

PRIMENA IBUPROFENA U TERAPIJI BOLA U STOMATOLOŠKOJ PRAKSI

Bol je neprijatan osećaj ili emocionalno iskustvo izazvano stvarnim ili potencijalnim oštećenjem tkiva. Najčešći je simptom koji pacijenta dovodi kod lekara. Ukoliko je visokog intenziteta i/ili dugotrajan (hroničan), bol značajno narušava kvalitet života i zato je ublažavanje bola jedan od najhumanijih ciljeva savremene farmakoterapije.

Analgetici se mogu podeliti na:

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

Kupiranje bola u stomatologiji je važno kako tokom rada, tako i nakon sprovedenih stomatoloških zahvata. Pri izboru analgetika neophodno je ordinirati bezbedan, efikasan lek, dati najmanju efikasnu dozu i voditi računa o neželjenim interakcijama sa drugim lekovima. Kod akutnih dentogenih bolova, analgetici se mogu davati prema potrebi, dok se kod hroničnih, lekovi daju u određenim vremenskim razmacima tokom dužeg perioda.

Istraživanja su pokazala da učestala i kumulativna izloženost opioidnim analgeticima nosi rizik od zloupotrebe i izazivanja zavisnosti¹. Najnovije preporuke savetuju korišćenje ibuprofena i paracetamola u cilju kupiranja bola u stomatologiji².

NSAIL vrše inhibiciju ciklooksigenaza (COX) na periferiji i/ili u centralnom nervnom sistemu. Pored analgetičkog, ispoljavaju antipiretičko i antiinflamatorno dejstvo (paracetamol nema antiinflamatorno dejstvo). Postoje 2 izoforme COX:

- COX-1 je dominantno konstitutivni enzim koji katalizuje sintezu prostaglandina (PG) koji imaju regulatornu ulogu (npr.zaštita želudačne sluznice, prokrvljenost bubrega);
- COX-2 je dominantno inducibilni enzim koji katalizuje sintezu PG koji učestvuju u inflamaciji.

Ibuprofen pripada grupi NSAIL, a mehanizam dejstva ostvaruje tako što reverzibilno blokira COX-1 i COX-2 (podjednako). Analgetičko dejstvo nastaje zbog smanjene sinteze PG, čime se smanjuje senzitivizacija nociceptivnih nervnih vlakana i podiže prag bola (prevashodno na periferiji ali i u CNS-u).

NSAIL su efikasni analgetici kada je bol slabog do umerenog intenziteta. Primenuju se kako kod akutnih (glavobolja, migrena, zubobolja, dismenoreja, postoperativna bolna stanja, uganuća, istegnuća, povrede mekih tkiva) tako i kod hroničnih bolova (reumatoidni artritis -

RA, juvenilni RA, ankilozirajući spondilitis, osteoartritis, nereumatoidne artropatije, kapsulitis, tendinitis, tendosinovitis, bursitis, bol u donjem delu leđa).

