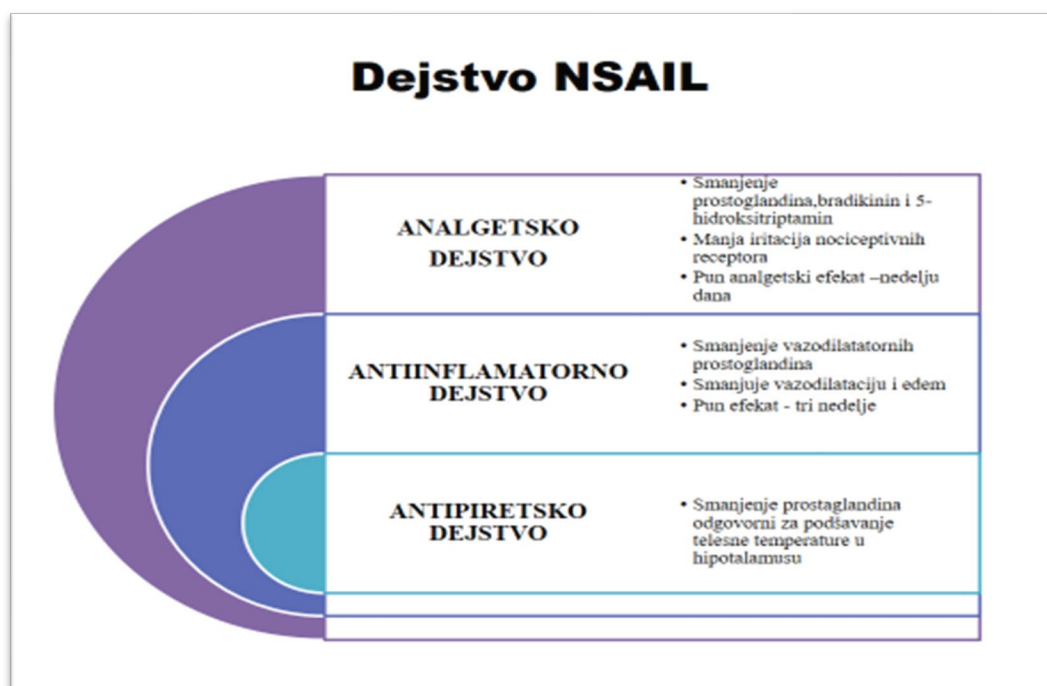
office@medscape.rs



medscape.rs

PRIMENA IBUPROFENA U LEČENJU HRONIČNOG BOLA

Nesteroidni antiinflamatorni lekovi (NSAIL) spadaju među najšire korišćene lekove, zahvaljujući svom analgetskom, antiinflamatornom i antipiretičkom delovanju (slika 1).



Slika 1. Dejstvo NSAIL , Autor

Oni su jedni od najpropisivanijih lekova na svetu, 30 miliona ljudi širom sveta, svakog dana koriste neki od NSAIL. 500 miliona ljudi godišnje koriste NSAIL, od kojih je polovina u starijem životom dobu. NSAIL se sve više koriste zbog širenja indikacija, starenja ljudske populacije itd. Samo se u SAD godišnje propiše više od sto miliona recepata lekova iz grupe NSAIL.

Dejstvo NSAIL je posledica inhibicije sinteze prostaglandina, koja nastaje usled inhibicije enzima ciklooksigenaze (COX). COX-1 je dominantno konstitutivni enzim koji katalizuje sintezu prostaglandina koji imaju regulatornu ulogu (npr. zaštita želudačne sluznice, regulacija agregacije trombocita, održavanje prokrvljenosti bubrega). COX-2 je dominantno inducibilni enzim koji katalizuje sintezu prostaglandina koji učestvuju u nastanku inflamacije, bola i povišene telesne temperature (slika 2).

