

# NSAIL i paracetamol kao najčešći analgetici

*Prof. Dr Nebojša Lađević*

*Medicinski Fakultet u Beogradu*

# *Najčešći analgetici*

## I Grupa kabroksilne kiseline

salicilati – aspirin, diflunisal, salicilna kiselina, salsalat, natrijum salicilat, holin magnezijum trisalicilat

derivati 2-propionične kiseline – naproxen, ibuprofen, ketoprofen, flurbiprofen, fenoprofen, carprofen, nabumetone

derivati indolacetične kiseline – indometacin, suldinac

derivati fenilacetične kiseline – diclofenac, alclofenac, fenclofenac

derivati pyrolacetične kiseline – ketorolac, tolmetin

derivati N-phenylanthranične kiseline – mefanamična kiselina

## II Grupa enolne kiseline

derivati pyrazolin enolne kiseline – phenylbutazon, aminopirin, piroxicam, antipirin

III Derivati benzensulfonične kiseline – celecoxib, rofecoxib, valecoxib

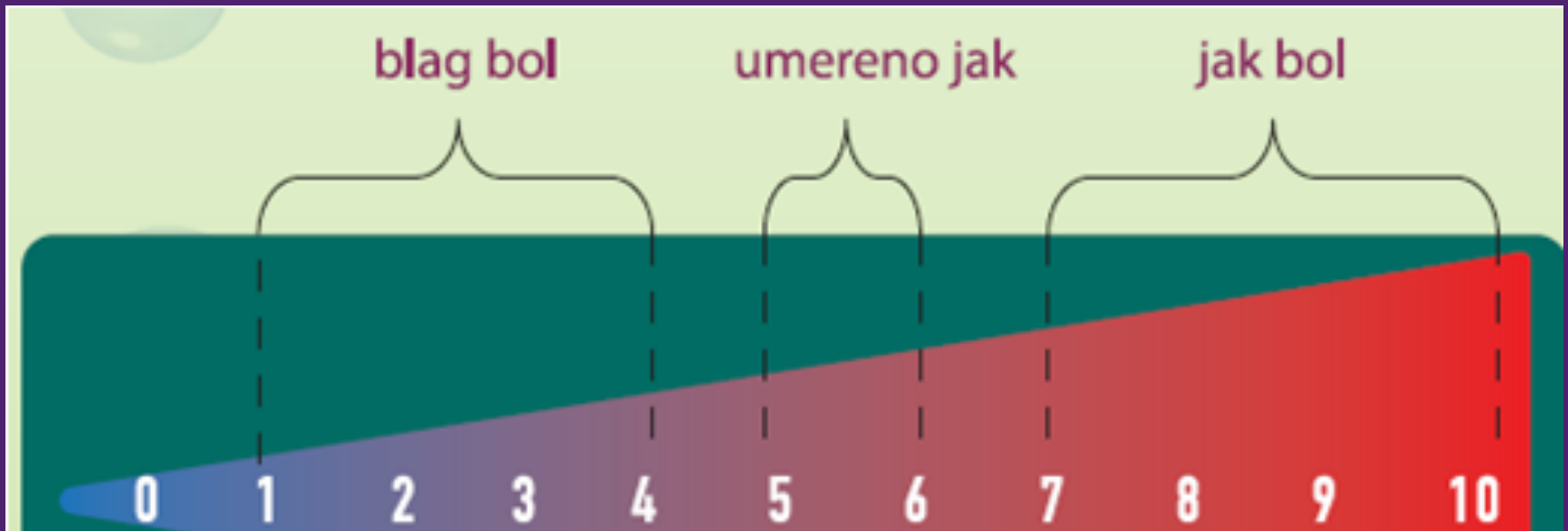
## IV Fenolna grupa - derivati para-amino-fenola

paracetamol (acetaminofen), phenacetin

# *Bol i mehanizam prenosa bolnog nadražaja*

## *Metabolizam arahidonske kiseline*

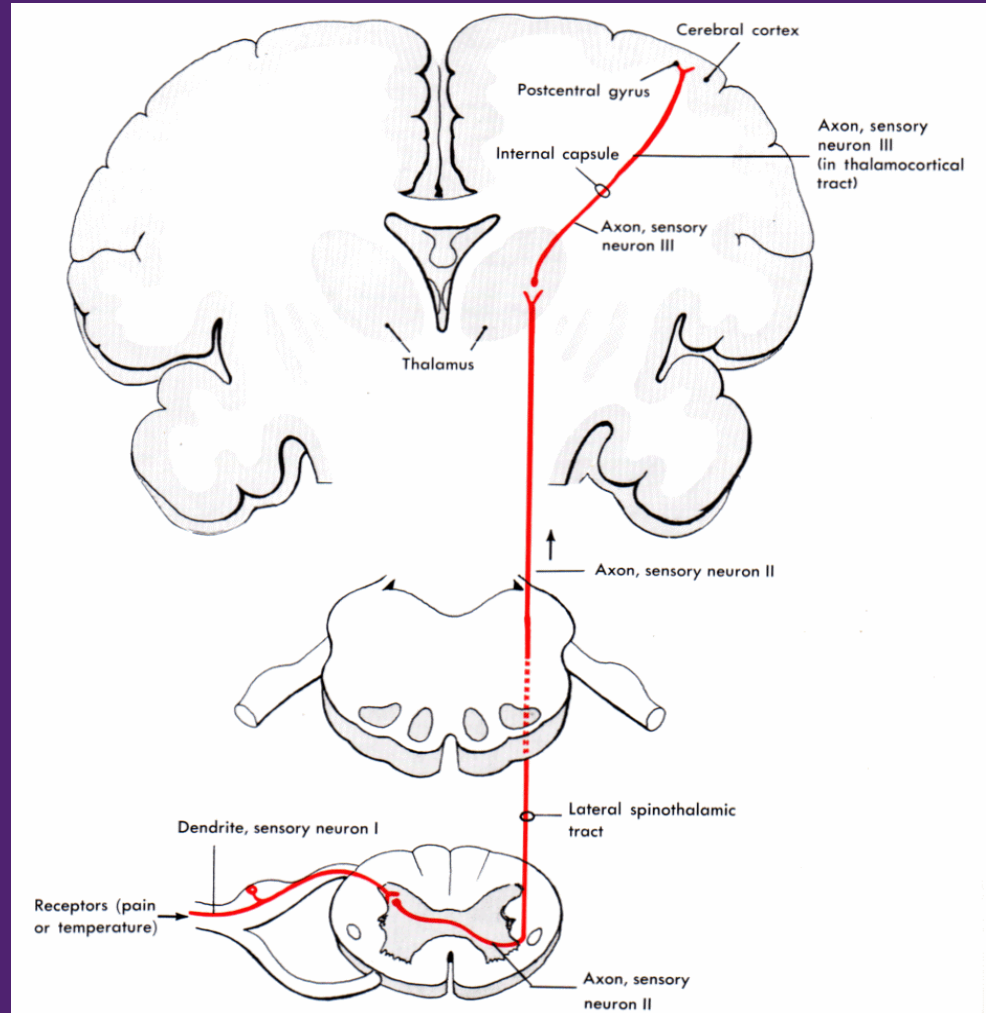
# *Vizuelno analogna skala (VAS)*





Nociceptivni put je aferentan ascedentan, 3-neuronski sistem, sa descendentnom modulacijom od strane korteksa i talamusa. Možemo ga grubo podeliti na sledeće komponente:

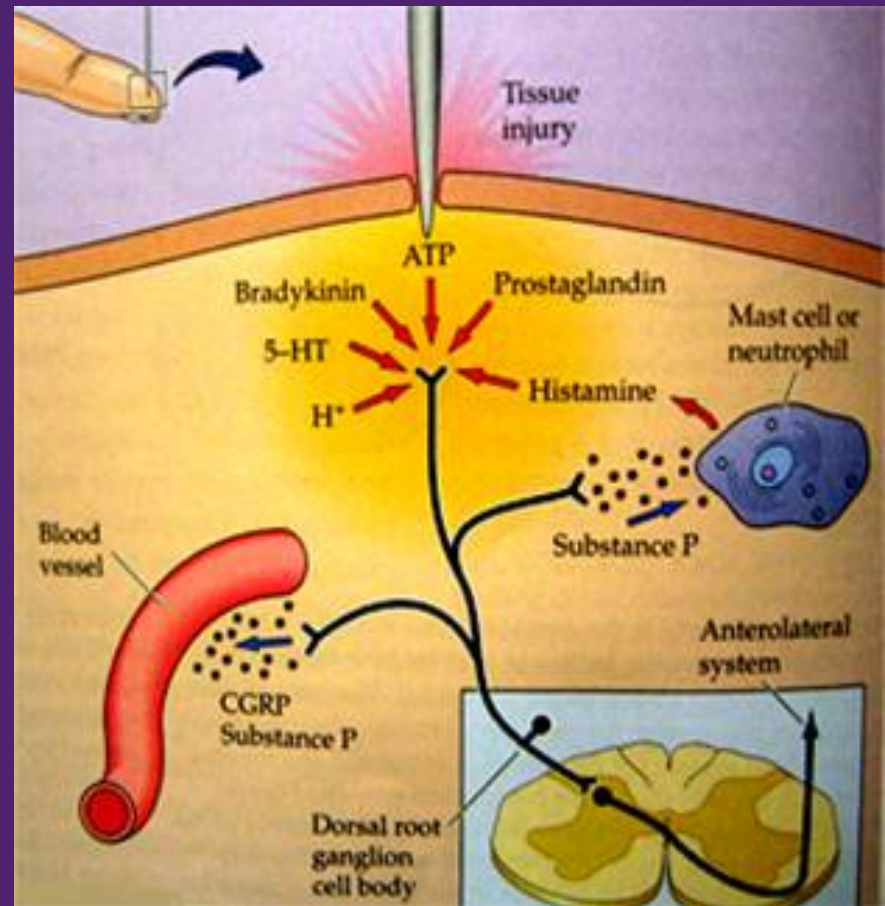
- **nociceptore**, primarna aferentna vlakna, sinapse i biohemijske medijatore u dorzalnom rogu kičmene moždine
- **ascendentni nociceptivni tract** – spinotalamički i spinohipotalamički trakt
- **viši centri u CNS-u** – uključeni u obradu bolnog stimulusa, afektivne komponente bola, memoriju bola, momentalne agresivne odgovore na bolnu draž
- **nishodni sistem** koji omogućava CNS-u da modifikuje nociceptivnu informaciju na više nivoa.

