

## Principi farmakoterapije temporomandibularnih poremećaja

### *The Principles of Pharmacotherapy of Temporomandibular Disorders*

Tomislav Badel<sup>1</sup>, Kata Rošin-Grget<sup>2</sup>, Ladislav Krapac<sup>3</sup>, Miljenko Marotti<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Zavod za stomatološku protetiku

Stomatološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu

10000 Zagreb, Gundulićeva 5

<sup>2</sup>Katedra za farmakologiju

Stomatološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu

10000 Zagreb, Šalata 11

<sup>3</sup>Poliklinika za reumatske bolesti, fizikalnu medicinu i rehabilitaciju "Dr. Drago Čop"

10000 Zagreb, Mihanovićeve 3

<sup>4</sup>Klinički zavod za dijagnostičku i intervencijsku radiologiju

KB "Sestre milosrdnice"

10000 Zagreb, Vinogradska 29

**Sažetak** Temporomandibularni poremećaji su naziv za poremećaje temporomandibularnih zglobova i/ili žvačnog mišićja nedovoljno razjašnjene etiologije. Od kliničkih znakova i simptoma temporomandibularnih poremećaja za pacijenta je najtežnja temporomandibularna bol, a zatim ograničenost pokreta mandibule. Farmakološka terapija je najčešće dovoljna komplementarna terapija u stomatološkom ili po potrebi multidisciplinarnom liječenju temporomandibularne boli. Pravilan izbor lijekova u liječenju akutne i kronične temporomandibularne boli važan je za uspjeh liječenja bez obzira na prethodne simptome i radiološki nalaz temporomandibularnih zglobova. Najčešće se propisuju nesteroidni antireumatici (NSAR), a tek po potrebi kortikosteroidi, anksiolitici, triciklički antidepresivi i lokalni anestetici. NSAR su najčešće rabljeni lijekovi uopće te je potrebno nadzirati njihovu upotrebu s obzirom na postignuti analgetski učinak i njihove potencijalne ozbiljne gastrointestinalne, kardiovaskularne i bubrežne nuspojave te reakcije preosjetljivosti. Ipak, samo lijekovi nisu dostatni za uklanjanje boli te se trebaju kombinirati s ostalim oblicima terapije, kao što su okluzijska udlaža, fizioterapija i kognitivno-bihevioralno liječenje.

**Ključne riječi:** temporomandibularni poremećaji, farmakoterapija, analgezija, muskuloskeletna bol, nesteroidni antireumatici

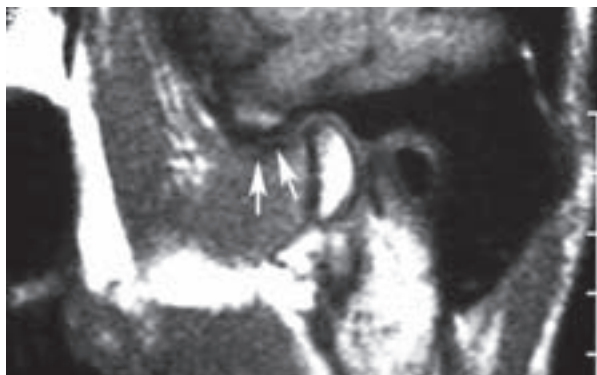
**Summary** Temporomandibular disorders (TMD) constitute a cluster of diagnoses of the temporomandibular joint (TMJ) and/or masticatory muscle disorders from the musculoskeletal disorders group whose etiology has not been fully elucidated. As far as diagnostically important clinical signs and symptoms of TMDs are concerned, temporomandibular pain, followed by limitation of the mandible, is the most uncomfortable for the patient. Pharmacological therapy is usually a competent complementary therapy used in dental or multidisciplinary treatment of temporomandibular pain. The right choice of drugs in the treatment of acute and chronic temporomandibular pain is important for treatment success irrespective of previous symptoms and radiological findings relating to temporomandibular joints. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are most often prescribed, while corticosteroids, anxiolytics, tricyclic antidepressants and local anesthetics are prescribed only when necessary. NSAIDs are the most commonly used medications in general, and therefore, their administration should be supervised with respect to the achieved analgesic effect and potential serious adverse drug reactions (gastrointestinal, cardiovascular, renal, and hypersensitivity reactions). However, drugs are not sufficient for pain relief, and should be combined with other treatment methods such as occlusal splint, physiotherapy, and cognitive-behavioral therapy.

**Key words:** temporomandibular disorders, pharmacological therapy, analgesics, musculoskeletal pain, non-steroidal anti-inflammatory drugs

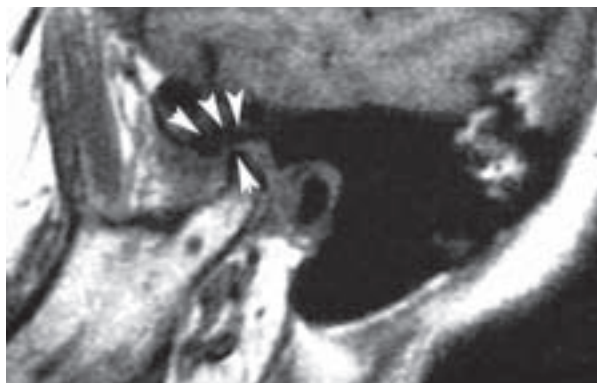
## Definicija i dijagnostika temporomandibularnih poremećaja

Temporomandibularni poremećaji su skupni naziv za poremećaje temporomandibularnih zglobova i/ili žvačnoga mišića, čiji se glavni znakovi i simptomi manifestiraju u području stomatognatskog sustava. To su: patološki zvukovi i boli u području temporomandibularnih zglobova, bol žvačnih mišića elevatora i/ili depresora mandibule te ograničeno i bolno otvaranje usta (1). Etiologija temporomandibularnih poremećaja objašnjava se multifaktorskim uzročnim modelima, a incidencija je znatno češća u dobi od 18 do 40 godina života, dok je prevalencija veća u žena (2-4).

Pravodobna dijagnoza ovisi o educiranosti stomatologa i/ili liječnika u dijagnosticiranju znakova i simptoma temporomandibularnih poremećaja. Za dijagnostiku mišićnih poremećaja dostatne su manualne tehnike pregleda (5). Osnovne skupine artrogenog poremećaja su diskopatija i osteoartritis (slika 1. i 2). Diskopatija podrazumijeva abnormalnost, tj. anteriorni pomak zglobne pločice, koja se kao hrskavično tkivo prikazuje magnetskom rezonancijom. Osteoartritis se može dijagnosticirati i na rendgenskim prikazima te kompjutoriziranom tomografijom temporomandibularnog zgloba (6).



Slika 1. Prikaz anteriornog pomaka zglobne pločice (strjelice) temporomandibularnog zgloba magnetskom rezonancijom



Slika 2. Prikaz osteoartritičnih promjena (strjelice) temporomandibularnog zgloba magnetskom rezonancijom

## Opći terapijski principi

Pojava i intenzitet boli koje pacijent navodi u području temporomandibularnih zglobova i/ili žvačnih mišića glavni su razlog planiranja liječenja. Cilj inicijalne terapije temporomandibularnih poremećaja je kontrola, redukcija i uklanjanje boli vezane za orofacijalnu regiju čime se nastoji poboljšati svakodnevna aktivnost pacijenata i funkcija stomatognatskog sustava. U tu svrhu kombiniraju se farmakološke i nefarmakološke metode. Najčešće stomatološko sredstvo je okluzijska udloga kojom se mijenja habitualna okluzija. U slučaju gubitka zubi okluzijskom udlogom se uspostavlja terapijska okluzija, kao čimbenik stabilnosti temporomandibularnih zglobova. Stomatolog sekundarno sudjeluje u liječenju kad su simptomi temporomandibularnih poremećaja dio primarno općih tjelesnih tegoba, kao npr. kod reumatoidnog poliartritisa (7, 8).