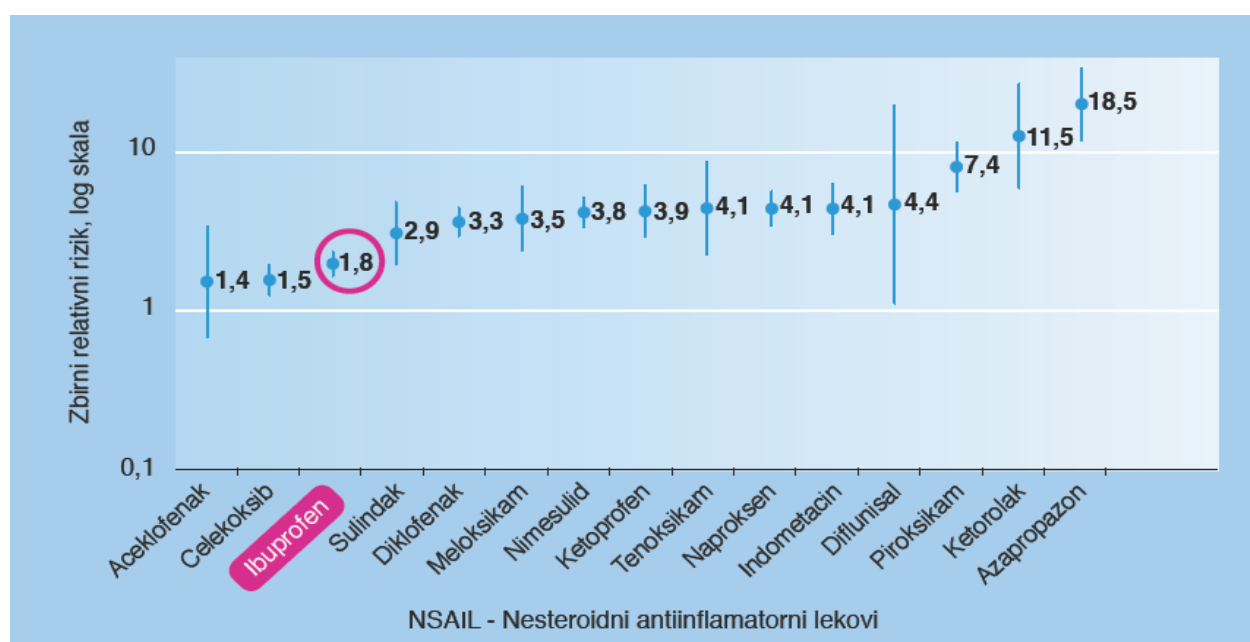
Kontraindikacija za primenu NSAIL su: preosetljivost na NSAIL/alergijske reakcije; teška srčana, hepatična i renalna insuficijencija; stanja sa povećanom mogućnošću krvarenja; aktivni peptički ulkus ili gastrično krvarenje; treći trimestar trudnoće. Uočeno je da se NSAIL mogu izlučiti u majčino mleko. Zbog toga primenu NSAIL treba izbegavati u periodu dojenja. Pri kratkotrajnoj primeni ibuprofena rizik po odojče je malo verovatan.

Ibuprofen je analgetik i antipiretik iz grupe NSAIL a ima i antizapaljenski (antiinflamatorni) efekat. On je važan i u situacijama gde postoji otok (edem) tkiva, ako pacijent ima i povišenu temperaturu i/ili prateće bolove.

Ibuprofen je široko primenjivan lek sa jasnim indikacijama među koje spadaju i dentalgije, kao i postoperativni dentofacijalni bolovi.

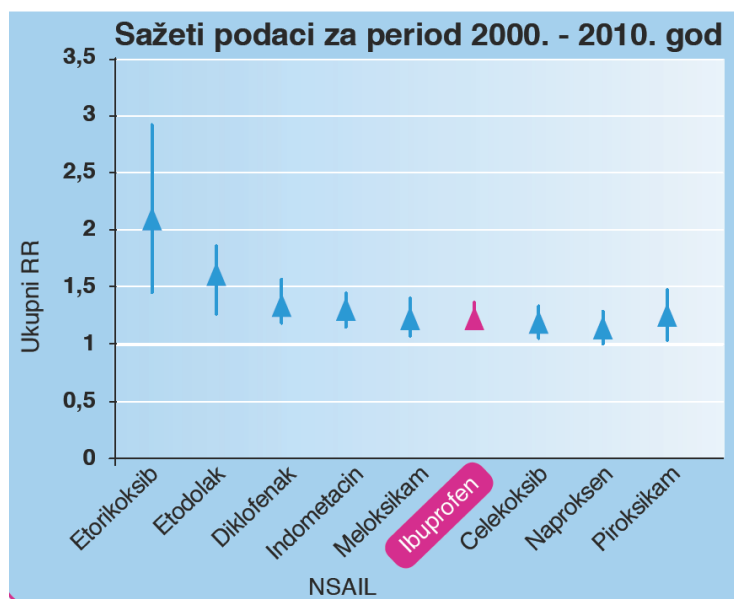
Ibuprofen spada u grupu NSAIL lekova koji imaju povoljniji bezbedonosni profil.