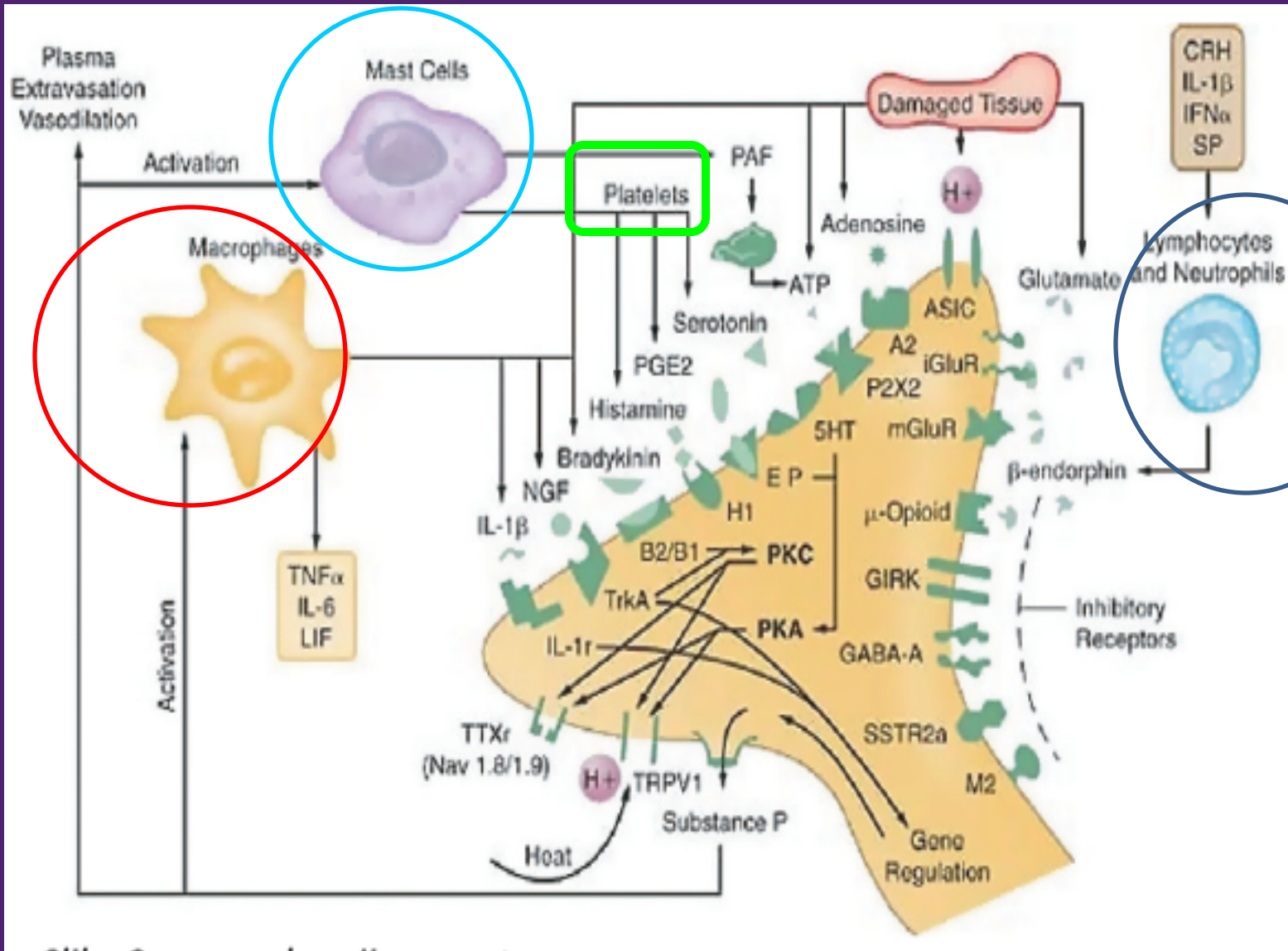


## Oštećenje tkiva na periferiji

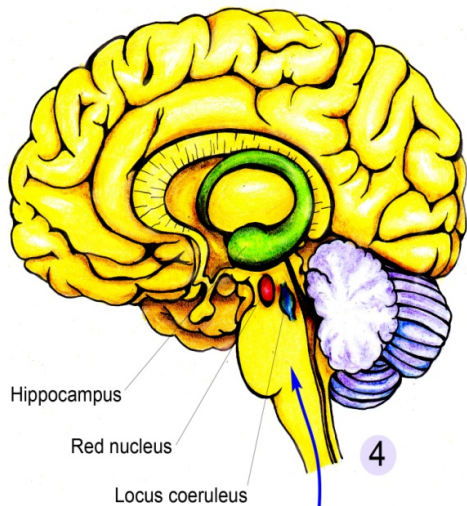
Oštećenje tkiva na periferiji dovodi do stimulacije nervnih završataka i aktivacije lokalnih inflamatornih ćelija (makrofaga, mast ćelija, limfocita i trombocita), dolazi do oslobađanja mnogih alogenih supstanci koje direktno izazivaju bol kao što su:

- bradikinin, citokini (interleukini) i NGF (nerve growth factor) iz makrofaga
- serotonin i histamin iz Tr i mast ćelija
- adenzin i H<sup>+</sup> joni iz tkiva
- prostaglandini iz tkiva i COX puta
- leukotrijeni iz tkiva i LOX puta
- neurotransmiteri (glutamat, supstanca P) iz aferentnih vlakana antidromnim oslobađanjem







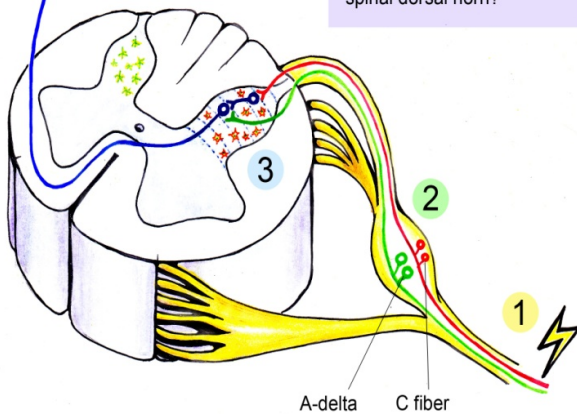


1  
↑TNF- $\alpha$  and TNFR1/TNFR2 by Schwann cells / macrophages

2  
↑TNF- $\alpha$  and TNFR1/TNFR2 which:  
↑conductance TTX-R Na<sup>+</sup> channels (via p38-MAPK)  
↑conductance of non voltage-gated K<sup>+</sup> channels  
Activates caspase signaling pathway - apoptosis

3  
↑TNF- $\alpha$  from spinal microglia:  
Cascade of other inflammatory mediators like IL-1, IL-6, CCL2, CX3CL1 (via p38-MAPK)  
Activates ATP receptors (P2X3, P2X4, P2X7) via p38-MAPK  
↑NMDAR activity  
↑AMPA expression - LTP phenomenon of C-fibers via MAP kinases, Src-family kinase

4  
↑TNF- $\alpha$  detected in hippocampus, locus coeruleus and red nucleus  
↑TNF- $\alpha$  - general sickness response  
Possible feedback modulation on local area / DRG / spinal dorsal horn?



## Na nivou dorzalnih rogova kičmene moždine:

1. Inhibitorne amino kiseline  
- Glicin i GABA
2. Ekscitatorne amino kiseline  
- Glutamat i Asparat
3. Ekscitatorni neuropeptidi  
- Neurokinin A i Supstanca P
4. Receptori  
- NMDA (N-methyl-D-aspartate)  
- AMPA  
( $\alpha$ -amino-3-hydroxy-5-methylisoxazole-4-propionic acid)  
- Kainate  
- Metabotropic

# *Spoznaja bola prolazi kroz 4 faze:*

- **Transdukcija** – kada se nociceptivni stimulus prevodi u akcioni potencijal
- **Transmisija** – kada se akcioni potencijal prenosi kroz nervna vlakna, neurone prvog, drugog i trećeg reda – čija su tela locirana u dorzalnom ganglionu, dorzalnom rogu ili talamusu.

- **Modulacija** – podrazumeva promenu akcionog potencijala koji se prenosi ka mozgu, dejstvom nishodnih sistema.