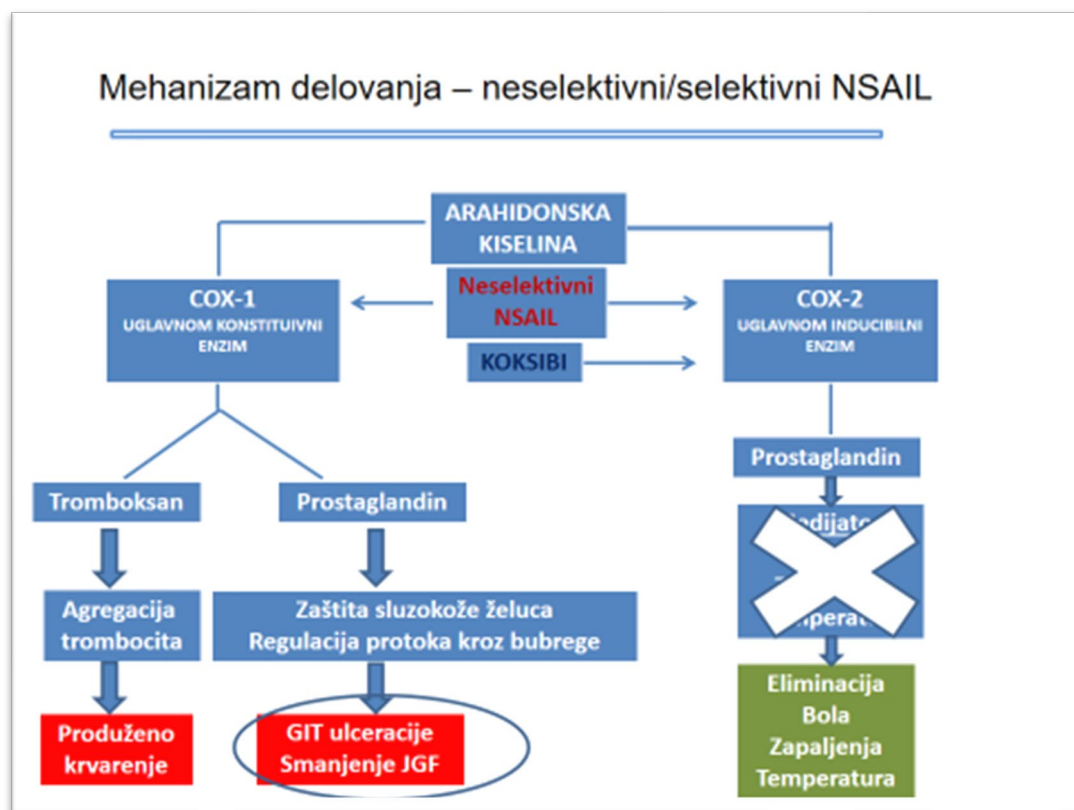


office@medscape.rs



medscape.rs

PRIMENA IBUPROFENA U LEČENJU HRONIČNOG BOLA



Slika 2. Mehanizam delovanja neselektivnih/selektivnih NSAIL

NSAIL predstavljaju važan farmakološki izbor u lečenju hroničnog inflamatornog bola. Postoji nekoliko faktora koje je potrebno uzeti u obzir u izboru NSAIL-a, uključujući njegovu moć, selektivnost za izoformu COX-1 i COX-2, farmakokinetička svojstva, farmakodinamičke interakcije i ukupni uticaj ovih karakteristika na podnošljivost i bezbednosni profil. Nisu svi NSAIL istog profila. Konkretno, karakteristike povezane sa lekovima (tj. farmakokinetička svojstva, spektar efikasnosti protiv različitih vrsta bolova) i karakteristike povezane sa pacijentom (komorbiditeti, faktori rizika za potencijalne neželjene efekte) moraju se uzeti u obzir pri odabiru pravog NSAIL za pojedinačnog pacijenta.

Ibuprofen je nesteroidni antiinflamatorni lek (NSAIL) koji spada u grupu derivata propionske kiseline i smatra se jednim od najkorišćenijih lekova iz grupe NSAIL u terapiji bola zahvaljujući dokazanim analgetskim i antiinflamatornim dejstvom.

Zahvaljujući svom mehanizmu dejstva koji se bazira na reverzibilnom blokiranju COX-1 i COX-2 (podjednako) svoje analgetsko dejstvo ispoljava kroz smanjenje sinteze prostoglandina (PG), čime se smanjuje iritacija nociceptivnih nervnih vlakana i podiže prag bola (prevashodno na periferiji ali i u CNS-u) te se široko koristi u otklanjanju hroničnog bola i inflamacije kod reumatoloških bolesti.