Popratni psihološki poremećaji (anksioznost, depresija) smatraju se posljedicom tegoba uzrokovanih temporomandibularnim poremećajima. Osim izradbe okluzijske udloge i primjene lijekova u inicijalnom liječenju temporomandibularnih poremećaja rabe se fizioterapija i kognitivno-bihevioralne metode liječenja (7-9).

## Farmakološko liječenje

Farmakološko liječenje je simptomatsko i komplementarno sa svim ostalim metodama inicijalnog liječenja temporomandibularnih poremećaja sa svrhom uklanjanja akutne te ublažavanja i kontrole kronične temporomandibularne boli. Utjecajem lijekova na pojedine patofiziološke i biokemijske mehanizme nastanka boli omogućuje se bolje opće funkcioniranje pacijenata te se lijekovi preporučuju kod artrogenih i miogenih oblika temporomandibularnih poremećaja. Prednost se daje nesteroidnim protuupalnim lijekovima, koji se primarno rabe u liječenju bolesti koštano-mišićnog sustava, tj. reumatskih bolesti pa se nazivaju nesteroidni antireumatici (NSAR) (10, 11). U obzir dolaze i druge skupine lijekova kao što su: kortikosteroidi, miorelaksansi, anksiolitici, triciklički antidepressivi i lokalni anestetici (12-15).

## NSAR

### Indikacije i mehanizam djelovanja

Ova skupina lijekova primjenjuje se za ublažavanje ili uklanjanje slabe do srednje jake boli. Osim što smanjuju osjet boli, djeluju protuupalno i snižavaju povišenu tjelesnu temperaturu. NSAR su najčešće primjenjivani lijekovi u stomatologiji u liječenju odontogene i temporomandibularne boli (15-18).

Oni čine skupinu lijekova različite kemijske strukture. Podjednak terapijski učinak ostvaruju ponajprije inhibicijom enzima ciklooksigenaze (COX) u ciklusu arahidonske kiseline, kojom se inhibira stvaranje medijatora upale – pro-

staglandina. Prostaglandini su djelotvorni medijatori upalnih reakcija, senzibiliziraju receptore za bol i djeluju na regulaciju tjelesne temperature u hipotalamusu. NSAR smanjuju osjet boli, djeluju protuupalno i antipiretski inhibicijom COX-enzima i stvaranja prostaglandina. NSAR također djeluju na druge medijatore upale (npr. tromboksan), na modulaciju aktivnosti imunostava (neutrofile i limfocite) i metabolizam hrskavičnog tkiva (19, 20).

Postoji više izoforma enzima COX. U kliničkoj primjeni rabi se djelovanje NSAR-a na izoforme COX-1 i COX-2. Najnovije otkriće izoforme COX-3 još nema terapijsko značenje. COX-1 se smatra isključivo konstitutivnim enzimom, koji sudjeluje u fiziološkim procesima funkcije trombocita, zaštite želučane sluznice, vaskularnoj homeostazi, regulaciji bubrežne cirkulacije krvi i balansa elektrolita. COX-2 ima patofiziološku ulogu jer sudjeluje u procesima koji su inducirani u upalnim stanicama (inducibilni enzim), od strane upalnog citokini-interleukin-1 (IL-1) i faktora nekroze tumorskog rasta. COX-2 sudjeluje u sintezi prostanoida kao glavnih medijatora upale, koji djeluju nociceptivno, vazodilatatorski i hiperpermeabilno (19, 21).

Otkrićem izoforma COX-1 i COX-2 te tumačenjem njihove fiziološke i/ili patofiziološke uloge kod postojećih skupina NSAR-a uočena je farmakološka i klinička važnost stupnja inhibicije pojedinih ili objiju izoforma COX. Većina tradicionalnih NSAR koji su u svakodnevnoj uporabi inhibira oba enzima. Omjer inhibicije COX-1/COX-2 određuje vjerojatnost nuspojava. Veći stupanj selektivnosti za COX-1 povezuje se s većim rizikom od gastrointestinalnih (GI) nuspojava, dok se veći stupanj selektivnosti za COX-2 povezuje s većim kardiovaskularnim (KV) rizikom. Relativno su selektivni za enzim COX-1 ketoprofen, indometacin, acetilsalicilna kiselina (npr. ANDOL®, Pliva), naproksen i ibuprofen, dok natrijev salicilat, diflunisal, piroksikam, sulindak i diklofenak (VOLTAREN®, Pliva) imaju nešto veću selektivnost prema COX-2. Novija skupina NSAR-a su koksibi, koji su selektivni inhibitori COX-2 koji se također razlikuju po stupnju selektivnosti (19, 22). Stupanj je selektivnosti važan i pri interpretaciji kliničkih pokusa. Tako npr. vjerojatnost nastanka KV nuspojava prije će se otkriti usporedbom koksiba s jednim NSAR-om selektivnijim za COX-1 nego s NSAR-om veće selektivnosti za COX-2 (22).

Znanstveno tumačenje razloga povećanog KV rizika inhibitora COX-2 temelji se na poremećaju ravnoteže između stvaranja prostaciklina i tromboksana nastalih njihovom primjenom. Inhibitori COX-2 ponajprije inhibiraju sintezu prostaciklina (prostaciklini inhibiraju agregaciju trombocita, djeluju vazodilatatorno i antiproliferativno), dok stvaranje tromboksana (tromboksani uzrokuju agregaciju trombocita, djeluju vazokonstriktorno i potiču proliferaciju mišićnih stanica) u trombocitima ostaje nepromijenjeno, jer je za njega odgovoran COX-1 (22, 23).

Najvažniji NSAR lijekovi registrirani u Republici Hrvatskoj 2007. navedeni su na tablici 1. Po anatomsko-terapijsko-kemijskoj klasifikaciji lijekova acetilsalicilna kiselina, derivati pirazolona, paracetamol (npr. PLICET®, Pliva) svrstavaju se u pripravke s učinkom na živčani sustav, terapijsku skupinu analgetika i podskupinu analgetika-antipire-

tika, dok se ostali NSAR svrstavaju u pripravke s učinkom na koštano-mišićni sustav, i to pripravke s protuupalnim i antireumatskim učincima (24).

Tablica 1. Analgetici-antipiretici i ostali NSAR registrirani u Republici Hrvatskoj u 2007. (24)

Nezaštićeni naziv	Zaštićeni nazivi
paracetamol	PLICET PLIVA, Daleron, Effergal, Lekadol, Lupocet, Panadol, Paracetamol
acetilsalicilna kiselina	ANDOL PLIVA, Aspirin, Cardipirin
metamizol	ANALGIN PLIVA, Alkagin, Baralgin M
propifenazon	nalazi se u kombiniranim preparatima PLIVADON PLIVA, Caffetin, Kofan, Saridon
diklofenak	VOLTAREN PLIVA, Diclo Duo*, Diklofenak, Diklonat P gel*, Naklofen, Naklofen duo, Naklofen gel*, Voltaren Emulgel 1%*
diklofenak + orfenadrin	Neodolpasse
indometacin	Indometacin
meloksikam	Movalis
piroksikam	Erazon, Lubor, Luboreta*
tenoksikam	ARTROCAM PLIVA
ibuprofen	Brufen, Dalsy, Ibuprofen, Neofen, Nurofen, Upfen, Ibuprofen gel*
ketoprofen	Ketonal, Knavon, Ketonal krema*, Fastum gel*
naproksen	Nalgesin
celekoksib	Celebrex

\*Lijekovi za lokalnu primjenu

## Nuspojave NSAR-a

Između pojedinih lijekova iz skupine NSAR-a postoje izrazite razlike u nuspojavama koje izazivaju, odnosno podnošljivosti pacijenata na određeni lijek (25). Neke su nuspojave zajedničke svim NSAR-ima. Na tablicama 2. i 3. navedene su ozbiljne nuspojave, kliničke interakcije, kontraindikacije i posebna upozorenja.