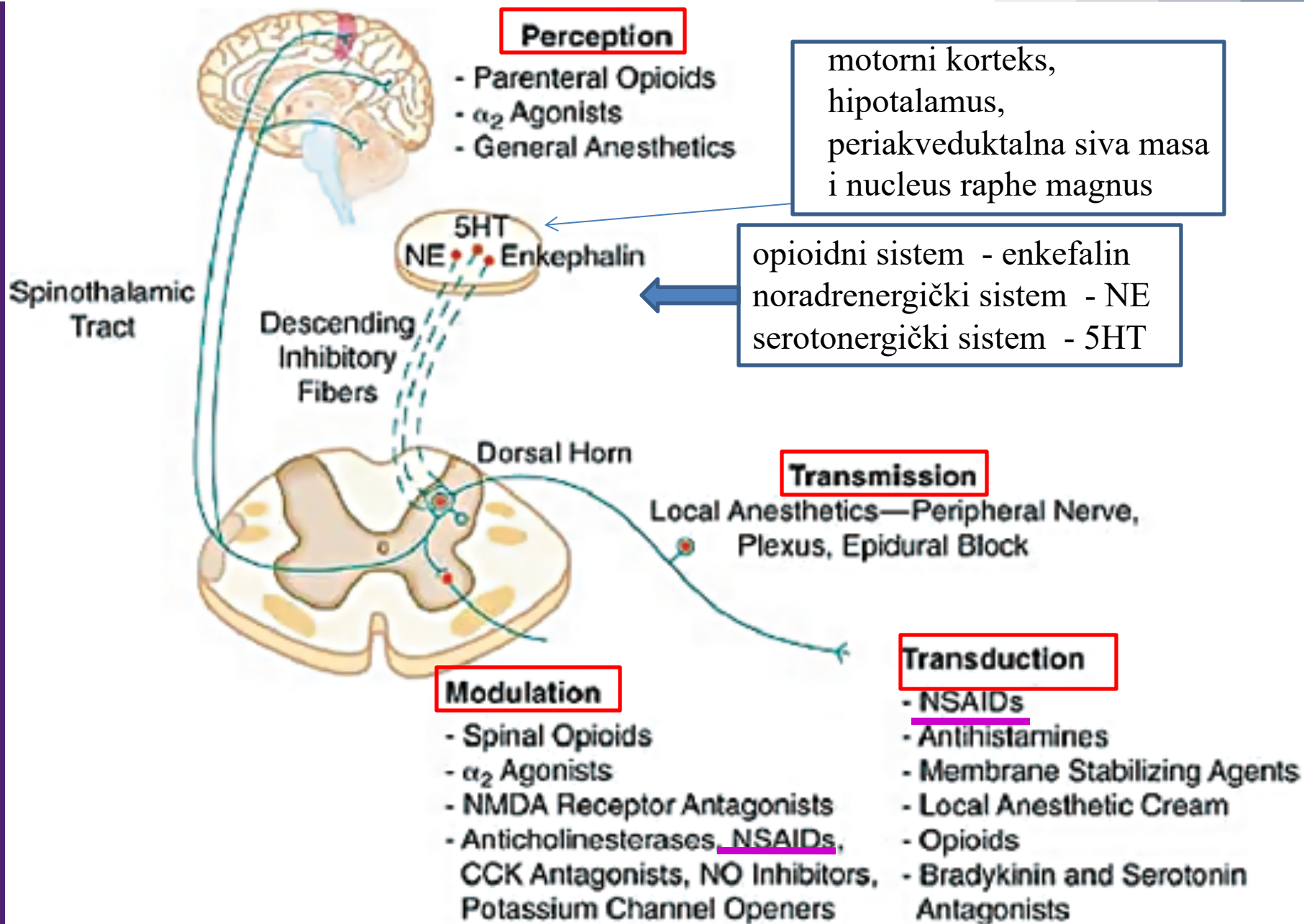
Nishodni sistem ima 3 funkcionalne komponente:

- opioidni sistem,
- noradrenergički sistem i
- serotonergički sistem

On utiče na modulaciju bola na nivou dorzalnog roga kičmene moždine.

To podrazumeva i augmentaciju i inhibiciju bolnog signala. Znači dolazi do aktiviranja descedentnog eferentnog neuronskog puta od motornog korteksa, hipotalamusa, periakveduktalne sive mase i nucleusa raphe magna što rezultira oslobađanjem norepinefrina, serotonina i endorfina u dorzalnim rogovima. Inhibitorna spinalna modulacija se dešava i putem oslobađanja inhibitornih neurotransmitera kao što su GABA i glicin iz spinalnih neurona.

- **Percepcija** – finalna spoznaja bola u somatosenzornom i limbičkom području mozga



# *Bol i mehanizam prenosa bolnog nadražaja*

## *Metabolizam arahidonske kiseline*

# Arahidonska kiselina

**X** ← **NSAIL**

## Lipooksigenaza (LOX)

## Ciklooksigenaze (COX)

### Prostaglandin endoperoksidi

12-Hydroxyperoxy  
eicosatetraenic acid

prostaglandin G

prostaglandin H

Isomerase

prostacyclin  
sintetaze

tromboksan

**PGE<sub>2</sub>**  
**PGD<sub>2</sub>**  
**PGF<sub>2α</sub>**

Prostacyclin I

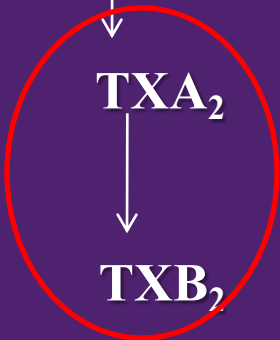
**PGF<sub>1α</sub>**

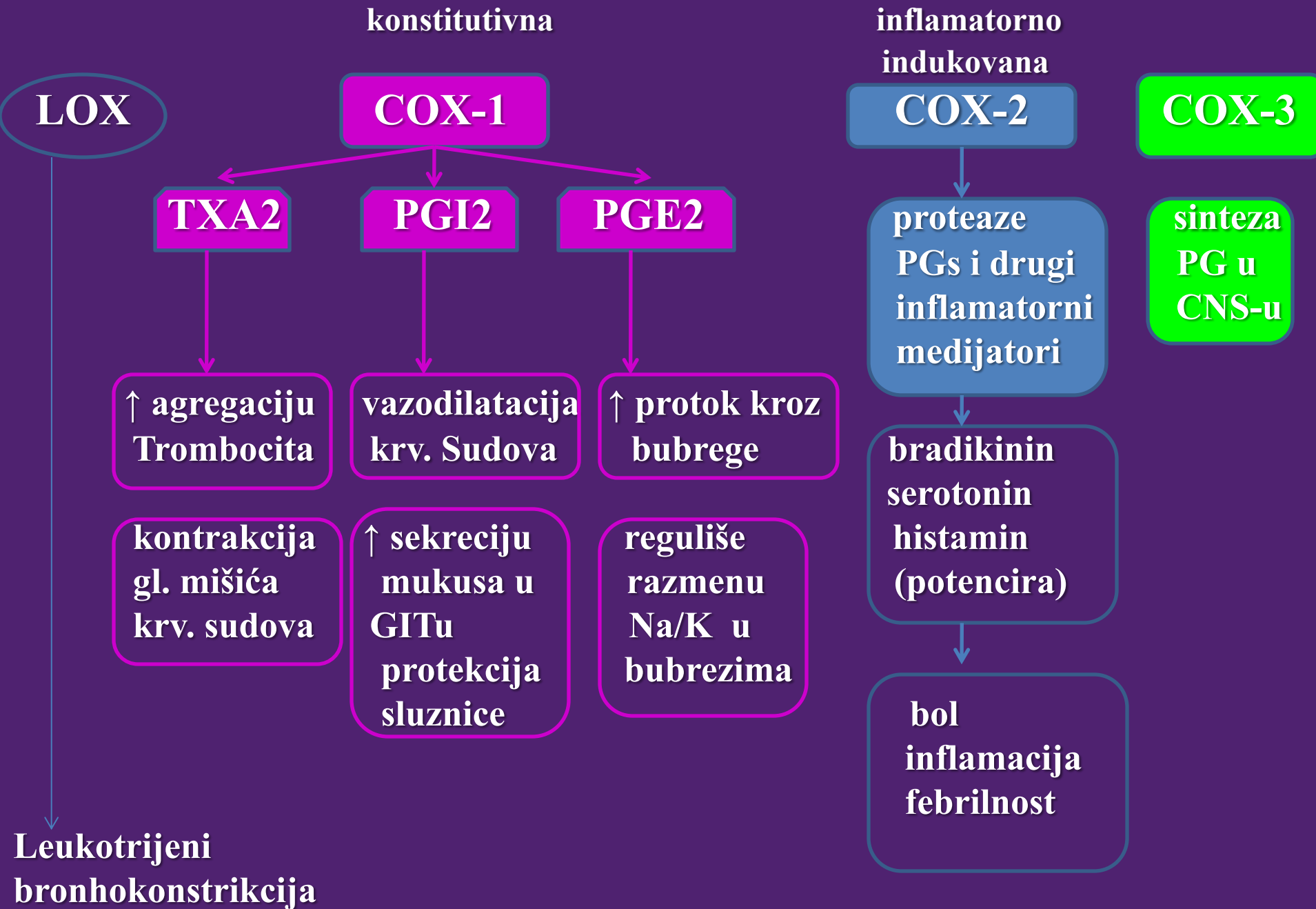
**TXA<sub>2</sub>**

**TXB<sub>2</sub>**

12-Hydroxy  
eicosatetraenic acid

**leukotrieni**





# NESELEKTIVNI NSAID

LOX

COX-1

COX-2

COX-3

TXA2

PGI2

PGE2

proteže  
PGs i drugi  
inflamatorni  
medijatori

sinteza  
PG u  
CNS-u

↑ agregaciju  
Trombocita

vazodilatacija  
krv. Sudova

↑ protok kroz  
bubrege

bradikinin  
serotonin  
histamin  
(potencira)

kontrakcija  
gl. mišića  
krv. sudova

↑ sekreciju  
mukusa u  
GITu  
protekcija  
sluznice

reguliše  
razmenu  
Na/K u  
bubrezima

bol  
inflamacija  
febrilnost

Leukotrijeni  
bronhokonstrikcija



# SELEKTIVNI COX-2 NSAIL

LOX

COX-1

COX-2

COX-3

TXA2

PGI2

PGE2

proteže  
PGs i drugi  
inflamatorni  
medijatori

sinteza  
PG u  
CNS-u

↑ agregaciju  
Trombocita

vazodilatacija  
krv. Sudova

↑ protok kroz  
bubrege

bradikinin  
serotonin  
histamin  
(potencira)

kontrakcija  
gl. mišića  
krv. sudova

↑ sekreciju  
mukusa u  
GITu  
protekcija  
sluznice

reguliše  
razmenu  
Na/K u  
bubrezima

bol  
inflamacija  
febrilnost

Leukotrijeni  
bronhokonstrikcija

# PARACETAMOL

**LOX**

**COX-1**

**COX-2**

~~**COX-3**~~

**TXA2**

**PGI2**

**PGE2**

proteaze  
PGs i drugi  
inflamatorni  
medijatori

~~sinjeza  
TG u  
CNS-u~~

↑ agregaciju  
Trombocita

vazodilatacija  
krv. Sudova

↑ protok kroz  
bubrege

bradikinin  
serotonin  
histamin  
(potencira)

kontrakcija  
gl. mišića  
krv. sudova

↑ sekreciju  
mukusa u  
GITu  
protekcija  
sluznice

reguliše  
razmenu  
Na/K u  
bubrezima

bol  
inflamacija  
febrilnost

Leukotrijeni  
bronhokonstrikcija

# *NSAIL*

- -2500. g.p.n.e. Stari Egipat
- -460- 370.g.p.n.e. Hipokrat  
(lekovito dejstvo kore i lista tužne vrbe)
- -1832.g. Sintetisana salicilna kiselina
- -1899.g. Aspirin (Bayer)
- -1972.g. Otkriveni prostaglandini
- -1982.g. Objašnjen mehanizam dejstva Aspirina  
(John Vane)
- -1988.g. COX-1 Daniel Simmons
- -1991.g. COX-2 Daniel Simmons
- -2002.g. COX-3