Kod bolesnika sa reumatskim bolestima, ibuprofen ublažava bol, jutarnju ukočenost, lokalne znake zapaljenja i povećava pokretljivost zglobova. Ibuprofen deluje



office@medscape.rs



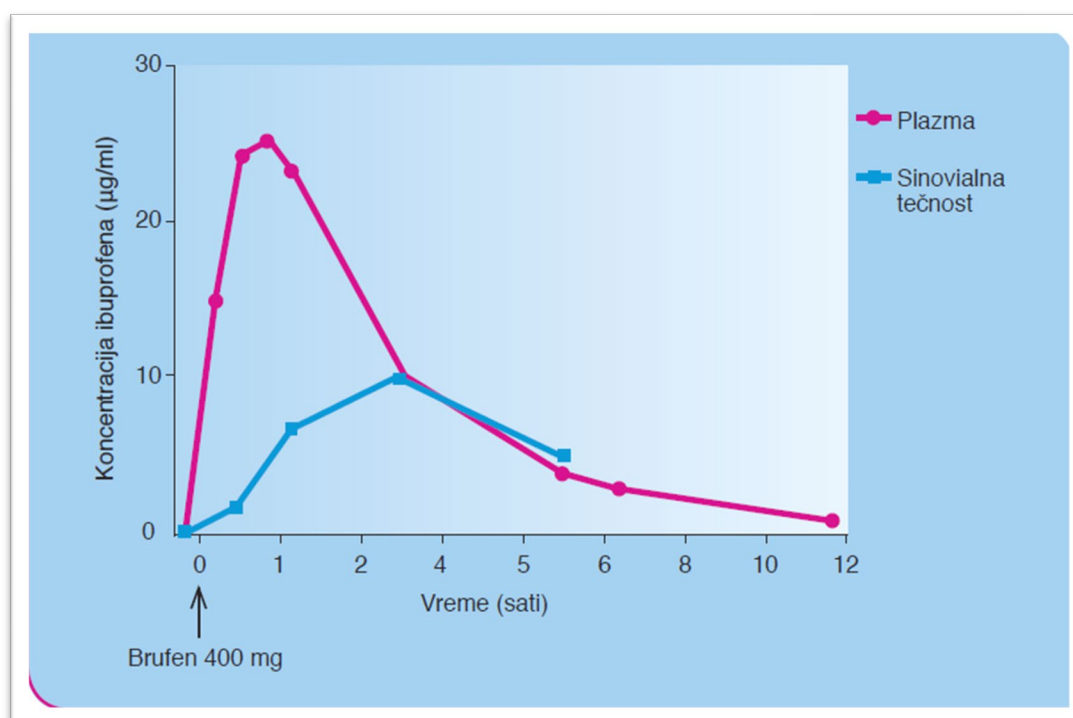
medscape.rs

PRIMENA IBUPROFENA U LEČENJU HRONIČNOG BOLA

analgetički i kod bolnih stanja nereumatske prirode kao što su dismenoreja, glavobolja, zubobolja, postoperativni bolovi i slično.

Kod starijih osoba je povećan rizik od ozbiljnih posledica neželjenih reakcija. Ukoliko se smatra da je upotreba nesteroidnih antiinflamatornih lekova (NSAIL) neophodna, treba pažljivo primenjivati najnižu efikasnu dozu u najkraćem mogućem periodu. Pacijent treba da bude pod redovnim nadzorom, jer se u toku terapije NSAIL može javiti gastrointestinalno krvarenje. Ukoliko postoji bubrežno ili hepatičko oštećenje, doziranje treba da se individualno prilagodi.

Ibuprofen se brzo se resorbuje iz digestivnog trakta, maksimalna koncentracija u serumu se postiže za 1–2 sata (slika 3). 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)



Slika 3. Farmakološki profil ibuprofena (preuzeto iz Benvenuti C et al. *Int J Clin Pharma Ther Toxicol.* 1986; 24 (6): 308-312 i Glass RC et al. *Br J Clin Pharmacol.* 1978; 6: 454)

Preporučena doza ibuprofena je 1200-1800mg na dan u podeljenim dozama. Doza održavanja može da bude 600-1200mg na dan. U teškim ili akutnim stanjima, može da bude korisno povećavati dozu, dok akutna bol ne bude pod kontrolom, pri čemu ukupna dnevna doza ne sme da pređe 2400 mg primenjena u podeljenim dozama. Preporučuje se da pacijenti sa osetljivim želucem uzimaju ibuprofen sa hranom. Ukoliko se uzima neposredno nakon obroka može doći do odlaganja početka dejstva. Lek treba popiti sa dovoljnom količinom vode, uz ili



office@medscape.rs



medscape.rs

PRIMENA IBUPROFENA U LEČENJU HRONIČNOG BOLA

posle jela. Ibuprofen tablete se ne smeju drobiti ni lomiti, treba ih progutati cele, bez žvakanja i sisanja, kako bi se izbegla iritacija i osećaj neprijatnosti u grlu.