**GI nuspojave** – COX-1 je odgovoran za sintezu prostaglandina koji imaju važnu ulogu u protekciji želučane sluznice i protoku krvi u bubrezima. Nestankom protektivnog učinka prostaglandina nastaje oštećenje želučane sluznice. Zbog toga se često javljaju dispepsije (probavne smetnje), mučnina, povraćanje i povećava se rizik od ozbiljnih GI nuspojava (vrijed želuca ili dvanaesnika s krvarenjem i perforacijom ili bez njih). Kao rizični čimbenici za nastanak ozbiljnih GI nuspojava navode se starija životna dob (dob iznad 65 godina), prethodni vrijed ili krvarenja, visoka do-

Tablica 2. Osnovne značajke analgetika-antipiretika prema Huić M. (26)

Lijek	Kontraindikacije	Ozbiljne nuspojave	Klinički značajne interakcije	Posebna upozorenja
paracetamol	preosjetljivost na paracetamol	GI krvarenja – kronični alkoholizam ↑ rizik hepatotoksičnost – kronični alkoholizam ↑ rizik nefrotoksičnost pneumonitis	<b>varfarin:</b> hipoprotrombinemički učinak varfarina ↑ pri dozama paracetamola > od 2 g/d	oprez pri poremećajima jetrene i bubrežne funkcije te u ovisnika o alkoholu
acetilsalicilna kiselina (ASK)	preosjetljivost na NSAR-e sindrom astme, rinitisa, nosne polipoze djeca (↑ rizik od Reyeova sindroma)	angioedem krvarenje bronhospazam GI vrijed Reyeov sindrom tinitus	<b>varfarin:</b> ↑ rizik od krvarenja <b>antihipertenzivi:</b> (diuretici, β-adrenergički blokatori, α-adrenergički blokatori, ACE-inhibitori) antihipertenzivni učinak ↓ uz visoke doze ASK	oprez pri poremećajima krvarenja, unosu alkohola (3 i više pića), III. trimestar trudnoće, pri anamnezi ulkusne bolesti, renalne insuficijencije i teške jetrene insuficijencije
metamizol	preosjetljivost na pirazolone	agranulocitoza trombocitopenija leukopenija aplastična anemija reakcije preosjetljivosti (anafilaktički šok i druge reakcije preosjetljivost na koži i sluznicama) astmatični napadaji probavni poremećaji prolazni poremećaji bubrežne funkcije	alkohol, oralni antidijabetici, oralni antikoagulansi penicilin i sulfonamidi produžuju mu djelovanje uz depresore SŽS-a: hipotermija i smanjen učinak metamizola	moguć fatalan ishod (povučen s tržišta SAD-a i nekih europskih zemalja)

Tablica 3. Osnovne značajke ostalih NSAR-a prema Huić M. (26)

Ozbiljne nuspojave	Kontraindikacije	Klinički značajne interakcije	Posebna upozorenja
GI vrijed, GI krvarenja i/ili perforacije, akutna renalna insuficijencija, hipertenzija, agranulocitoza, anemija, neutropenija, trombocitopenija, ambliopija, anafilaktoidne reakcije, aseptički meningitis, konfuzija, depresija, CVI, IM, kongestivna srčana insuficijencija, multififormni eritem, hematurija, gubitak sluha, hepatitis, ikterus, pankreatitis, Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza	liječenje perioperativne boli nakon aortokoronarnoga premoštenja preosjetljivost na određeni NSAR astma, urtikarija ili druge reakcije preosjetljivosti na ASK ili druge NSAR-e celekoksib: preosjetljivost na sulfonamide	<b>varfarin:</b> ↑ rizik od krvarenja <b>litij:</b> ↓ bubrežne ekskrecija litija <b>metotreksat:</b> ↑ toksičnost metotreksata <b>antihipertenzivi:</b> (diuretici, β-adrenergički blokatori, α-adrenergički blokatori, ACE-inhibitori): ↓ antihipertenzivni učinak <b>fenitoin:</b> ↓ metabolizam fenitoina <b>triamteren+indometacin:</b> ↓ bubrežne funkcije u bolesnika i zdravih dobrovoljaca	povećan rizik od KV trombotičkih događaja, IM, CVI povećan rizik od nastanka ozbiljnih GI nuspojava (vrijed, krvarenje, perforacije) ne davati u III. trimestru trudnoće oprez: starija životna dob, anamneza GI vrijeda, krvarenje, perforacije, poremećaj jetrene funkcije, bubrežne bolesti, hipertenzija, retencija tekućine, kronična srčana insuficijencija, prethodna anemija

Legenda: GI=gastrointestinalni; KV=kardiovaskularni, CVI=cerebrovaskularni inzult; IM=infarkt miokarda; ASK=acetilsalicilna kiselina

za NSAR-a i istodobna primjena kortikosteroida ili antikoagulansa. Navedene ozbiljne GI nuspojave mogu nastati bez prethodnog upozorenja (26, 27). *Scottish Intercollegiate Guidelines Network*, organizacija zadužena za izradu i primjenu kliničkih smjernica u svrhu poboljšanja kvalitete zdravstvene zaštite objavila je podatak da se ozbiljne GI komplikacije javljaju u 13 od 1.000 osoba godišnje, koje uzimaju NSAR u liječenju reumatoidnog artritisa. Opasnost od krvarenja iz GI sustava pet je puta veća pri uporabi NSAR-a u liječenju muskulo-skeletnih boli (28). Od neselektivnih NSAR-a najmanji relativni rizik (RR) od nastanka ovih nuspojava ima ibuprofen, srednji diklofenak, naproksen, ketoprofen, indometacin i piroksikam, a najveći aza-propazon (nije registriran u Hrvatskoj) (tablica 4) (27, 29). Međutim, Europska agencija za lijekove (EMA) donijela je 2007. god. preporuke za ograničenje primjene piroksikama zbog uočenoga povećanog rizika od GI i kožnih nuspojava (30). Piroksikam se ne bi smio primjenjivati kod kratkotrajnih bolnih i upalnih stanja iako i dalje ostaje važan lijek za simptomatsko liječenje bolesnika s kroničnim reumatskim bolestima (osteoartritisa, reumatoidnog artritisa i ankilozantnog spondilitisa). On nije lijek prvog izbora iz skupine NSAR-a. Prema preporukama agencije EMA liječenje piroksikamom treba započeti liječnik s iskustvom u liječenju bolnih i upalnih stanja u dozi od 20 mg za najkraće potrebno vrijeme terapije. Nakon 14 dana liječnik treba preispitati terapijski učinak piroksikama (30).