# NSAIL

# PARACETAMOL

Slabe organske kiseline

derivat fenola

↑ se vezuje za albumine (95-99%)

ne vezuje se ekstenzivno za albumine

Ne prolazi krvno-moždanu barijeru

prolazi krvno-moždanu barijeru

Metabolišu se u jetri

metaboliše se u jetri – konjugacijom  
sa glukuronskom i sumpornom kis

Mali renalni klirens

90% metabolita se izlučuje urinom

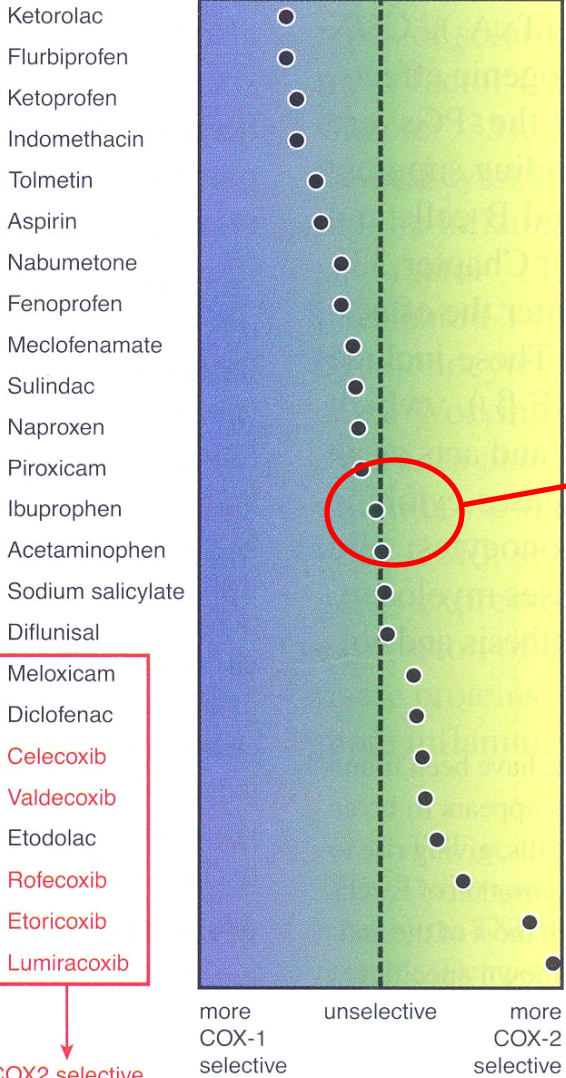
Deluju na periferiji  
Inhibicija COX-1 i COX-2

deluje centralno – COX-3 i ...

ANALGETIK  
ANTIPIRETIK  
antiinflamatorno

ANALGETIK  
ANTIPIRETIK

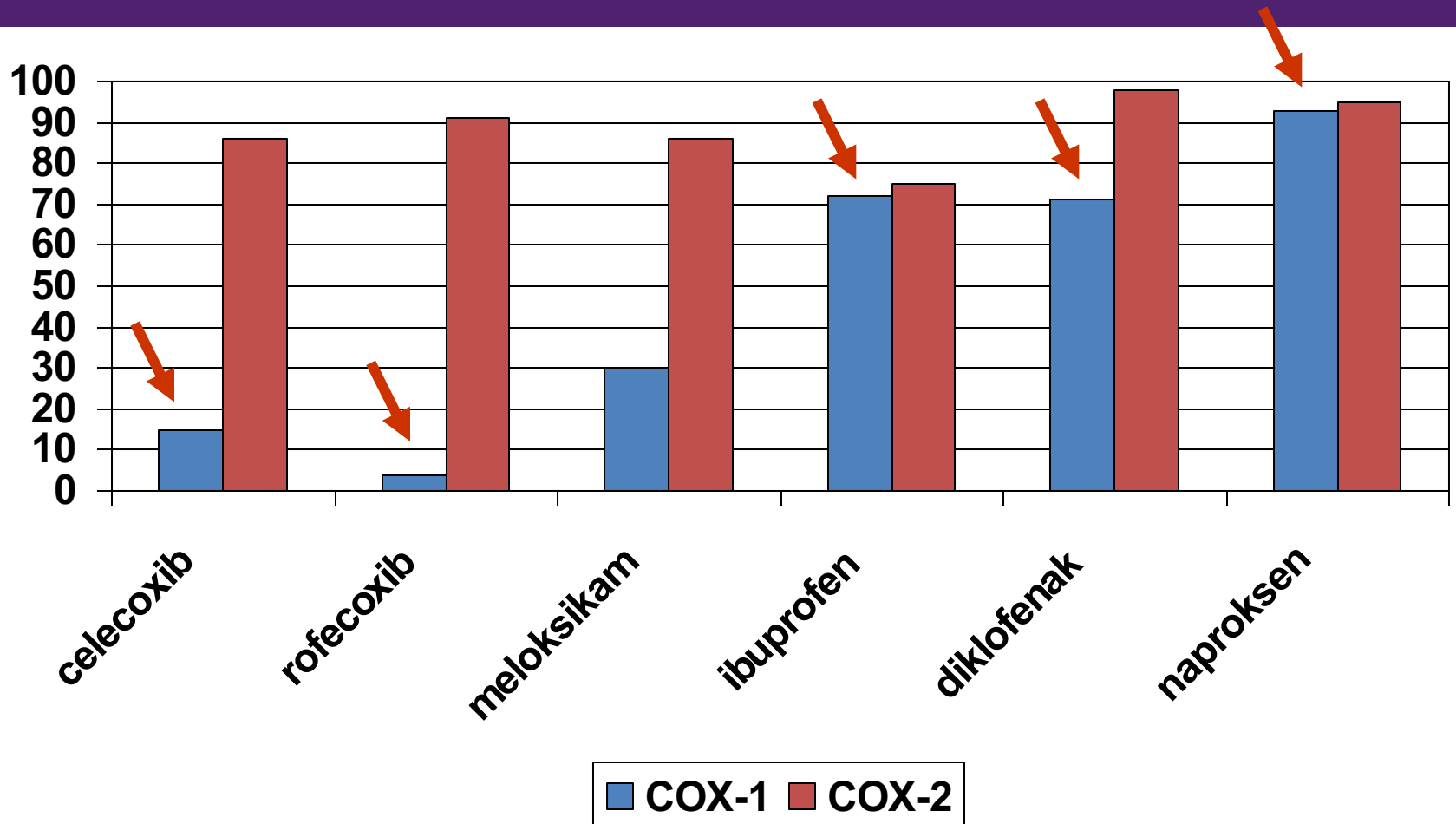
**B** COX isoform selectivity (log scale)



*Selektivnost NSAIL prema  
COX 1/2*

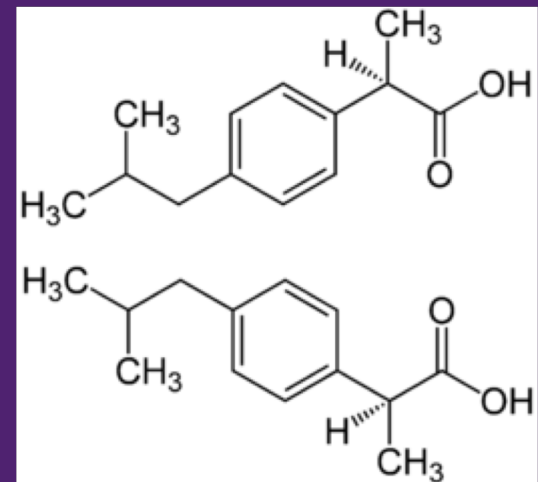
IBUPROFEN  
PARACETAMOL

# Stepen inhibicije oba izoenzima COX pod dejstvom različitih NSAID



# Ibuprofen

- Ibuprofen je otkrio i patentirao Englez, Stewart Adams, 1961. godine
- Danas nakon 50 godina je registrovan/nalazi se na tržištu u preko 100 zemalja sveta
- U Srbiji se nalazi na tržištu u sledećim farmaceutskim oblicima i jačinama :
  - film tableta 200mg, 400mg, 600mg
  - šumeće granule 600 mg
  - sirup 100mg/5ml



Burian M, et al. *Pharmacol Ther* 2005;107:139-154.

- Ibuprofen je neselektivni COX-1/COX-2 inhibitor,
- Deluje na perifernom i spinalnom nivou
- Ovim mehanizmom ibuprofen deluje:
  - analgetički
  - antipiretički
  - antiinflamatorno

Grosser T , Smyth E, FitzGerald GA, Anti-inflammatory, antipyretic, and analgesic agents; Pharmacotherapy of gout, in Goodman & Gilman's The Pharmacological basis of Therapeutics, 12th ed, Brunton L, Chabner B, Knollmanb, McGrawHill Medical, New York, 2011



# *Indikacije*

## AKUTNI BOL

- Glavobolja (migrena)
- Zubobolja
- Dismenoreja
- Kod lumbalnog sindroma
- Nakon postoperativnih bolnih stanja
- Nakon uganuća, istegnuća, povrede mekih tkiva

## HRONIČNI BOL:

- Reumatoidni artritis (juvenilni RA)
- Ankilozirajući spondilitis
- Osteoartritis
- Nereumatoidne artropatije
- Vanzglobni reumatizam  
(kapsulitis, tendinitis, tendosinovitis, burzitis)

# *Farmakokinetika ibuprofena*

Brza resorpcija iz gastrointestinalnog trakta

Maksimalna koncentracija u plazmi se postiže za 1-2 sata

Poluvreme eliminacije je oko 2 sata

U velikom procentu (90-99%) se vezuje za proteine plazme

Brzo se izlučuje urinom u formi metabolita ili njihovih konjugata

Prolazi kroz placentu u distribuirana se u majčinom mleku

Koncentracija u sinovijalnoj tečnosti postiže se

sporije i niža je nego u plazmi pacijenata, ali je sporija i

eliminacija pa je koncentracija nakon 2.5 sata od primljene doze




viša u sinovijalnoj tečnosti nego u plazmi

**Grosser T, Smyth E, FitzGerald GA, Anti-inflammatory, antipyretic, and analgesic agents; Pharmacotherapy of gout, in Goodman & Gilman's The Pharmacological basis of Therapeutics, 12th ed, Brunton L, Chabner B, Knollmanb, McGrawHill Medical, New York, 2011**

# *Ibuprofen doziranje - odrasli*

## Odrasli

				
Dnevna doza	1200 -1800 mg	2-3 tablete	3-4 tablete	1200 mg
Maksimalna dnevna doza	2400 mg	4 tablete	6 tableta	2400 mg
Doza održavanja	600 -1200 mg	1-2 tablete	2-3 tablete	

-  Bol počinje da popušta ubrzo posle primene prve doze, ali puni analgetički efekat, kod hroničnog bola, se postiže posle jedne do dve nedelje.
-  Ibuprofen je efikasniji od paracetamola kod hroničnog bola kada je prisutna inflamacija
-  Za postizanje punog antiinflamatornog dejstva potrebno je da prođe tri nedelje terapije.