Kod dece ibuprofen se može koristiti u vidu sirupa i oralne suspenzije. Ibuprofen u formulaciji sirupa je indikovani za upotrebu kod dece starije od 3 meseca ili težje od 5 kg telesne mase, dok se oralna suspenzija preporučuje deci od navršene prve godine ili težjoj od 10kg telesne mase. Preporučena dnevna doza je 20-30 mg/kg telesne mase deteta (dnevno podeljeno u 3-4 doze), a u terapiji juvenilnog idiopatskog (reumatoidnog) artritisa do 40 mg/kg. Formulacijom sa većom koncentracijom ibuprofena se postiže komfornije i lakše doziranje, jer se potrebna dnevna doza ibuprofena postiže upotrebom manjeg broja ml leka. Minimalan razmak između dve doze ibuprofen sirupa ne sme biti kraći od 4 sati.

Dejstvo ibuprofena ogleda se i u antipiretičnom dejstvu te se koristi kod stanja sa povišenom telesnom temperaturom. U poređenju sa paracetamolom, ibuprofen ima potentniji, bolji antipiretski efekat od paracetamola, efikasniji je u snižavanju telesne temperature, naročito visokih temperatura, deluje brže i ima duže antipiretsko dejstvo. Njegovo dejstvo započinje rano već nakon 15-20 minuta od uzete oralne doze leka, a traje duže. Kod dece, izbor antipiretika zavisi od više faktora. Kod visoko febrilne dece gde je opšte stanje organizma 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 hirurških intervencija.

Dugotrajna upotreba NSAIL može dovesti do pojave neželjenih reakcija koja se najčešće javlja kod starijih osoba. Pojava neželjenih reakcija se može smanjiti ukoliko se koristi najmanja doza leka u što kraćem vremenskom period.

Najčešća neželjena dejstva NSAIL su gastrointestinalna (GI), javljaju se u oko 40% pacijenata, koja uključuju dispepsiju, abdominalni bol, gorušicu, mučninu i dijareju. Kod hronične primene mogu nastati gastrične erozije/ulkus u 30-50% redovnih korisnika NSAIL, koje su često asimptomatske i težje spontanom zaceljenju. Ozbiljnije komplikacije (krvarenje, perforacija i opstrukcija), javljaju se u 1-2% pacijenata koji redovno koriste NSAIL.

Postoje razlike između pojedinih NSAIL u pogledu rizika od ispoljavanja GI neželjenih efekata. Ibuprofen pripada grupi NSAIL sa najnižim rizikom manjim od diklofenak, meloksikam, etodolak i naproksen koji pripadaju grupi sa srednjim rizikom dok piroksikam i ketorolak u grupi NSAIL ima najveći rizi od komplikacija u gornjem delu GIT-a.