Tablica 4. Omjer vjerojatnosti za ozbiljne GI nuspojave prema *Langman i sur.* (27) i *Garcia Rodriguez i Jick* (29)

	Langman i sur. (27)	Garcia Rodriguez i Jick (29)
Lijek	Omjer vjerojatnosti (OR)	Omjer vjerojatnosti (OR)
azoprazon	31,5	23,4
ketoprofen	23,7	5,4
piroksikam	13,7	18
indometacin	11,3	6,3
naproksen	9,1	3,1
diklofenak	4,2	3,9
ibuprofen	2,0	2,9

Podaci o povezanosti meloksikama s većim rizikom od GI nuspojava su nedostadni. Nedostaju usporedne studije s drugim neselektivnim NSAR-ima ili selektivnim inhibitorima COX-2 ili takve studije imaju niz nedostataka (28). Selektivni inhibitori COX-2 imaju minimalan učinak na enzim COX-1 te su zbog toga promovirani kao zamjena za više ili manje neselektivne NSAR, odnosno očekivala se znatno manja učestalost GI nuspojava. Međutim, i selektivni inhibitori COX-2 mogu izazvati ozbiljne i fatalne GI nuspojave (31). EMA je donijela priopćenje prema kojem se učinak koksiba na GI nuspojave ne razlikuje od onoga neselektivnih NSAR-a, iako je povoljniji sveukupni omjer koristi/rizika za koksibe (32). Međutim, Moore i sur. (33) nedavno su uporabom metaanalize randomiziranih kliničkih studija

izračunali da se ozbiljne GI nuspojave češće javljaju pri primjeni NSAR-a nego koksiba. Na svakih 1.000 bolesnika liječenih celekoksibom godišnje je bilo 12 manje GI nuspojave nego kad su liječeni NSAR-ima. Istodobno primjena acetilsalicilne kiseline i neselektivnih NSAR-a znatno povećava rizik od GI nuspojava. Za pacijente koji u prevenciji KV bolesti rabe niske doze acetilsalicilne kiseline prednost u liječenju kronične boli imaju COX-2, ali relativni rizik treba procijentirati individualno (34).

U jednoj 14-mjesečnoj prospektivnoj studiji provedenoj na odjelima Interne medicine i Odjelu za kardiovaskularne bolesti Kliničke bolnice Rebro hospitalizirano je 5.227 pacijenata zbog nuspojava lijekova. NSAR su bili najčešći uzrok nuspojavama u 64,6% bolesnika. Od toga acetilsalicilna kiselina bila je uzrokom nuspojava (uglavnom krvarenje) u 38,5%, a drugi NSAR u 23,1% slučajeva (35). Zbog toga je njihova primjena kontraindicirana u bolesnika sa želučanim vrijedom i onih sklonih krvarenju.

Oralna primjena analoga prostaglandina kao npr. mizoprostola (nije registriran u nas) može smanjiti sekreciju želučane kiseline i oštećenje sluznice, ali ima visoku učestalost drugih nuspojava (proljevi, bol u trbuhu). U prevenciji ozbiljnih GI nuspojava rabe se blokatori H2-receptora i inhibitori protonske crpke. Blokatori H2-receptora učinkoviti su u prevenciji duodenalnog, ali ne i želučanog vrijeda pa su inhibitori protonske crpke lijekovi izbora (26, 36-38).

Paracetamol ne izaziva navedene nuspojave pa je analgetik izbora u ovih bolesnika. On ne inhibira ciklooksigenazu na periferiji, već samo u mozgu pa zbog toga nema ozbiljnih GI i bubrežnih nuspojava. Međutim, treba biti oprezan pri primjeni bolesnicima s bolesti jetara (26).

**KV nuspojave** – Prva dva koksiba iz skupine selektivnih inhibitora COX-2 (rofekoksib i celekoksib) pojavila su se na tržištu 1999. Nakon otkrića povećanog rizika od KV i cerebrovaskularnih događaja rofekoksib je 2004. povučen s tržišta (25, 30). Od selektivnih inhibitora COX-2 u nas se na tržištu nalazi celekoksib. Sustavnim pregledom 23-ju studija i postupkom metaanalize McGettigan i Henry (39) prikazali su relativni rizik od javljanja KV događaja (pretežito infarkt miokarda) za selektivne i neselektivne NSAR (tablica 5). Najveći RR imao je rofekoksib, i to ovisan o dozi, zatim diklofenak, indometacin i meloksikam. Temeljem ove metaanalize samo se za naproksen može reći da ne povećava rizik, iako se temeljem drugih dostupnih podataka ne može isključiti (40). Celekoksib u nižoj dozi (200 mg) ne povećava izrazito KV rizik, dok u drugoj studiji u višim dozama povećava taj rizik dvostruko (23). Rezultati drugih metaanaliza su slični i pokazuju umjeren KV rizik inhibitora COX-2 poput onoga pri primjeni visokih doza ibuprofena i diklofenaka (40-43).

Prema rezultatima metaanalize u studiji Moore i sur. (33) celekoksib na 1.000 ljudi izaziva 2 fatalna ili nefatalna infarkta ili cerebrovaskularna insulta (CVI) manje nego u onih liječenih neselektivnim NSAR-ima. Američka uprava za hranu i lijekove (FDA) temeljem dostupnih kontroliranih randomiziranih kliničkih studija zaključila je da bi povećan rizik od kardiovaskularnih događaja mogao biti tzv. *class effect* svih NSAR-a (osim paracetamola i ace-

Tablica 5. Rizici od kardiovaskularnih nuspojava uz primjenu NSAR-a prema McGettigan P i Henry D (39)

Lijek	Relativni rizik (95% CI)
celekoksib	1,06 (0,91-1,23)
diklofenak	1,40 (1,16-1,70)
naproksen	0,97 (0,87-1,07)
piroksikam	1,06 (0,70-1,59)
ibuprofen	1,07 (0,97-1,18)
meloksikam	1,25 (1,00-1,55)
indometacin	1,30 (1,07-1,60)

tilsalicilne kiseline). Stoga je izdala priopćenje u kojem se povećan KV rizik povezuje uz sve NSAR te od proizvođača zahtijeva promjenu upute u smislu upozorenja na navedene ozbiljne nuspojave. Svi NSAR kontraindicirani su za bolesnike neposredno nakon aorto-koronarnog premoštenja (26, 44). EMEA navodi preporuke prema kojima su selektivni inhibitori COX-2 kontraindicirani u pacijenata s kroničnom ishemičnom bolešću srca ili CVI, dok primjenu u bolesnika s rizičnim čimbenicima za nastanak koronarne bolesti srca treba izbjegavati (45). Nakon završetka analize KV rizika pri primjeni NSAR-a, EMEA je 2006. objavila priopćenje u kojem navodi da je omjer koristi i rizika njihove primjene i dalje pozitivan ako se primjenjuju u skladu s informacijama o lijeku. Pritom se ne može isključiti moguća povezanost primjene ove skupine lijekova i porasta sveukupnog rizika od razvoja trombotičkih događaja, posebice ako se uzimaju u visokim dozama i dugotrajnom liječenju (45).

**Neželjeni učinci na bubrege** – NSAR ne utječu znatnije na funkciju bubrega zdravih ljudi, jer uloga vazodilatacijskih prostaglandina u bubregu ima malu važnost. Ali u bolesnika s kongestivnim zatajenjem srca, cirozom jetre i kroničnim bubrežnim bolestima uloga prostaglandina mogla bi biti važna, jer u nekih od tih bolesnika primjena NSAR-a izaziva retenciju vode i soli i razvoj edema (19, 25, 26).