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 protonske 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 Drug Safety 2012. Dec.1; 35(12):1127-46)

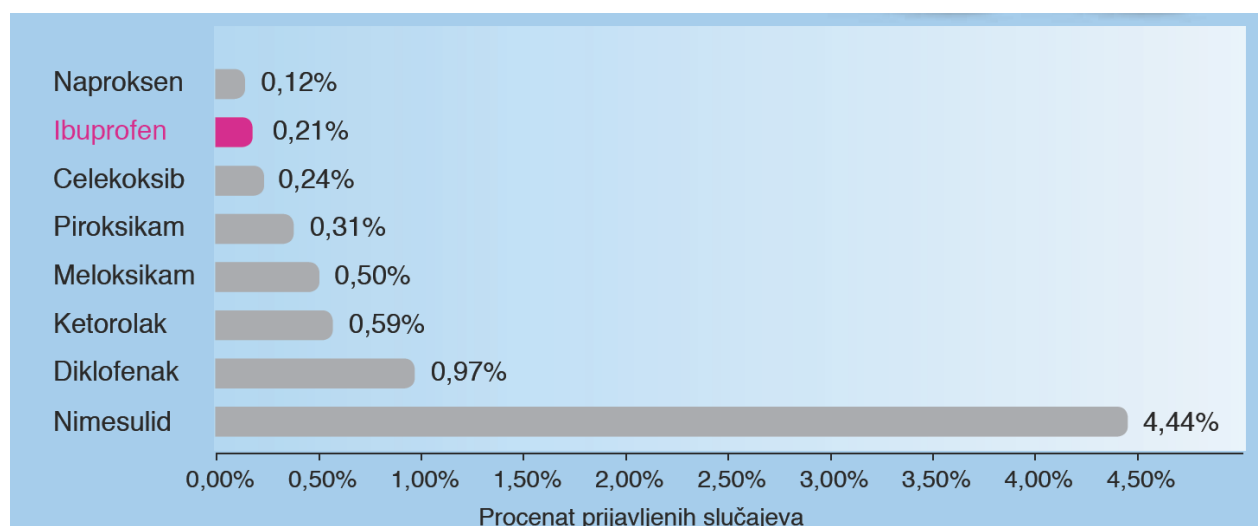
Kada se posmatra rizik od kardiovaskularnih komplikacija koje uključuju arterijske tromboze ili infarkt miokarda, ibuprofen se takođe nalazi u grupi NSAIL-a sa povoljnim bezbednosnim profilom (slika 2).



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)

Sveobuhvatne epidemiološke studije ne ukazuju na vezu primene niskih doza ibuprofena (≤ 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 prijavljenih slučajeva otkazivanja jetre nakon primene analgetika iz grupe NSAIL u poređenju sa nimesulidom (slika 3).



Slika 3. 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 NSAIDs: a case/noncase analysis of spontaneous reports. Clin Ther. 2006 Aug;28(8):1123-32.)

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.³

U poređenju sa paracetamolom, ibuprofen ima sličnu podnošljivost, isti rizik od GIT i nefroloških komplikacija, ali manji hepatotoksični. 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.

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).