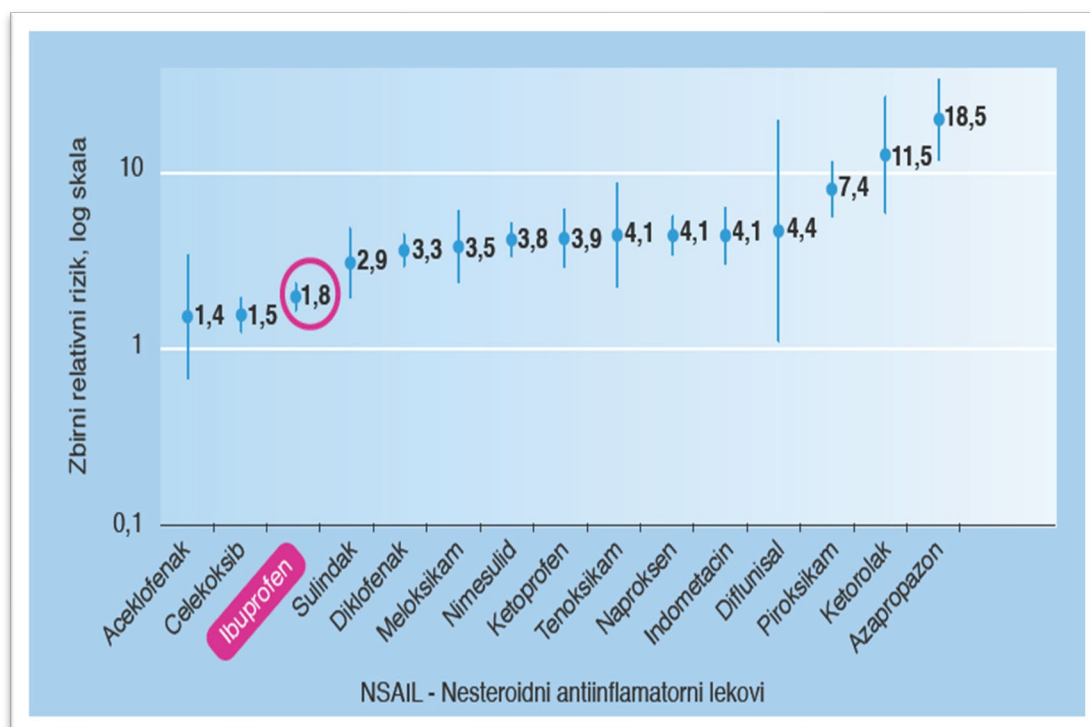


office@medscape.rs



medscape.rs

PRIMENA IBUPROFENA U LEČENJU HRONIČNOG BOLA



Slika 4. 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

Može se reći da ibuprofen spada u grupu NSAIL sa najnižim relativnim rizikom od pojave komplikacija u gornjem delu gastrointestinalnog trakta (GIT) (slika 4). I-pak, kod osoba koje imaju rizik od pojave ulkusa želuca ili duodenuma, preporučuje se primena inhibitora protonske pumpe u cilju dodatne protekcije GITa.

U poređenju sa paracetamolom, ibuprofen ima sličnu podnošljivost, ali manji hepatotoksični potencijal. Da bi se smanjila mogućnost ispoljavanja neželjenih efekata, sve NSAIL 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.

Svi NSAIL nose izvestan rizik od kardiovaskularnog događaja. Rizik je veći ukoliko se koriste veće doze NSAIL duže vreme. Rizik je manji prilikom primene naprok-sena (1 g/dan). Ibuprofen $\leq 1,2$ g/dan nije u vezi sa povećanim rizikom od nastanka infarkta miokarda. Može se reći da se ibuprofen nalazi u grupi NSAIL sa najmanje kardiovaskularnih rizika (slika 5).



office@medscape.rs



medscape.rs

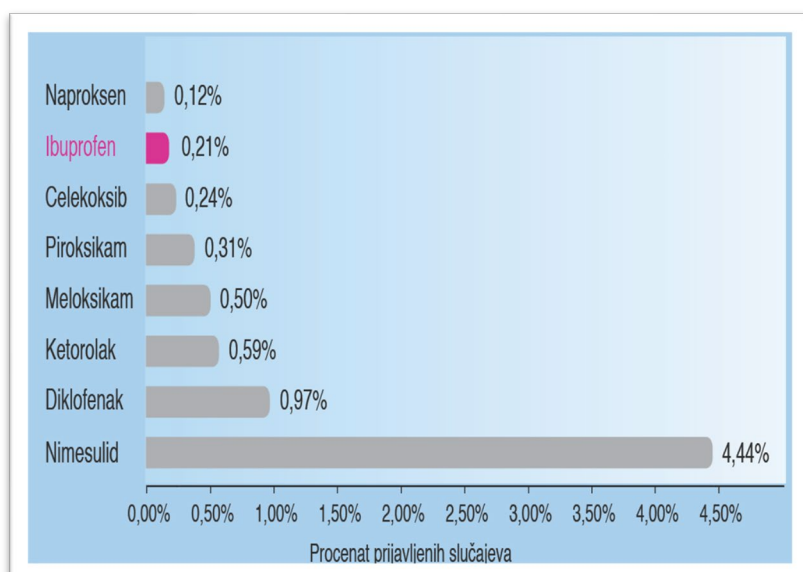
PRIMENA IBUPROFENA U LEČENJU HRONIČNOG BOLA

Lek	Case-Control studije		Kohortne studije		Ukupan broj studija	Ukupni relativni rizik (RR)	Heterogenost		
	Broj studija	Broj izloženih slučajeva/studija	Broj studija	Broj Osoba-Godina izloženosti			Cochran Q	p-vrednost	p
Naproksen	24	3.103/24.468	17	159.824	41	1,09 (1,02, 1,16)	143,1	<0,0001	70,70%
Ibuprofen	21	5.716/37.207	17	255.621	38	1,18 (1,11, 1,25)	226,7	<0,0001	81,90%
Celekoksib	20	1.496/12.755	15	179.494	35	1,17 (1,08, 1,27)	236,9	<0,0001	84,40%
Diklofenak	16	3.181/13.523	13	50.736	29	1,40 (1,27, 1,55)	224,4	<0,0001	86,60%
Indometacin	11	788/4.406	3	9.350	14	1,30 (1,19, 1,41)	20,8	0,1	32,60%
Piroksikam	7	288/1.216	1	0*	8	1,08 (0,91, 1,30)	8,6	0,3	18,90%
Meloksikam	6	240/714	1	0*	7	1,20 (1,07, 1,33)	2,8	0,7	0%
Etodolak	4	464/4.115	1	8.994	5	1,55 (1,28, 1,87)	18,9	0,01	57,70%
Etorikoksib	4	60/116	0	0	4	2,05 (1,45, 2,88)	0,7	0,9	0%