**Reakcije preosjetljivosti** – Neki bolesnici pokazuju preosjetljivost na acetylsalicilnu kiselinu i većinu ostalih NSAR-a, što se može očitovati kao angioneurotski edem, urtikarija, bronhalna astma, hipotenzija i šok. Moguću su i anafilaktoidne reakcije, posebice astmatska reakcija na acetylsalicilnu kiselinu, ali i na druge NSAR. Zbog toga treba ih izbjegavati u bolesnika s astmom (19, 25).

Neželjeni učinci javlju se u ustima pri primjeni nekih NSAR-a. Suhoća usta, stomatitis, lihenoidne reakcije, krvarenje oralne sluznice, promjena okusa opisane su uz primjenu indometacina, diklofenaka, piroksikama. Dulja primjena ibuprofena kod kroničnih boli može uzrokovati aftozni stomatitis (14, 24, 25).

**Interakcije** – NSAR mogu stupiti u interakciju s drugim lijekovima i izazvati neželjene učinke pri dužoj primjeni. Tako smanjuju hipotenzivni učinak inhibitora konverzije angiotenzina (enalapril), diuretika (hidroklorotijazid) i beta-blokatora (propranolol). Acetylsalicilna kiselina izrazito se veže na proteine u plazmi (80-90%) te može istisnuti druge

lijekove koji su se ondje vezali i pojačati njihov učinak (kumarinski antikoagulansi, fenitoin, oralni antidijabetici, metotreksat). Alkohol može pojačati sklonost krvarenju. Istodobno primjena paracetamola s drugim NSAR povećava opasnost od bubrežnih nuspojava (24-26).

## Terapijska primjena NSAR-a u stomatološkoj praksi

Primjena NSAR-a u liječenju akutne orofacijalne boli temelji se na mnogim kontroliranim kliničkim pokusima, a izbor ovisi o svojstvima lijeka, jačini boli i anamnestičkim podacima bolesnika.

Za blage do umjerene boli preporučuje se paracetamol, kao i kod kontraindikacije za primjenu drugih NSAR-a. Kod umjerenih do jakih boli daje se paracetamol ili jedan NSAR, a po potrebi može se dodati i slabi opioidni analgetik (tramadol, kodein, oksikodon). NSAR treba propisati u najnižoj učinkovitoj dozi u što kraćem vremenu. Treba izbjegavati primjenu NSAR-a s visokim RR-om od nastanka ozbiljnih GI nuspojava. Diklofenak propisan peroralno u usporedbi s placebom pokazao se učinkovitim u liječenju akutnih dentalnih i temporomandibularnih boli (46, 47). U ispitivanju akutne boli na modelu ekstrakcije umnjaka inhibitori COX-2 nisu se pokazali učinkovitijim u usporedbi s neselektivnim NSAR. Osim toga, inhibitori COX-2 mnogo su skuplji, nisu dostupni u ručnoj prodaji i imaju slične kontraindikacije i interakcije s drugim lijekovima poput jednako djelotvornih i jeftinijih neselektivnih NSAR-a (48). Stomatolog mora znati da svi NSAR-i mogu uzrokovati ozbiljne GI i KV nuspojave. Pri kratkotrajnom liječenju akutne orofacijalne boli vjerojatnost pojave ozbiljnih nuspojava je male, ako je procjena omjera koristi i štete za odabrani lijek i određenog pacijenta bila ispravna.

Za razliku od farmakoterapije akutne orofacijalne boli farmakoterapija kronične orofacijalne boli temelji se na malom broju dobro izvedenih klinički kontroliranih pokusa koji dokazuju njihovu djelotvornost, prihvatljive nuspojave i sigurnost pri dužoj uporabi (17). Njihova primjena najčešće se zasniva na rezultatima studija liječenja kroničnih upalnih procesa kao što je osteoartritis.

Utvrđena je potencijalna djelotvornost paracetamola u liječenju temporomandibularnih poremećaja u kombinaciji s kodeinom (49). Kombinacija paracetamola s tramadolom (analgetik djelomično opioidnog djelovanja) pokazala se učinkovitijom u suzbijanju boli od pojedinih komponenti posebno. Tramadol je opioidni analgetik koji osim kao agonist opioidnih receptora inhibira ponovnu pohranu noradrenalina i serotonina. Ima slabo izražene nuspojave opioidnih analgetika, kao što je depresija disanja te KV nuspojave (50-52).

Zbog nedovoljnih dokaza o djelotvornosti NSAR-a u liječenju kronične boli kod temporomandibularnih poremećaja i mnogih neželjenih učinaka koje izazivaju ovi lijekovi potrebno je procijeniti omjer koristi i rizika pri njihovoj uporabi. Ibuprofen, a čini se i naproksen dobar su izbor. U dvostruko slijepome kontroliranom pokusu naproksen se po-

kazao boljim od celekoksiba u liječenju poremećaja temporomandibularnoga zgloba (53). Ako upala značajnije pridonosi pojavi boli, mogu se primjenjivati kraće vrijeme. Ako za 7-10 dana nema poboljšanja ili se pojave probavne smetnje, njihovu primjenu treba prekinuti (17, 48). NSAR treba oprezno primjenjivati pacijentima s oštećenom bubrežnom i srčanom funkcijom. Pri dužoj primjeni NSAR-a potrebno je voditi računa o mogućim interakcijama s drugim lijekovima. Osobito treba izbjegavati primjenu NSAR-a s kortikosteroidima i antikoagulansima (25, 26).

## Kortikosteroidi

Kortikosteroidi su skupina djelotvornih protuupalnih lijekova s imunosupresivnim i metaboličkim učinkom. Sistemski se ne rabe u liječenju temporomandibularnih poremećaja. Terapijski učinak kortikosteroida nije potpuno dokazan pa se intraartikularno primjenjuju uglavnom zbog analgetskog i protuupalnog učinaka. Zbog štetnog utjecaja kortikosteroida na metabolizam zglobne hrskavice ne preporučuje se kao prvi lijek izbora (15, 18). Međutim, Wenneberg i sur. (54) utvrdili su radiološki tijekom osmogodišnjeg praćenja pacijenata s artritisom remineralizaciju i remodelaciju koštanih struktura temporomandibularnih zglobova.

## Mišićni relaksansi i anksiolitici

Miorelaksansi ili mišićni relaksansi lijekovi su sa sustavnim učinkom redukcije mišićnog tonusa te mogu biti indicirani kod temporomandibularnog poremećaja sa znakovima mišićne hiperaktivnosti (13). U stomatologiji su indicirani za uklanjanje akutnoga spazma mišića, vezanoga za akutnu nemogućnost otvaranja usta (npr. trizmus) (14, 17).

U svrhu liječenja mišićne hiperaktivnosti s popratnim anksiolitičkim djelovanjem rabe se i benzodiazepini. Oni su depresori središnjega živčanog sustava s antikonvulzijskim djelovanjem. U stomatologiji se *diazepam* kombinira u svrhu liječenja psihosocijalno uvjetovane kronične temporomandibularne boli s ibuprofenom (17, 55).

## Antidepresivi

Danas se triciklički antidepresivi rabe u liječenju kroničnih boli, kad se drugim lijekovima ne postignu zadovoljavajući rezultati ili kada depresija prati bol. U terapiji depresije danas su ih zamijenili selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (SSSR-lijekovi). *Amitriptilin* je jedan od lijekova koji se rabe u liječenju muskuloskeletnih boli i fibromialgije, a posjeduje serotoninergične i noradrenalinске učinke. Propisuje se u slučaju temporomandibularnih i neuropatskih boli u orofacijalnoj regiji te hiperaktivnosti žvačnoga mišićja zbog bruksizma u nižim dozama nego u dozama namijenjenim depresivnim pacijentima (56-58). Od općih nuspojava uzrokuje pospanost, glavobolju, zamagljeni vid i opstipaciju. Od oralnih nuspojava je zbog antikoliner-

gičkog efekta izražena suhoća usta što može pospješiti razvoj karijesa i parodontopatija (25).