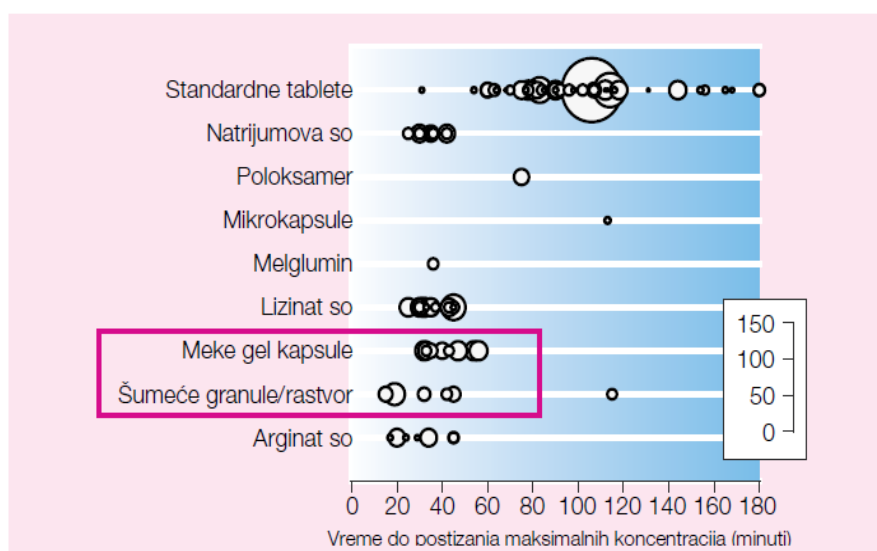
Ibuprofen se brzo resorbuje iz digestivnog trakta, maksimalne koncentracije postiže za 1–2 sata i ima povoljan bezbednosni profil. Poluvreme eliminacije je oko 2 sata i pošto ne dovodi do akumulacije kod ponavljanja doza omogućena je primena na 4 sata (kod jakih, akutnih bolova). Za razliku od ibuprofena,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

Za pedijatrijsku populaciju postoji dostupne pedijatrijske formulacije, kao što su ibuprofen sirup i oralna suspenzija: ibuprofen sirup 100 mg/5ml i oralna suspenzija 200 mg/5 ml. Ibuprofen sirup 100mg/5mL je indikovano za upotrebu kod dece starije od 3 meseca ili težje od 5 kg telesne mase, dok se oralna suspenzija 200mg/5mL 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 reumatoidnog artritisa do 40 mg/kg. Većom koncentracijom sirupa od 200mg/5mL se postiže komfornije i lakše doziranje, jer se potrebna dnevna doza ibuprofena postiže upotrebom manjeg broja mL sirupa. Minimalan razmak između dve doze ibuprofen sirupa ne sme biti kraći od 6h.

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 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.⁴

Ibuprofen je dostupan i u obliku šumećih granula koje su posebno praktične kod akutnih stomatoloških bolnih stanja jer postižu brži i jači analgetski efekat od konvencionalnih tableta. U dozama od 400 i 600mg se mogu koristiti kod dece starije od 12 godina. Preporuka je da se rastvori u 125 ml vode i da se ceo sadržaj odmah popije. Analgetički odgovor sa granuliranim oblikom ibuprofena se dobija već nakon 10-15 minuta (slika 4).



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.)

U dečjoj stomatologiji ovaj lek se pokazao efikasnim kada se uzme u obzir da najmlađi stomatološki pacijenti „veoma lako” razvijaju hipertermiju kao posledicu dentogenih patologija⁵. 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^{6,7}, mada za tako nešto još uvek ne postoje zvanični protokoli⁸.

U ortopediji vilica, bol nastao delovanjem ortodontskih sila na potporni aparat zuba često zahteva primenu analgetika. Meta-analiza Monka i saradnika⁹, 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.^{10,11}

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 lekova¹². U „svakodnevnoj” oralno-hirurškoj praksi, ekstrakciji impaktiranog umnjaka, ibuprofen se pokazao kao efikasan NSAIL za kupiranje postoperativnog bola¹³. 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). U situacijama bola izrazitog intenziteta, preporučuje se i kombinovanje ibuprofena sa drugim neopioidnim analgeticima¹⁴.

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.