# NSAIL

- Ibuprofen

2,4gr/24h ; na 6-8h

- Diklofenak

150mg/24h; na 12h

- Ketoprofen

250 mg/24h; na 8h

- Naproksen

0,5-1gr/24h; na 12h

- Indometacin

200mg/24h; na 6-8h

- Piroksikam

10-20mg/24h; na 24h

# *Neželjena dejstva NSAIL*

Poremećaj vode i elektrolita (retencija natrijuma, edemi, hiperkalijemija)

Akutna bubrežna insuficijencija

Nefrotski sindrom

Renalna papilarna nekroza

Hipertenzija (posebno kod starijih pacijenata koji su na terapiji antihipertenzivima, i to indometacinom, naproksenom i piroksikamom)

Kongestivna srčana slabost

Protrombotični efekti

Pope JE, Anderson JJ, Felson DT. A meta-analysis of the effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on blood pressure. *Arch Intern Med.* 1993 Feb 22;153(4):477-84.  
Pope JE, Felson DT. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and heart failure. *Drugs.* 2003;63(6):525-34.  
Pope JE, Felson DT. Cyclooxygenase inhibition and cardiovascular risk and inhibition of cyclooxygenase: a systematic review of the observational studies of selective and

# *Renalna toksičnost*

- Poremećaj hidro-elektrolitne ravnoteže, ABI, nefrotski sindrom, papilarna nekroza
- NSAID redukuju urinarnu ekskreciju PG za više od 50% kada se primenjuju u anti-inflamatornim dozama
- do maksimalne supresije renalne sinteze PG dolazi 24-48 sati posle uzimanja leka, reverzija dejstva 72 sata nakon obustavljanja primene NSAID



# *Fiziološka uloga PG u bubrezima*

- ◆ ekspresija obe izoforme ciklooksigenaze u bubrezima
- ◆ kortikalna i medularna produkcija PG
- ◆ COX-1 uloga u održavanju glomerularne filtracije
- ◆ COX-2 uloga u održavanju hidroelektrolitne ravnoteže
- ◆ PG-zavisno održavanje renalnog krvnog protoka i stepena glomerularne filtracije

# *Svi NSAID nose rizik od kardiovaskularnih događaja*

Rizik je utoliko veći ukoliko se primenjuju velike doze duže vreme

COX-2 inhibitori, diklofenak (150 mg/dan) i ibuprofen (2,4 g/dan) imaju povećan rizik od tromboembolijskih poremećaja

Rizik za diklofenak (150 mg/dan) je sličan onom za etorikoksib (60 mg ili 90 mg/dan)

Naproksen (1g/dan) ima niži tromboembolijski rizik, a ibuprofen od 1,2g/dan i manje doze, nije u vezi sa povećanim rizikom od nastanka IM

Treba propisivati NSAID u najmanjoj efikasnoj dozi, što kraće vreme.

Potrebu za dugotrajnom primenom NSAID treba periodično preispitivati

# *Efekti NSAID na kardiovaskularni sistem*

- Smanjena produkcija prostaciklina u endotelnim ćelijama, koji ima vazodilatatorni i antiagregacioni efekat  
(posledica inhibicije COX-1) **Porast krvnog pritiska i tromboza**
- Smanjena produkcija prostaglandina koji regulišu protok kroz bubrege, što dovodi do smanjenja JGF i povećanog stvaranja renina  
(posledica inhibicije COX-1) **Porast krvnog pritiska**
- Povećana reapsorpcija vode i elektrolita u ushodnom delu Henloeve petlje, uz retenciju tečnosti  
(posledica inhibicije COX-2) **Edemi i porast krvnog pritiska**

# NEŽELJENA DEJSTVA NSAIL U GIT

## GORNJI

(jednjak, želudac, duodenum)

- Dispepsija
- GE reflux
- Epigastrični bol
- Erozije i ulkusi
- Krvarenja
- Perforacije

## DONJI

(tanko i debelo crevo)

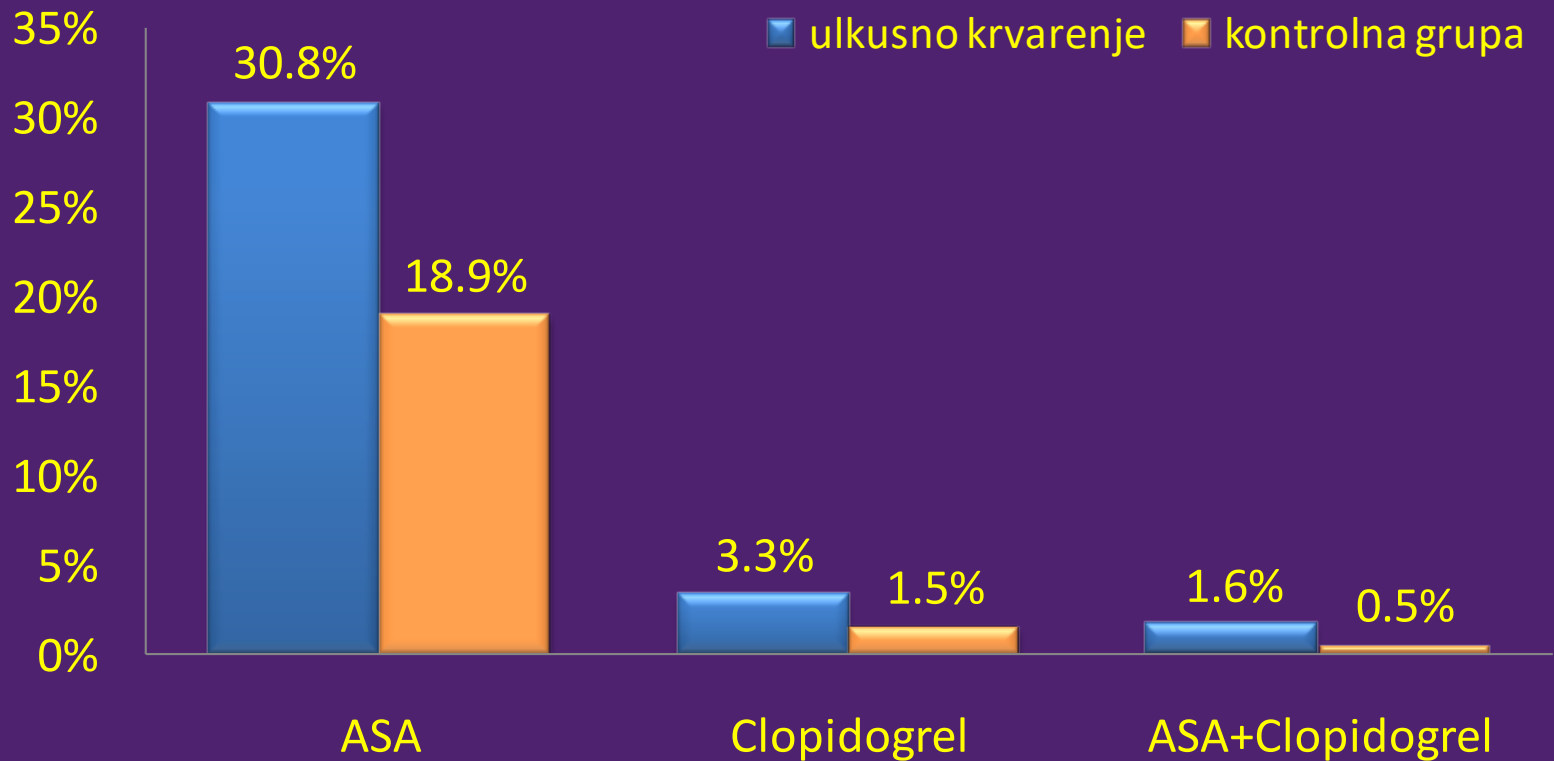
- Hron. anemija
- Prolivi
- Enteropatija sa  
gubljenjem proteina
- Ulceracije
- Stenoze (dijafragme)

# NEŽELJENA DEJSTVA NSAIL U GORNJEM GIT:

- Pri uzimanju > 3 meseca:
- 30 - 40% dispeptičke tegobe
- 10 - 15% okultno krvarenje
- 2,5 - 4,5% manifestno krvarenje
- 0,5% komplikovano krvarenje