## Lokalni anestetici

Lokalni anestetici su pomoćno sredstvo u dijagnostici, a rjeđe u liječenju temporomandibularnih boli. U dijagnostičku svrhu apliciraju se na strani lica gdje pacijent osjeća bol, dok se kod kroničnih boli pretpostavlja da lokalni anestetik može pridonjeti remodelaciji funkcije središnjega neurona i na dulje vrijeme smanjiti intenzitet boli. Mogu se aplicirati u okidačku (*trigger*) točku kod mišićnog poremećaja. Najčešće se rabe *lidokain* i *mepivakain*, a kad se želi duže djelovanje, *bupivakain* (15, 17).

## Rasprava i zaključak

Osnovni cilj inicijalne terapije je ublažavanje i uklanjanje muskuloskeletne boli uzrokovane temporomandibularnim poremećajem, jer intenzitet kronične boli može biti u nerazmjeru sa slabije izraženim kliničkim nalazom (4, 8). Iz skupine neopioidnih analgetika lijek izbora su paracetamol i acetilsalicilna kiselina. Za jače boli mogu se kombinirati sa slabim opioidnim analgeticima (tramadol, kodein, oksikodon). Pirazoloni su, iako djelotvorniji analgetici, zadnji lijek izbora zbog ozbiljnih nuspojava (25, 26).

Između NSAR-a ne postoje znatne razlike u već opisanim glavnim farmakološkim djelovanjima. Iznimka je paracetamol koji zbog središnjeg djelovanja nema protuupalni učinak, ali zato ne dovodi do oštećenja želučane sluznice pa izostaju GI nuspojave (25, 26, 59). Njegov analgetski učinak nije dovoljan kod jakih boli pa se primjenjuju kombinacije s opioidnim analgeticom kodeinom ili oksikonom. Dodatak niskih doza kodeina paracetamolu povećava njegov analgetski učinak za 40%. Nažalost takvih kombinacija nema registriranih na našem tržištu. U nas postoje kombinirani preparati s više analgetika-antipiretika (paracetamol, propifenazon), kodeina i kofeina. Sinergistički učinak ovih kombinacija je upitan, a propifenazon kao pojedinačni pripravak je zbog svojih nuspojava potpuno izbačen iz uporabe. Paracetamol je i lijek izbora tijekom cijele trudnoće (FDA kategorije rizika B), za razliku od ostalih NSAR-a koji u III. trimestru dobivaju kategoriju rizika D (26).

Najčešće propisivani lijekovi kod muskuloskeletnih poremećaja i s boljim analgetskim učinkom od paracetamola jesu NSAR, ali ih treba primjenjivati u najnižoj učinkovitoj dozi u što kraćem vremenu. Iako se očekivalo da će s inhibitorima COX-2 biti izbjegnute GI i bubrežne nuspojave, to se nije ostvarilo, a zbog ozbiljnih KV nuspojava već su neki povučeni s tržišta (31). Nuspojave blagih promjena kognitivnih sposobnosti i svijesti moguće su kod NSAR-a koji su topljiviji u mastima (ketoprofen, naproksen, ibuprofen), što je posljedica njihova povećanog djelovanja na središnji živčani sustav (20).

U inicijalnoj terapiji temporomandibularnih poremećaja analgetici izbora trebali bi biti oni koje stomatolozi uobi-

čajeno propisuju i kod odontogenih boli, a dostupni su pacijentima izravno u ljekarnama (60, 61). Za liječenje akutne boli prvi lijek izbora je ibuprofen, čije je propisivanje u porastu jer su NSAR-i s manjim indeksom GI komplikacija (11, 26). Prema epidemiološkim podacima niske doze ibuprofena (1200 mg/dan ili niže) nisu povezane ni s većim rizikom od infarkta miokarda. Interakcija ibuprofena i niskih doza acetilsalicilne kiseline koje se primjenjuju u prevenciji KV bolesti ima kliničku važnost, jer ibuprofen sprječava ireverzibilnu inhibiciju agregacije trombocita izazvanu acetilsalicilnom kiselinom (62). Diklofenak ima manju učestalost GI nuspojava u odnosu na druge NSAR. U dozi od 150 mg trombički rizik mu je malen i sličan onomu nekih koksiba (eterokoksib) (23, 28).

Na tržištu se nalaze NSAR-i namijenjeni topikalnoj primjeni iako je njihova učinkovitost upitna (25). Pri topikalnoj primjeni izostaju nuspojave koje prate njihovu peroralnu primjenu. Uporabom metaanalize Mason i sur. (63) pokazali su da nema znatnije prednosti njihove primjene u odnosu na peroralnu primjenu. Lin i sur. (64) također su utvrdili da nema terapijskog učinka primjena topikalnih NSAR-a dulja od dva tjedna. Mason i sur. (63) utvrdili su da je ketoprofen znatno bolji od drugih topikalno primijenjenih NSAR-a, dok je u dvostruko slijepo kontroliranom kliničkom ispitivanju diklofenak imao bolji učinak od ibuprofen gela (65). U istraživanju Di Rienza i sur. (66) pokazalo se da diklofenak gel djelotvorno smanjuje artrogeneru temporomandibularnu bol (66).

U propisivanju NSAR-a važno je utvrditi prethodno trajanje boli, jer kronična muskuloskeletna bol nikada nije produžena akutna bol te je potrebno vremenski ograničiti period farmakoterapije uz evaluaciju postignute analgezije. Kako su to uglavnom lijekovi koji se izdaju u ljekarnama bez recepta, potrebna je i edukacija pacijenta, jer je diklofenak bio jedini NSAR od dvadeset vodećih lijekova po potrošnji u 2004. na području grada Zagreba (67).

Neadekvatnom vrstom analgetika neće se postići očekivani farmakološki učinak pa izostaje uspjeh farmakoterapije. NSAR ne bi trebalo uzimati duže od 10 dana uz minimalno doziranje ili dodatno kombiniranje sa slabim opioidnim analgeticima. Samo povremenom topikalnom primjenom NSAR-a ne postiže se zadovoljavajuća učinkovitost. Slično vrijedi i za povremeno, od liječnika i/ili stomatologa nenadzirano peroralno uzimanje NSAR-a.

U zaključku, konačni izbor lijeka trebao bi ovisiti o jačini i duljini boli, individualnom iskustvu stomatologa ili liječnika i samog pacijenta, eventualnoj preosjetljivosti pacijenta na lijek te napose o riziku od nastanka GI i KV nuspojave uzrokovanih pojedinim lijekovima iz skupine NSAR-a (13, 17, 18, 68). Važni su farmakoekonomski uvjeti ponude i mogućnosti propisivanja određenog lijeka u razmjeru s njegovom cijenom i ukupnom potrošnjom u zdravstvenom sustavu (67). Također postoji potreba za kontinuiranim praćenjem djelovanja pojedinih selektivnih i neselektivnih NSAR-a i njihovih nuspojave, kao i za utvrđivanjem učinkovitog načina farmakoterapije kroničnih boli kod temporomandibularnih poremećaja (16, 69).