Slika 5. Kardiovaskularni bezbedonosni profil NSAIL. (tabela preuzeta iz: Mc Gettigan P, Henry D, Cardiovascular Risk with Non-steroidal Anti- Inflammatory Drugs: Systematic Review of Population-Based Controlled Observational Studies et al. PloS Medicine

Ibuprofen u niskim dozama ima značajno manji relativni kardiovaskularni rizik od diklofenaka, meloksikama, etorikoksiba.

Neželjena dejstva NSAIL na jetru se ogledaju najčešće kroz povećanje transaminaza (diklofenak) a neki mogu imati izraženu hepatotoksičnost kao što su nimesulidi. Ibuprofen, spada u grupu NSAIL niske hepatotoksičnosti ima oko 20 puta manji procenat prijavljenih slučajeva otkazivanja jetre nakon primene analgetika iz grupe NSAIL u poređenju sa nimesulidom (slika 6).



Slika 6. Procenat prijavljenih slučajeva akutnog otkazivanja jetre nakon primene NSAIL. (preuzeto iz: Sanchez-Matienzo D, Arana A, Castellsague J, Perez-Gutthann S. Hepatic disorders in patients treated with COX-2 selective inhibitors or nonselective NSAID



office@medscape.rs



medscape.rs

PRIMENA IBUPROFENA U LEČENJU HRONIČNOG BOLA

Zbog specifičnosti metabolizma NSAIL, potreban je dodatni oprez u ordiniranju ovih lekova kod pacijenata koji koriste oralnu antikoagulantnu terapiju (postoji rizik od krvarenja pošto NSAIL 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 NSAIL i ibuprofen uzimaju 2 sata nakon uzimanja salicilata.

Iako su indikaciona područja primene ibuprofena velika, zhvaljujući svom mehanizmu delovanja, ipak ibuprofen se ne preporučuje kod bolesnika sa teškom insuficijencijom jetre, teškom srčanom insuficijencijom (NYHA IV) i teškom insuficijencijom bubrega (glomerularna filtracija ispod 30 ml/min), stanja koja uključuju povećanu mogućnost krvarenja, gastrointestinalno krvarenje ili perforacije povezane sa ranijom primenom NSAIL kao i u trećem trimestaru trudnoće.

Kao i drugi NSAIL tako i ibuprofen ispoljava interakciju sa metotreksatom, posebno kod pacijenata sa bubrežnim poremećajem. Kad god se daje kombinovana terapija, treba pratiti bubrežnu funkciju. Posebno treba obratiti pažnju ako se NSAIL i metotreksat daju u roku od 24 sata, jer se koncentracije metotreksata u plazmi može povećati, što dovodi do povećane toksičnosti. Istovremena primena ibuprofena i glikokortikoida povećava rizik od nastanka gastrointestinalnih ulceracija ili krvarenja.

Značaj u lečenju pacijenata sa hroničnim i perzistirajućim bolom (np. reumatoidni artritis, ankilozirajući spondylitis,..) imaju formulacije sa sporim oslobađanjem aktivne supstance.



Slika 7. Farmakokinetika formulacije sa sporim oslobađanjem ibuprofena. Preuzeto/adaptirano iz Wilson CG, Washington N and Greaves JL. *Int J Pharmaceutics*, 1989; 50: 155-161.