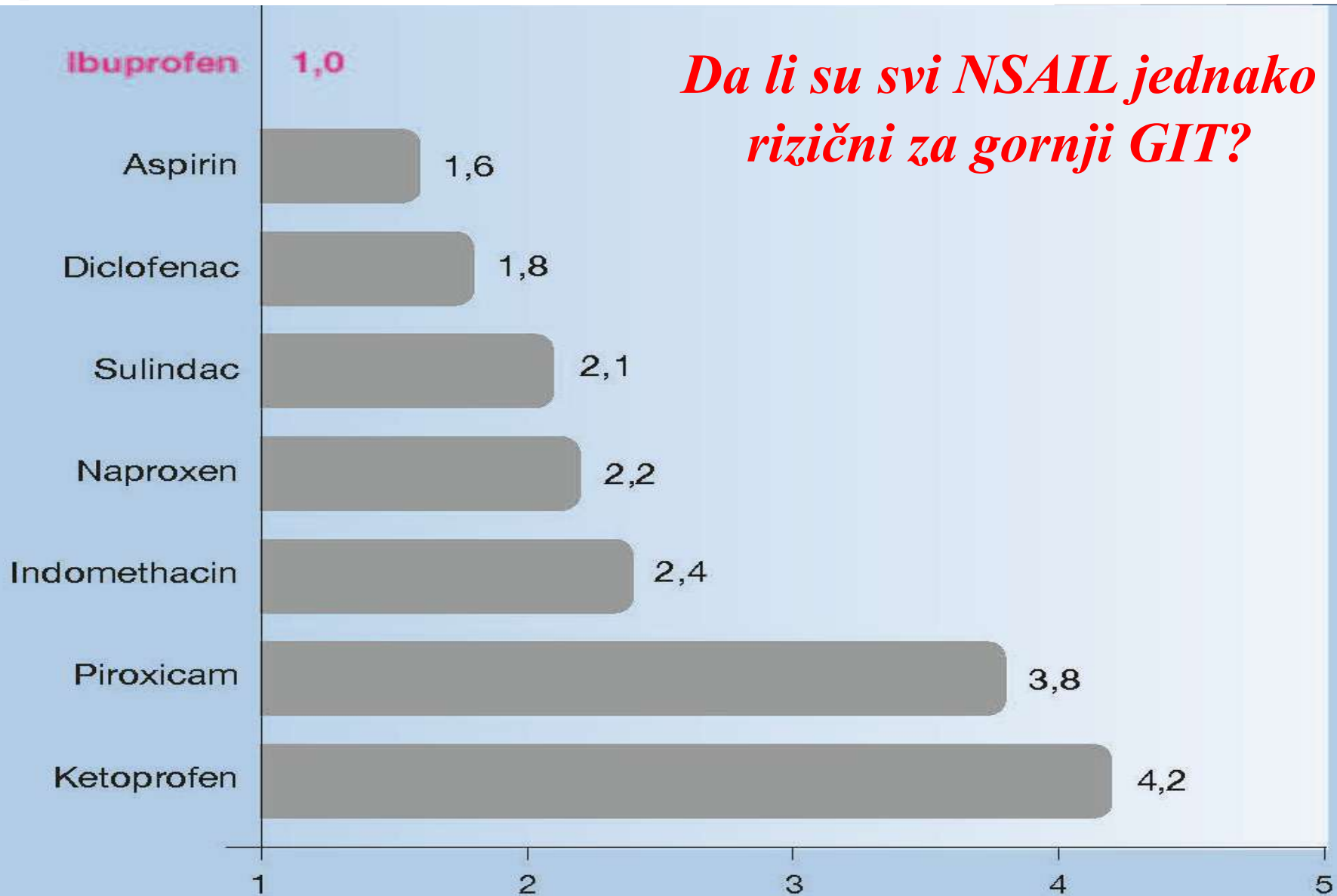
International consensus recommendations on the management of patients with nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. Annals of internal medicine 2010; 152 (2):101-113.

# ASA JE DANAS UBEDLJIVO NAJČEŠĆI UZROK GI KRVARENJA (i male doze 75-375 mg i doze od 500 mg)



# FAKTORI RIZIKA ZA KRVARENJE IZ GORNJEG GIT-a zbog NSAIL:

USTANOVljeni	VEROVATNI	KONTROVERZNI
<ul style="list-style-type: none"> <li>● Starost &gt; 65 god</li> <li>● Prethodna ulkusna bolest ili komplikacija</li> <li>● Visoke doze NSAIL-a</li> <li>● Uzimanje 2 i vise NSAIL-a istovremeno ili NSAIL + Aspirin</li> <li>● NSAIL + steroidi</li> <li>● NSAIL + antikoagulantna th</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Ženski pol</li> <li>● Artritisom uslovljeni invaliditet</li> <li>● Kardiovaskularne bolesti</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Alkohol</li> <li>● Pušenje</li> <li>● Helicobacter pylori</li> <li>● Korišćenje antacida ili H2 –blokatora</li> </ul>



**Grafikon 1.** Rizik od pojave ozbiljnih gastrointestinalnih komplikacija  
Adaptirano prema Henry D. Et al. *Brit Med J.*1996; 312: 1683-1688.

**1996.**



**Table 2. Relative risk of gastrointestinal complications with tNSAIDs, relative to ibuprofen or non-use.**

Drug	Relative Risk (95% Confidence Interval)		
	Case-control studies <sup>42</sup>	Cohort study <sup>43</sup>	Case-control <sup>44</sup>
Nonuse			1.0
Ibuprofen	1.0	1.0	2.1 (0.6 to 7.1)
Fenoprofen	1.6 (1.0 to 2.5)	3.1 (0.7 to 13)	
Aspirin	1.6 (1.3 to 2.0)		
Diclofenac	1.8 (1.4 to 2.3)	1.4 (0.7 to 2.6)	2.7 (1.5 to 4.8)
Sulindac	2.1 (1.6 to 2.7)		
Diflusal	2.2 (1.2 to 4.1)		
Naproxen	2.2 (1.7 to 2.9)	1.4 (0.9 to 2.5)	4.3 (1.6 to 11.2)
Indomethacin	2.4 (1.9 to 3.1)	1.3 (0.7 to 2.3)	5.4 (1.6 to 18.9)
Tolmetin	3.0 (1.8 to 4.9)		
Piroxicam	3.8 (2.7 to 5.2)	2.8 (1.8 to 4.4)	9.5 (6.5 to 13.8)
Ketoprofen	4.2 (2.7 to 6.4)	1.3 (0.7 to 2.6)	3.2 (0.9 to 11.9)
Azopropazone	9.2 (2.0 to 21)	4.1 (2.5 to 6.7)	
Ketorolac			24.7 (9.6 to 63.5)

Note: Rodriguez et al<sup>44</sup> case-control study compares risk of gastrointestinal event with non-use, while the other two studies<sup>42,43</sup> make the comparison with ibuprofen.

**Ong CSK et al. Clin Med & Research.2007;5 (1):19-34.**

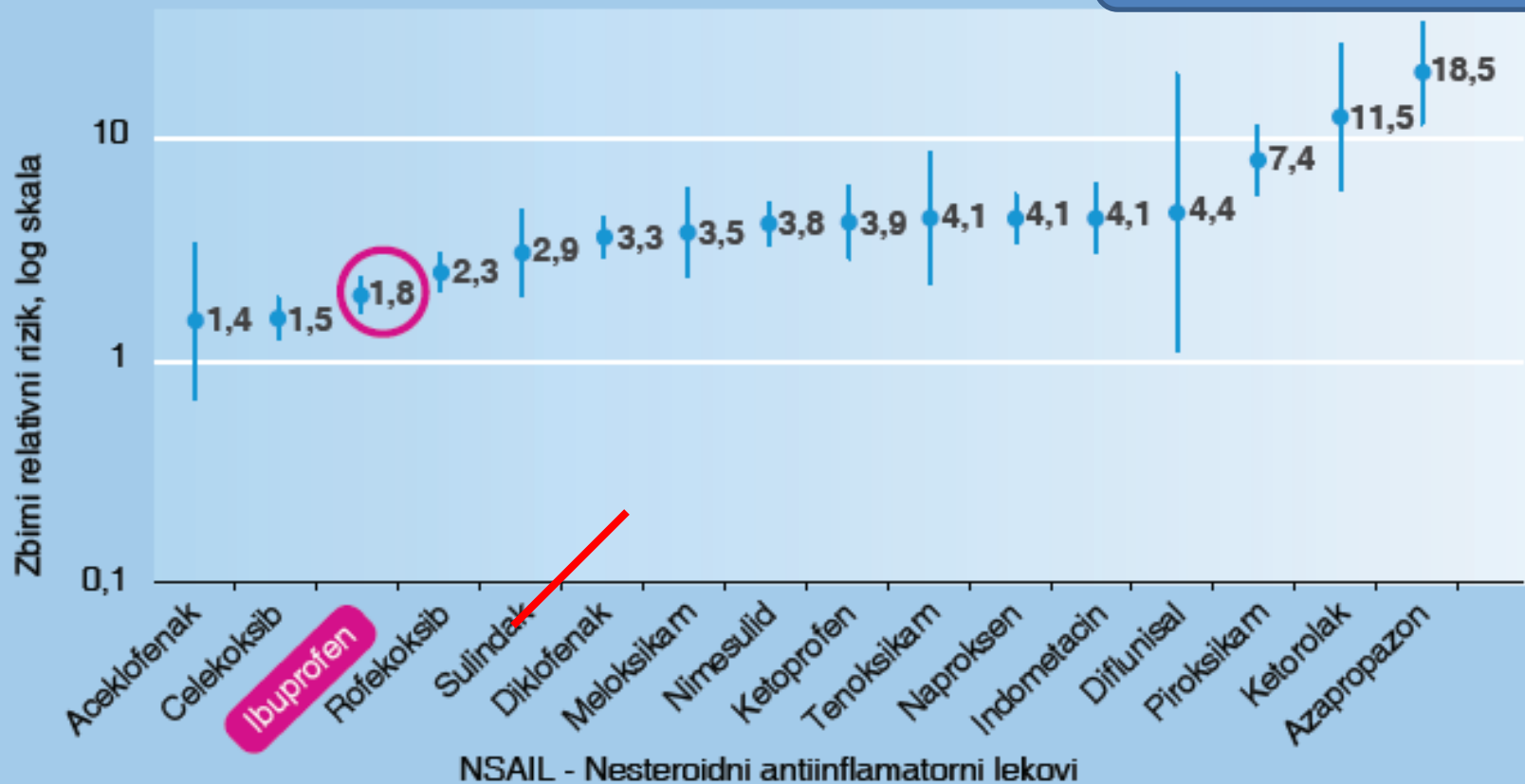
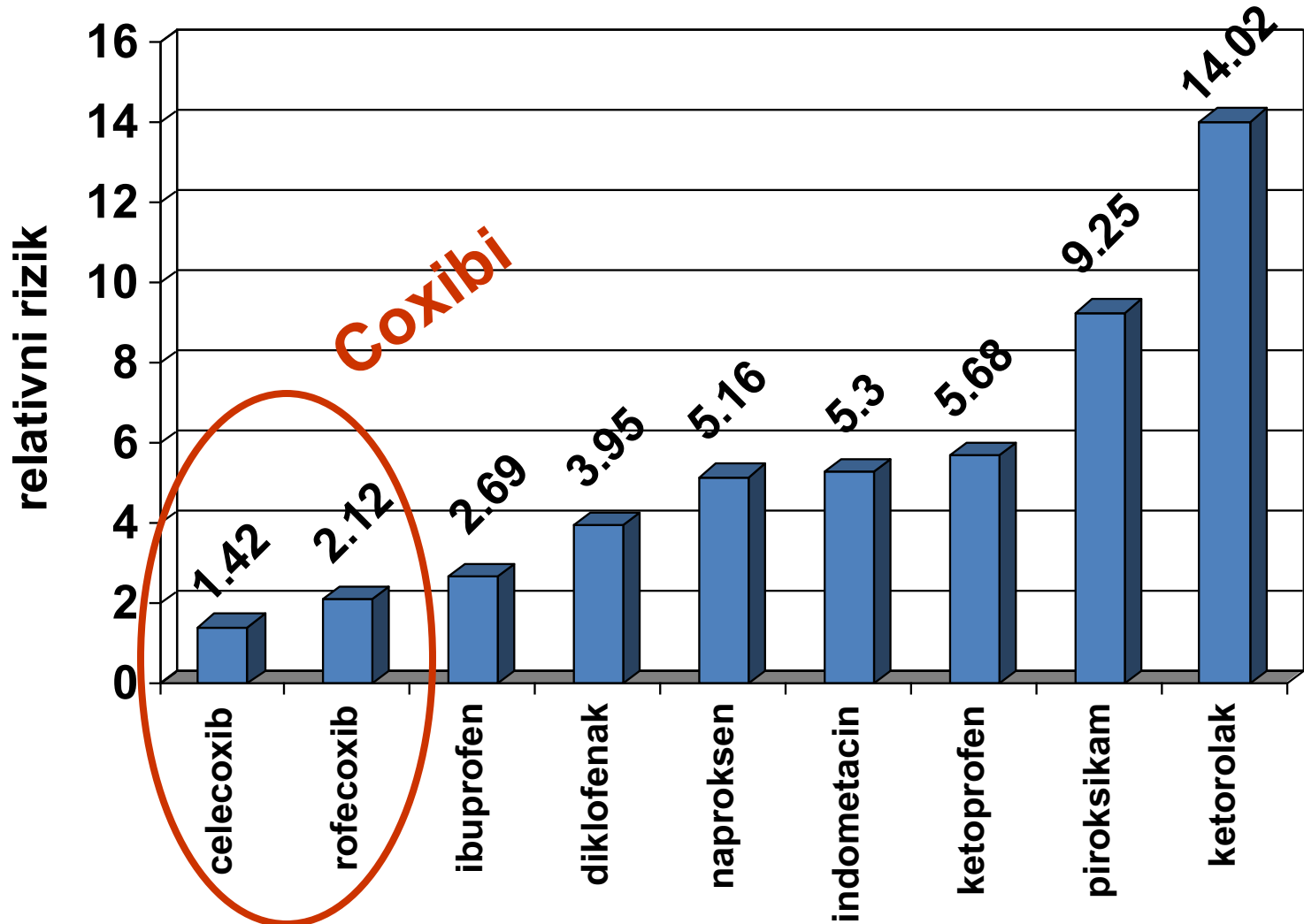