## Literatura

- PALLA S. Myoarthropatischer Schmerz: oft verkannt. *Schmerz* 2003;17:425-31.
- KANTER RJ. Prevalence and etiology of craniomandibular dysfunction: an epidemiological study of the Dutch adult. *Winszen: RP Scientifics*; 1990.
- GREENE CS. The Etiology of Temporomandibular Disorders: Implication for Treatment. *J Orofac Pain* 2001; 15:93-105.
- BADEL T. Temporomandibularni poremećaji i stomatološka protetika. *Zagreb: Medicinska naklada*; 2007.
- BUMANN A, LOTZMANN, U. *TMJ Disorders and Orofacial Pain – The Role of Dentistry in a Multidisciplinary Diagnostic Approach*. Stuttgart - New York: Thieme 2002.
- LARHEIM TA, WESTESSON P-L. *TMJ IMAGING*. U: Laskin DM, Green CS, Hylander WL, ur. *Temporomandibular disorders. An Evidence-Based Approach to Diagnosis and Treatment*. Chicago: Quintessence; 2006;149-79.
- PALLA S. Grundsätze zur Therapie des myoarthropatischen Schmerzes. *Schmerz* 2002;16:373-80.
- BADEL T, PANDURIĆ J, MAROTTI M, KROLO I. Funkcijski poremećaji u žvačnomu sustavu. *Med Jadertina* 2005; 35:81-6.
- TÜRPEL JC, NILGES P. Psychologische Schmerztherapie. *Dtsch Zahnärztl Z* 2003; 58:138-40.
- DÜRRIGL T. O nesteroidnim antireumaticima. *Reumatizam* 1984; 31:45-48.



11. ĆURKOVIĆ B. Nesteroidni antireumatici – sadašnje stanje i perspektive. *Reumatizam* 2000;47:7-10.
12. DIONNE RA, BERTHOD CW. Therapeutical uses of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in dentistry. *Crit Rev Oral Biol Med* 2001;12:315-30.
13. LAURENT ETA, NEUBERT JK, DIONNE RA. Pharmacologic Treatments for Temporomandibular Disorders and Other Orofacial Pain. U: Dionne RA, Phero JC, Becker DE, ur. *Management of Pain & Anxiety in the Dental Office*. Philadelphia: WB Saunders Co 2002;354-67.
14. CARDELLI P, LATTARI M, MASSARO P, POLLICITA M, BARTATTANI A. Pharmacologic treatment of the dysfunctional patient. *Minerva Stomatol* 2005;54:265-74.
15. DIONNE RA. Pharmacologic Approaches. U: Laskin DM, Green CS, Hylander WL. ur. *Temporomandibular disorders. An Evidence-Based Approach to Diagnosis and Treatment*. Chicago: Quintessence; 2006;347-57.
16. SPINK M, BAHN S, GLICKMAN R. Clinical implications of cyclo-oxygenase-2 inhibitors for acute dental pain management. *J Am Dent Assoc* 2005;136:1439-48.
17. DIONNE RA. Pharmacologic treatments for temporomandibular disorders. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1997;83:134-42.
18. OKESON JP. *Management of Temporomandibular Disorders and Occlusion*. St. Louis: Mosby; 2003.
19. RANG HP, DALE MM, RITTER JM, MOORE PK. Farmakologija. (1. hrvatsko izdanje, ur. Geber J). Zagreb:Golden marketing-Tehnička knjiga; 2006.
20. BROOKS PM. NSAIDs. U: Klippel JH, Dieppe PA. ur. *Rheumatology*. 2nd ed. St Louis: Mosby. 2000; 3.5.1-5.6.
21. WILLOUGHBY DA, MOORE AR, COLVILLE-NASH PR. COX-1, COX-2, and COX-3 and the future treatment of chronic inflammatory disease. *Lancet* 2000;355:646-8.
22. ANTMAN EM, BENNETT JS, DAUGHERTY A, FURBERG C, ROBERTS H, TAUBERT KA. Use of nonsteroidal antiinflammatory drugs. Un update for clinicians. A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2007;115:1634-42.
23. SOLOMON SD, PFEFFER MA, McMURRAY JJ i sur.; APC and PreSAP Trial Investigators. Effect of celecoxib on cardiovascular events and blood pressure in two trials for the prevention of colorectal adenomas. *Circulation*. 2006; 114:1028-35.
24. BENCETIĆ L. *Registar lijekova u Hrvatskoj*. 50. izd. Zagreb: Udruga poslodavaca u zdravstvu; 2007.
25. VRHOVAC B i sur. *Farmakoterapijski priručnik*, 5. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2007.
26. HUIĆ M. Smjernice u primjeni nesteroidnih antireumatika. U: Francetić I i Vitezić D, ur. *Osnove kliničke farmakologije*. Zagreb: Medicinska naklada; 2007;269-73.
27. LANGMAN MJ, WEIL J, WAINWRIGHT P, LAWASON DH, RAWLINS MD, LOGAN RF i sur. Risks of bleeding peptic ulcer associated with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Lancet* 1994;30:1075-8.
28. [www.cks.library.nhs.uk/nsaids/in\\_depth](http://www.cks.library.nhs.uk/nsaids/in_depth). Non-steroidal antiinflammatory drugs (NSAIDs). Gastrointestinal adverse effects and NSAIDs. [pristup 22.02.2008.]
29. GARCIA RODRIGUEZ LA, JICK H. Risk of upper gastrointestinal bleeding and perforation associated with individual non-steroidal antiinflammatory drugs. *Lancet* 1994; 26:343:769-72.
30. Agencija za lijekove i medicinske proizvode Republike Hrvatske. <http://www.almp.hr/?ln=hr&w=novosti&d=2007&id=59&p=5> [pristup 04.02.2007.]
31. CSM/MHRA:Reminder:Gastrointestinal toxicity of NSAIDs. Current problems in pharmacovigilance 2003;29; 29:8-9.: <http://mhra.gov.uk/home/idcplg?ldcService=SSGETPAGE&nodeld=368> [pristup 08. 02. 2008]]
32. European Medicines Agency. Press office. Doc.Ref. EMEA/265144/2007. <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/press/pr/26514407en.pdf>. [pristup 14.02.2008]
33. MOORE RA, DERRY S, McQUAY HJ. Cyclo-oxygenase-2 selective inhibitors and nonsteroidal anti-inflammatory drugs:balansing gastrointestinal and cardiovascular risk. *BMC Musculoskeletal Disorders* 2007;8:73 doi:10.1186/1471-2474-8-73.
34. STRAND V. Are COX-2 inhibitors preferable to non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs in patients with risk of cardiovascular events taking low-dose aspirin? *Lancet* 2007;370:2138-51.
35. HUIĆ M, MACOLIĆ V, VRHOVAC B, FRANCETIĆ I, BAKRAN I, GILJANOVIĆ S. Adverse drug reactions resulting in hospital admission. *Int J Clin Pharmacol Therap* 1994;32:675-82.
36. ROSTOM A, DUBE C, WELLS G, TUGWELL P, WELCH V, JOLICOEUR E i sur. Prevention of NSAID-induced gastrointestinal ulcers. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002;4:CD002296.
37. HOOPER L, BROWN T, ELLIOTT RA, PAYNE K, ROBERTS C, SYMMONS D. The effectiveness of five strategies for the prevention of gastrointestinal toxicity induced by non-steroidal anti-inflammatory drugs: systematic review. *BMJ* 2004; 329:948.doi: 10.1136/bmj.38232.680567.EB.
38. BROWN TJ, HOOPER L, ELLIOT RA, PAYNE K, WEBB R, ROBERTS C i sur. A comparison of the cost-effectiveness of five strategies for the prevention of non-steroidal anti-inflammatory drug-induced gastrointestinal toxicity: a systematic review with economic modelling. *Health technology assessment* 2006;10:1-183.
39. McGETTIGAN P, HENRY D. Cardiovascular risk and inhibition of cyclooxygenase: a systematic review of the observational studies of selective and nonselective inhibitors of cyclooxygenase 2. *JAMA* 2006;296:1633-44.
40. BROPHY JM. Celecoxib and cardiovascular risks. *Expert Opin Drug Saf* 2005; 4:1005-15.
41. KEARNEY PM, BAIGENT C, GODWIN J, HALLS, EMBERSON JR, PATRONO C. Do selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors and traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs increase the risk of atherothrombosis? Meta-analysis of randomized trials. *BMJ* 2006;332:1302-8.
42. CALDWELL B, ALDINGTON S, WEATHERALL M, SHIRTCLIFFE PH, BEASLEY R. Risk of cardiovascular events and celecoxib: a systematic review and meta-analysis. *J R Soc Med* 2006;99:132-40.
43. HERNANDEZ-DIAZ S, VARAS-LORENZO C, GARCIA RODRIGUEZ LA. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and the risk of acute myocardial infarction. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2006;98:266-74.
44. US Food and Drug Administration. Alert for Healthcare professionals. Prescription Non-steroidal anti inflammatory drugs (NSAIDs). [http://www.fda.gov/cder/drug/InfoSheets/HCP/NS\\_NSAIDsHCP.pdf](http://www.fda.gov/cder/drug/InfoSheets/HCP/NS_NSAIDsHCP.pdf)[pristup14.02.2008.]
45. Agencija za lijekove i medicinske proizvode Republike Hrvatske. [http://www.almp.hr/?ln=hr&W=farmakovigilancija&d=novi\\_podaci&id=127&p=7](http://www.almp.hr/?ln=hr&W=farmakovigilancija&d=novi_podaci&id=127&p=7). [14. 2. 2008.]
46. EKBERG EC, KOPP S, ÅKERMAN S. Diclofenac sodium as an alternative treatment of temporomandibular joint pain. *Acta Odontol Scand* 1996;54:154-159.