Asistent dr Branislav Ilić, specijalista oralne hirurgije i implantologije,

Klinika za oralnu hirurgiju, Stomatološki fakultet Univerziteta u Beogradu, Srbija

REFERENCE

1. Derefinko KJ, Salgado García FI, Johnson KC, Hand S, Murphy JG, McDevitt-Murphy M, Suda KJ, Andrasik F, Bursac Z, Chiu CY, Talley K, Brooks JH. A randomized pilot program to reduce opioid use following dental surgery and increase safe medication return. *Addict Behav.* Mar; 2020. 102:106190.
2. Dana R, Azarpazhooh A, Laghapour N, Suda KJ, Okunseri C. Role of dentists in prescribing opioid analgesics and antibiotics: An overview. *Dental Clinics of North America*, 2018. 62(2), 279–294.
3. Zarraga IG, Schwarz ER. Coxibs and heart disease: what we have learned and what else we need to know. *J Am Coll Cardiol.* 2007 Jan 2;49(1):1-14.
4. Bailey E, Worthington H, Coulthard P. Ibuprofen and/or paracetamol (acetaminophen) for pain relief after surgical removal of lower wisdom teeth, a Cochrane systematic review. *Br Dent J.* 2014 Apr; 216(8):451-5.
5. Poddighe D, Brambilla I, Licari A, Marseglia GL. Ibuprofen for Pain Control in Children: New Value for an Old Molecule. *Pediatr Emerg Care.* 2019 Jun;35(6):448-453.
6. Kharouba J, Ratson T, Somri M, Blumer S. Preemptive Analgesia by Paracetamol, Ibuprofen or Placebo in Pediatric Dental Care: A Randomized Controlled Study. *J Clin Pediatr Dent.* 2019;43(1):51-55. doi: 10.17796/1053-4625-43.1.10.
7. Baygin O, Tuzuner T, Isik B, Kusgoz A, Tanriver M. Comparison of pre-emptive ibuprofen, paracetamol, and placebo administration in reducing post-operative pain in primary tooth extraction. *Int J Paediatr Dent.* 2011 Jul;21(4):306-13.
8. Ashley PF, Parekh S, Moles DR, Anand P, MacDonald LC. Preoperative analgesics for additional pain relief in children and adolescents having dental treatment. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016 Aug 8;(8):CD008392.
9. Monk AB, Harrison JE, Worthington HV, Teague A. Pharmacological interventions for pain relief during orthodontic treatment. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 Nov 28;11:CD003976.
10. Moore PA, Ziegler KM, Lipman RD, Aminoshariae A, Carrasco-Labra A, Mariotti A. Benefits and harms associated with analgesic medications used in the management of acute dental pain: An overview of systematic reviews. *J Am Dent Assoc.* 2018 Apr;149(4):256-265.e3.
11. Koh SWC, Li CF, Loh JSP, Wong ML, Loh VWK. Managing tooth pain in general practice. *Singapore Med J.* 2019 May;60(5):224-228. doi: 10.11622/smedj.2019044.
12. Opioid guidelines for common dental surgical procedures: a multidisciplinary panel consensus. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2019 Oct 12. pii: S0901-5027(19)31309-8.
13. Ferraiolo DM, Veitz-Keenan A. Ibuprofen is superior to paracetamol for pain relief following third molar removal. *Evid Based Dent.* 2014 Dec;15(4):106-7.
14. Moore PA, Hersh EV. Combining ibuprofen and acetaminophen for acute pain management after third-molar extractions: translating clinical research to dental practice. *J Am Dent Assoc.* 2013 Aug;144(8):898-908.

DODATNA LITERATURA:

1. Varagić V., Milošević M. *Farmakologija* – 24.izmenjeno izdanje. 2018. (739 str.), Elit Medica.
2. Dowd FJ., Johnson B., Mariotti A. *Pharmacology and Therapeutics for Dentistry* 7th ed. 2016. (864 pages), Mosby.