График 1: Zbimi relativni rizik i 95% CI komplikacija u gornjim delovima gastrointestinalnog trakta, povezanih sa uzimanjem pojedinih NSAIL. Vertikalne linije označavaju 95% CI<sup>1</sup>

RR < 2	RR 2 - 4	RR 4 - 5	RR > 5
ibuprofen celekoksib aceklofenak	diklofenak nimesulid meloksikam ketoprofen rofekoksib sulindak	naproksen indometacin diflunisal tenoksikam	piroksikam ketorolak

Tabela 1. Zbirni relativni rizik (RR), adaptirano iz studije 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.

# Relativni rizik za krvarenje iz gornjeg dela digestivnog trakta za različite NSAID



## *Pokušaji prevencije neželjenih efekata NSAIL na gornji GIT :*

- ENTERO-OBLOŽENI ASA – opasni, jer ne daju upozoravajuće dispeptične tegobe pre eventualnog krvarenja!
- Rektalna i iv. primena NSAIL – smanjuje rizik od akutnih neželjenih simptoma (mučnina, gastritis, goružica, podrigivanje) ali **NE I OD OZBILJNIH KOMPLIKACJA (krvarenje!)**

# *Pokušaji prevencije neželjenih efekata NSAIL na gornji GIT :*

- COX-2 INHIITORI (KOKSIBI) ?
- Incidenca značajnih GIT-ih oštećenja nije bila mala, niti statistički beznačajna!
- Dugotrajna th koksibima deluje protrombotično kod pacijenata sa povećanim rizikom za KVS i CV bolesti (rofecoxib skoro izbačen iz upotrebe!)
- *Visoko-selektivni COX-2 inhibitori – usporavaju zaceljenje ulkusa!*

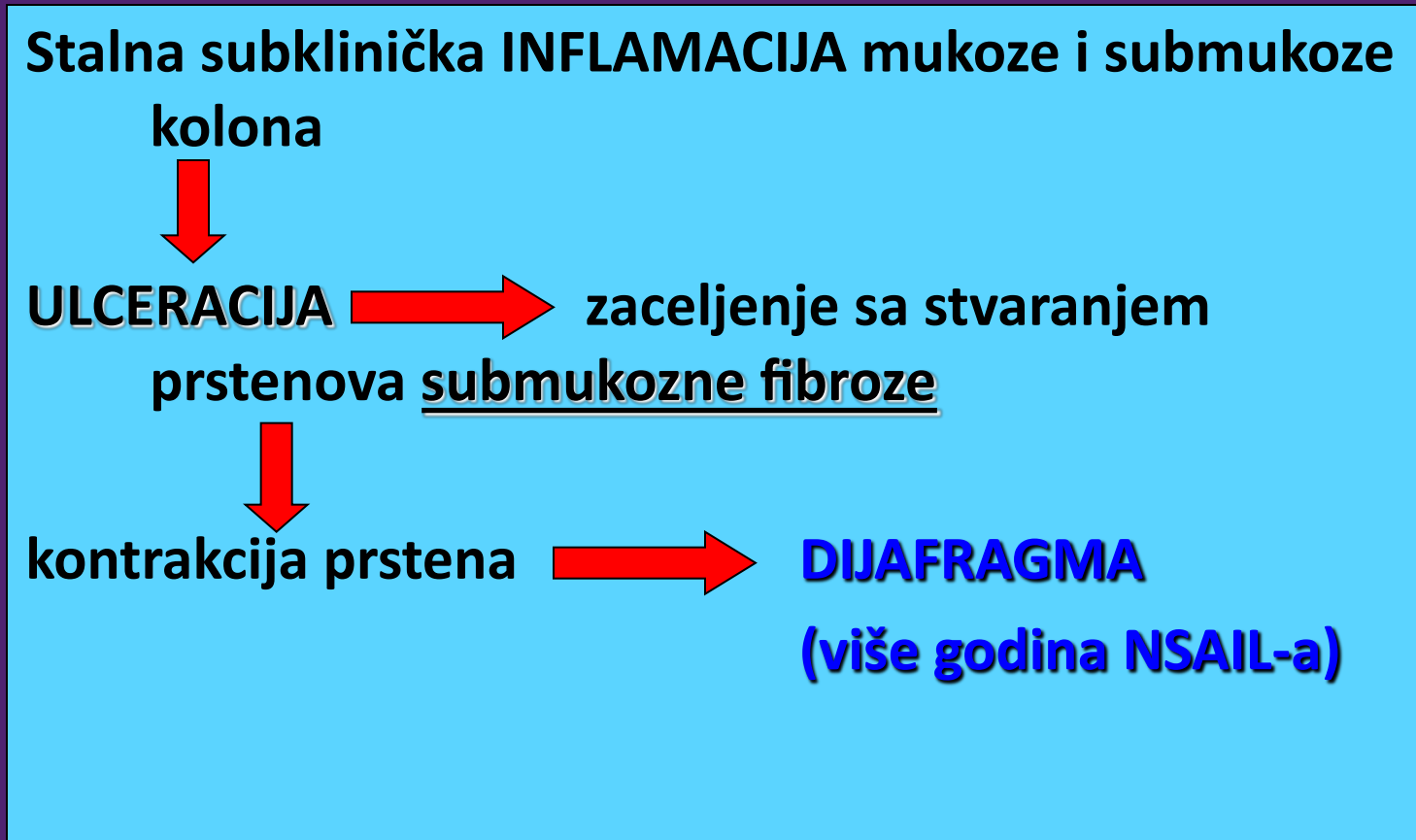
# *Prihvatljivo rešenje prevencije neželjenih efekata NSAIL na gornji GIT :*

- Obavezna kombinacija sa IPP  
(pantoprazol, esomeprazol, lansoprazol, omeprazol)
- Npr. IPP tbl. 20 mg 1 x1 ujutru\*
- H2 blokatori – NE

Shin JM and Sachs G. Biochem Pharmacol 2004; 68: 2117–27; Sachs G and Shin JM. Drugs Today 2004;  
EMA-Evropska Agencija za Lekove 27.mart 2010

\*Sazetak karakteristika lekova esomeprazol, omeprazol, Beograd 2012.