47. PRPIĆ-MEHIČIĆ G, CEKIĆ-ARAMBAŠIN A, NIKŠIĆ D. Voltaren Rapid u terapiji akutne dentalne boli. *Medicus* 1995; 1:15-18.
48. KLASSER GD, EPSTEIN J. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs: confusion, controversy and dental implication. *J Can Dent Assoc* 2005;71:575-80.
49. GERSCHMAN JA, READE PD, BURROWS GD. Evaluation of a proprietary analgesic/antihistamine in the management of pain associated with temporomandibular joint pain dysfunction syndrome. *Aust Dent J* 1984;29:300-4.
50. MEDVE RA, WANG J, KARIM R. Tramadol and acetaminophen tablets for dental pain. *Anesth Prog* 2001;48:79-81.
51. ROSENTHAL NR, SILVERFIELD JC, JORDAN J, KAMIN M. Tramadol / acetaminophen combination tablets for the treatment of pain associated with osteoarthritis flare pain in an elderly patient population. *J Am Geriatr Soc* 2004; 52:374-380.
52. ČURKOVIĆ B. Tramadol u terapiji boli. *Reumatizam*. 2000; 47:25-8.
53. TA LE, DIONNE RA. Treatment of painful temporomandibular joints with a cyclooxygenase-2 inhibitor: a randomized placebo-controlled comparison of celecoxib to naproxen. *Pain* 2004; 111:13-21.
54. WENNEBERG B, KOPP S, GRONDAHL HG. Long-term effect of intra-articular injections of a glucocorticosteroid into the TMJ: a clinical and radiographic 8-year follow-up. *Cranio* 1991;5:11-8.
55. SINGER E, DIONNE R. A controlled evaluation of ibuprofen and diazepam for chronic orofacial muscle pain. *J Orofac Pain* 1997;11:139-46.
56. PETTINGILL CA, REISNER-KELLER L. The use of tricyclic antidepressant for control of chronic orofacial pain. *J Craniomandib Pract* 1998;15:53-6.
57. RIZZATTI-BARBOSA CM, NOGUEIRA MT, DE ANDRADE ED, AMBROSANO GN, DE BARBOSA JR. Clinical evaluation of amitriptyline for the control of chronic pain caused by temporomandibular joint disorders. *Cranio* 2003;21:221-5.
58. RAIGRODSKI AJ, CHRISTENSEN LV, MOHAMED SE, GARDINER DM. The effect of four-week administration of amitriptyline on sleep bruxism. A double-blind crossover clinical study. *Cranio* 2001;19:21-5.
59. PILETTA P, PORCHET HC, DAYER P. Central analgesic effect of acetaminophen but not of aspirin. *Clin Pharmacol Ther* 1991;49:350-4.
60. BABIĆ-NAGLIĆ Đ. Voltaren®- zlatni standard. *Reumatizam* 2000;47:29-31.
61. ČURKOVIĆ B. Chronic musculoskeletal pain. *Liječ Vjesn* 2005;127(Supl.2):111-4.
62. GENGO FM, RUBIN L, ROBSON M, RAINKA M, GENGO MF, MAGER DE i sur. Effects of ibuprofen on the magnitude and duration of aspirin's inhibition of platelet aggregation: clinical consequences in stroke prophylaxis. *J Clin Pharmacol* 2008;48:117-22.
63. MASON L, MOORE RA, EDWARDS JE, DERRY S, MCQUAY HJ. Topical NSAIDs for acute pain: a meta-analysis. *BMC Fam Pract* 2004;17:10.
64. LIN J, ZHANG W, JONES A, DOHERTY M. Efficacy of topical non-steroidal anti-inflammatory drugs in the treatment of osteoarthritis: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2004 7;329:324.
65. JAJIĆ Z, GRAZIO S, JAJIĆ I. Vlastita iskustva primjene Ibuprofen-levomentol gela u liječenju kronične muskuloskeletalne boli. *Medix* 2000;7:81-2.
66. DI RIENZO BUSINCO L, DI RIENZO BUSINCO A, D'EMILIA M, LAURIELLO M, COEN TIRELLI G. Topical versus systemic diclofenac in the treatment of temporomandibular joint dysfunction symptoms. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 2004;24:279-83.
67. ŠTIMAC D, ČULIG J, TOMIĆ S, VUKUŠIĆ I, ŠOSTAR Z, BUCALIĆ M. Izvanbolnička potrošnja šest glavnih ATK skupina lijekova u gradu Zagrebu u 2004. godini. *Pharmaca* 2006;44:96-110.
68. TANNENBAUM H, BOMBARDIER C, DAVIS P, RUSSELL AS. An evidence-based approach to prescribing nonsteroidal antiinflammatory drugs. Third Canadian Consensus Conference. *J Rheumatol* 2006;33:140-57.
69. LIST T, AXELSSON S, LEIJON G. Pharmacologic interventions in the treatment of temporomandibular disorders, atypical facial pain, and burning mouth syndrome. A qualitative systematic review. *J Orofac Pain* 2003;17:301-10.

**Adresa za dopisivanje / Corresponding Address***Doc. dr. sc. Tomislav Badel, dr. stom.**Zavod za stomatološku protetiku**Stomatološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu**10000 Zagreb, Gundulićeva 5**E-mail: tomislav.badel@zg.htnet.hr***Primljeno / Received***16. 11. 2007.**November 16, 2007***Prihvaćeno / Accepted***7. 3. 2008.**March 7, 2008*