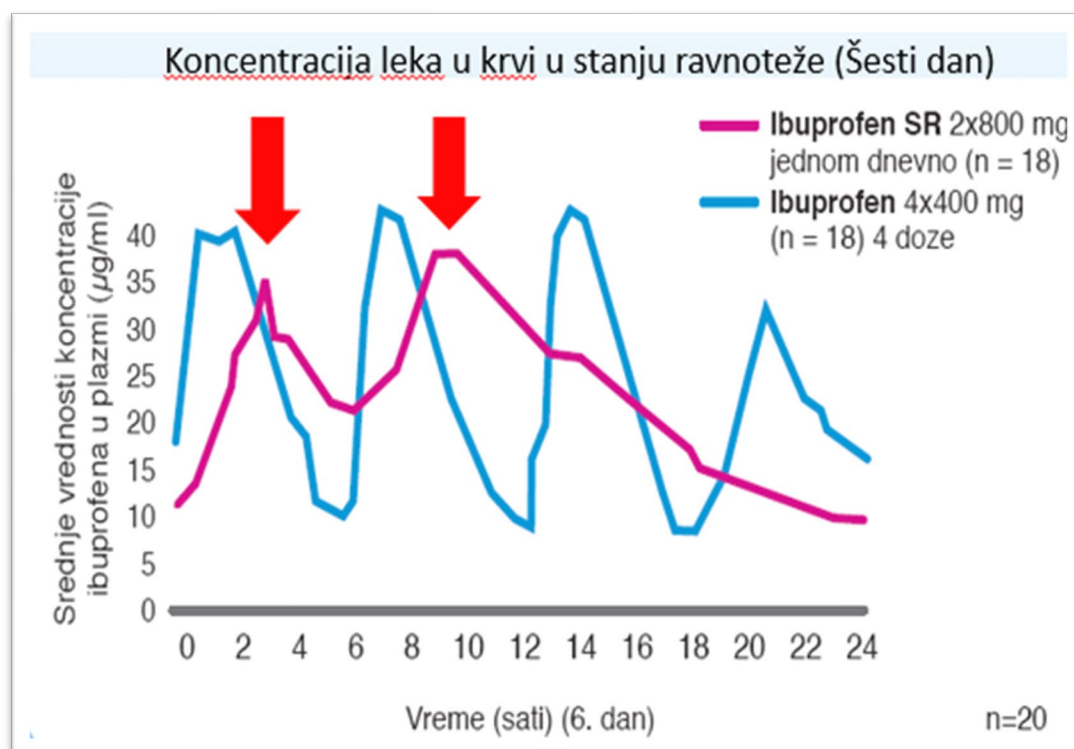
office@medscape.rs



medscape.rs

PRIMENA IBUPROFENA U LEČENJU HRONIČNOG BOLA

Zahvaljujući posebnoj formulaciji sa produženim oslobađanjem (slika 9), omogućava se terapijski efekat punih 24 sata koji se ogleda u ispoljavanju bimodalnog farmakološkog profila tj javlja se dva pika koncentracije, prvi nakon 4h a drugi 12 h nakon uzimanja leka (slika 10).



Slika 8. Srednja vrednost koncentracije ibuprofena u plazmi posle 6 dana (preuzeto iz . Bratty, JR, Rotherham and Underwood, LM. in: Maddison P (Ed.) Congress Report. Highlights of an International Symposium, 8-9 March 1991, Rome, Italy. Colwood House Medical Publications (UK) Ltd, Theale, Berkshire, United Kingdom; 1991: 41)

U kliničkoj praksi se mogu koristiti različiti NSAIL u formi sa produženim ili usporanim oslobađanjem. Najčešće se koriste lekovi koji imaju u svom sastavu ibuprofen ili diklofenak. U cilju procene efikasnosti i bezbednosti ova dva molekula sprovedeno je kliničko ispitivanje da proceni efikasnost i bezbednosni profil dva različita leka sa modifikovanim oslobađanjem (Ibuprofen and diclofenac sodium in the treatment of osteoarthritis: a comparative trial of two once daily sustained release NSAID formulations, H. Baumgartner et al.). Ispitivanje je pokazalo statistički značajnu razliku u efikasnosti preparata ibuprofena sa modifikovanim oslobađanjem u dozi od 1600 mg u odnosu na preprat diklofenaka u dozi od 100 mg. Nakon 7 dana terapije 13% pacijenata koji su primali ibuprofen je prijavilo značajno poboljšanje simptoma, dok je isti prediod svega 3% pacijenta koji su primali diklofenak prijavilo isto. Nakon 21 dana značajno poboljšanje je prijavilo 31% pacijenta na ibuprofenu i svega 10% na diklofenku. Statistički značajna razlika je uočena i u sledećim parametrima: smanjivanje bola nakon 21 dana terapije, ukupan intenzitet noćnog bola nakon 7 dana terapije, i poboljšanje kvaliteta sna nakon 7 i 21 dana terapije.



office@medscape.rs



medscape.rs

PRIMENA IBUPROFENA U LEČENJU HRONIČNOG BOLA

REFERENCE:

1. European Pain Federation (EFIC). 2001. <https://www.europeanpainfederation.eu/about-efic/efic-declaration-on-pain/>
2. Tracey I, Bushnell MC. How neuroimaging studies have challenged us to rethink: is chronic pain a disease? J Pain. 2009;10:1113–20. European Pain Federation (EFIC).
3. Del Giorno R, Frumento P, Varrassi G, Paladini A, Coaccioli S. Assessment of chronic pain and access to pain therapy: a cross-sectional population-based study. J Pain Res. 2017;10:2577–84
4. Pergolizzi JV, Paladini A, Varrassi G, Raffa R. Change pain: ever evolving—an update for 2016. Pain Ther. 2016;5:127–33.
5. Bettiol A, Marconi E, Vannacci A, Simonetti M, Magni A, Cricelli C, Lapi F. Effectiveness of ibuprofen plus paracetamol combination on persistence of acute musculoskeletal disorders in primary care patients. International Journal of Clinical Pharmacy. 2021: 1-10.
6. Varrassi, Giustino, et al. Ibuprofen safety at the golden anniversary: are all NSAIDs the same? A narrative review. Advances in therapy. 2020:1-22.
7. Kidd BL, Urban LA. Mechanisms of inflammatory pain. Br J Anaesth. 2001;87:3–11.
8. Varrassi G, Fusco M, Coaccioli S, Paladini A. Chronic pain and neurodegenerative processes in elderly people. Pain Pract. 2015;15:1–3.
9. Karacabey, Sinan, et al. Which is more effective for the treatment of Acute Migraine Attack: Dexketoprofen, Ibuprofen or Metoclopramide? Pakistan Journal of Medical Sciences. 2018; 34(2):418.
10. Marzoli, Francesca, et al. Long-lasting, antinociceptive effects of pH-sensitive niosomes loaded with ibuprofen in acute and chronic models of pain. Pharmaceutics. 2019;11(2): 62.
11. Motov, Sergey, et al. Comparison of oral ibuprofen at three single-dose regimens for treating acute pain in the emergency department: a randomized controlled trial. Annals of emergency medicine 2019;74(4): 530-537.
12. Kanabar, Dipak J. A clinical and safety review of paracetamol and ibuprofen in children. Inflammopharmacology. 2017; 25(1): 1-9.



office@medscape.rs



medscape.rs

PRIMENA IBUPROFENA U LEČENJU HRONIČNOG BOLA

13. Anderson BJ, Jacqueline AH. A target concentration strategy to determine ibuprofen dosing in children. *Pediatric Anesthesia*. 2019; 29(11):1107-1113.
14. Benvenuti C et al. *Int J Clin Pharma Ther Toxicol*. 1986; 24 (6): 308-312 i Glass RC et al. *Br J Clin Pharmacol*. 1978; 6: 454
15. 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. *Drug Safety* 2012. Dec.1; 35(12):1127-46
16. Sostres, Carlos, Patricia Carrera-Lasfuentes, and Angel Lanás. Non-steroidal anti-inflammatory drug related upper gastrointestinal bleeding: types of drug use and patient profiles in real clinical practice. *Current Medical Research and Opinion* 2017;33(10):1815-1820.
17. Mc Gettigan P, Henry D, Cardiovascular Risk with Non-steroidal Anti-Inflammatory Drugs: Systematic Review of Population- Based Controlled Observational Studies et al. *PloS Medicine*, Vol 8, Issue 9, Sept 2011
18. Sanchez-Matienzo D, Arana A, Castellsague J, Perez-Gutthann S. Hepatic disorders in patients treated with COX-2 selective inhibitors or non-selective NSAIDs: a case/noncase analysis of spontaneous reports. *Clin Ther*. 2006 Aug;28(8):1123-32.
19. H. Baumgartner, et al. Ibuprofen and diclofenac sodium in the treatment of osteoarthritis: a comparative trial of two once daily sustained release NSAID formulations. *Current medical research and opinion*, 1996;13(8):435-444
20. Wilson CG, Washington N and Greaves JL. *Int J Pharmaceutics*, 1989; 50: 155-161
21. Bratty, JR, Rotherham and Underwood, LM. in: Maddison P (Ed.) Congress Report. Highlights of an International Symposium, 8-9 March 1991, Rome, Italy. Colwood House Medical Publications (UK) Ltd, Thale, Berkshire, United Kingdom; 1991: 41



office@medscape.rs



medscape.rs