# *Neželjeni efekti NSAIL na donji GIT :*





# *NSAIL koji indukuju najveću crevnu permeabilnost:*

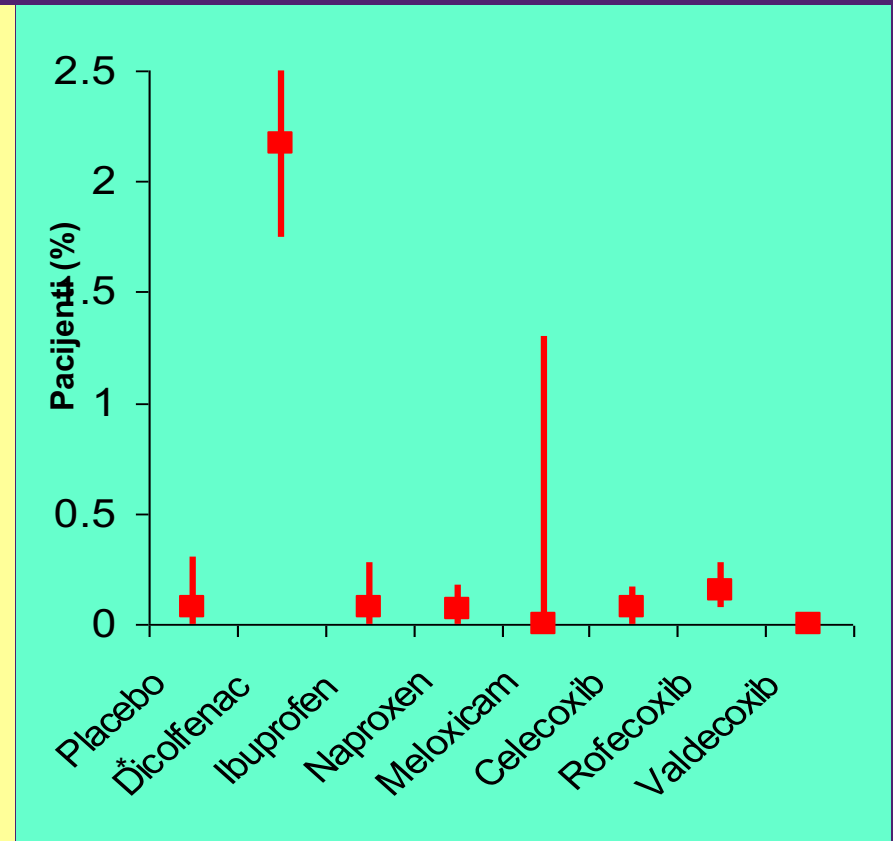
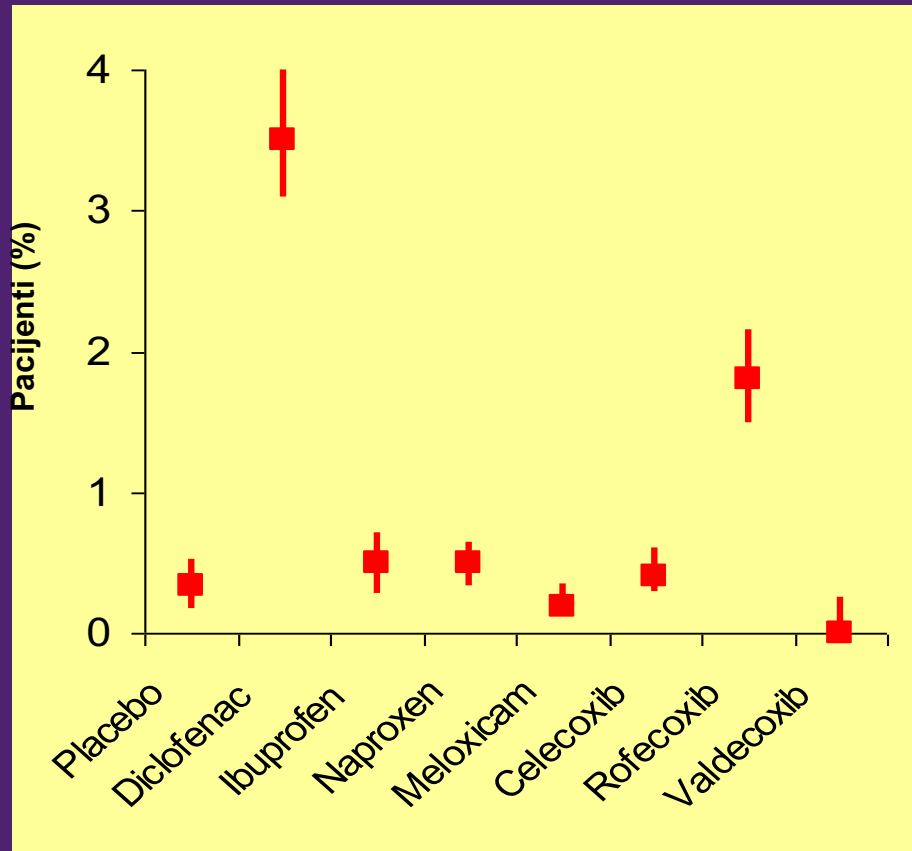
- Diklofenak
- Indometacin
- Naproksen

# *NSAIL hepatotoskičnost*

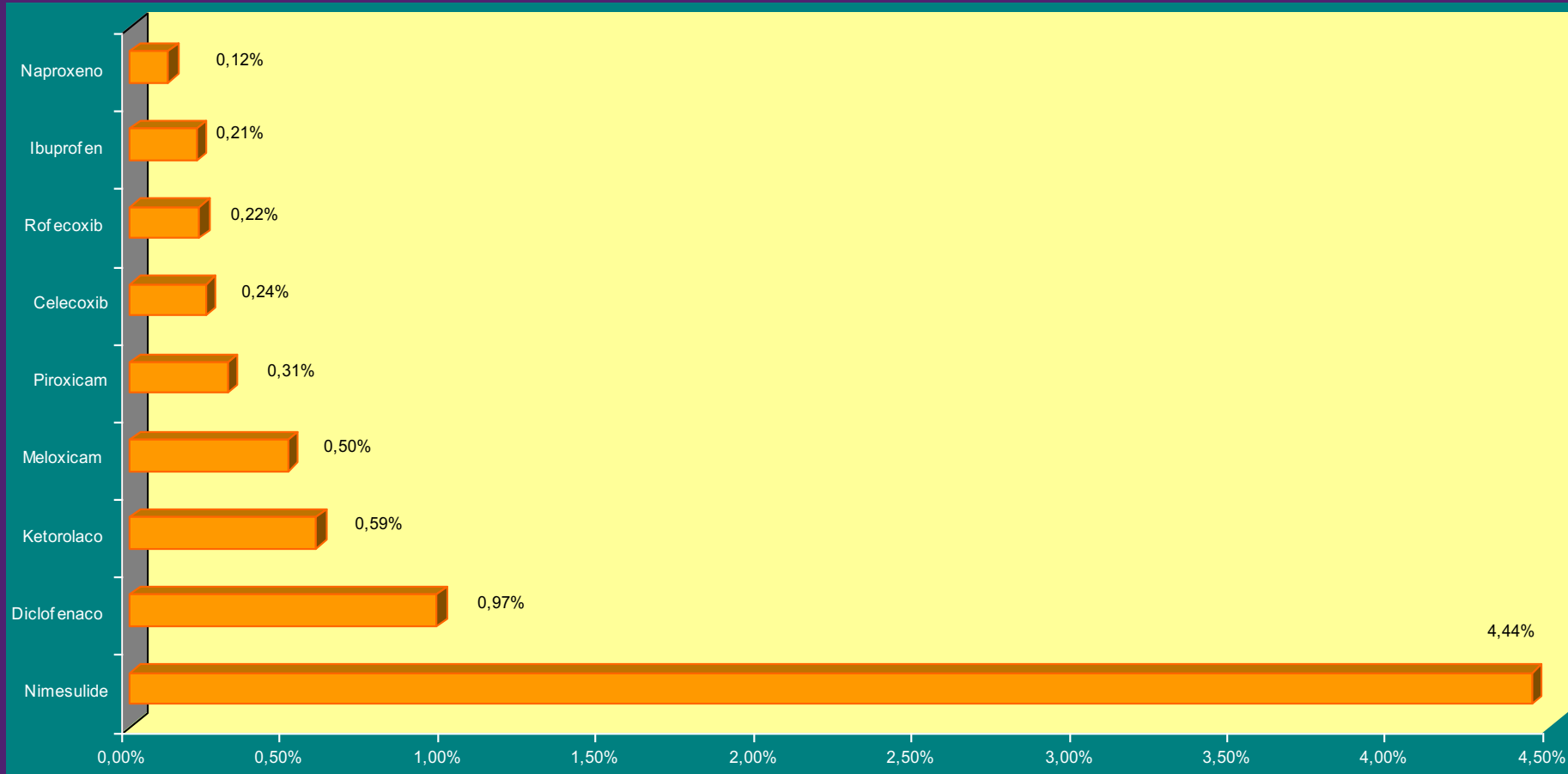
Sistematski pregled randomizovanih, kontrolisanih studija kod pacijenata sa artritismom

Pacijenti sa povišenom (AST)  
> 3 puta od max. dozv. vrednosti za NSAIL

Pacijenti koji su prekinuli terapiju usled  
hepatotoksičnosti za pojedine NSAIL



# *NSAIL hepatotoskičnost*



## *Interakcije NSAIL*

- Povećan rizik od toksičnosti kad se primenjuju zajedno sa sledećim lekovima:  
nefrotoksičnim, kardiotoksičnim, antineoplastičnim lekovima, lekovima koji ispoljavaju neželjena dejstva na gastrointestinalni trakt i dr.
- Antagonizuju efekte antihipertenziva, vazodilatatora i diuretika.
- Potenciraju dejstvo antiagregacionih lekova i antikoagulanasa.

# *Interakcija ibuprofena i kardioloških doza aspirina*

Antiagregacioni efekat aspirina održava kada se ibuprofen (400 mg ujutru) primeni 2 sata nakon aspirina.

Ako se ibuprofen primeni pre aspirina kao pojedinačna dnevna doza ili ako se primeni 3xdnevno, kardioprotektivni efekat aspirina je smanjen.<sup>1</sup>

Potrebno uraditi dodatna ispitivanja pre konačne preporuke.<sup>2</sup>

**Za sada važi da je antiagregacioni efekat aspirina verovatno smanjen pri primeni ibuprofena.<sup>3</sup>**

<sup>1</sup> Catella-Lawson F, Reilly MP, Kapoor SC, Cucchiara AJ, DeMarco S, Tournier B, Vyas SN, FitzGerald GA. Cyclooxygenase inhibitors and the antiplatelet effects of aspirin. N Engl J Med. 2001 Dec 20;345(25):1809-17.

<sup>2</sup> Martindale - The complete drug reference, 37th ed, Pharmaceutical Press, UK, 2011

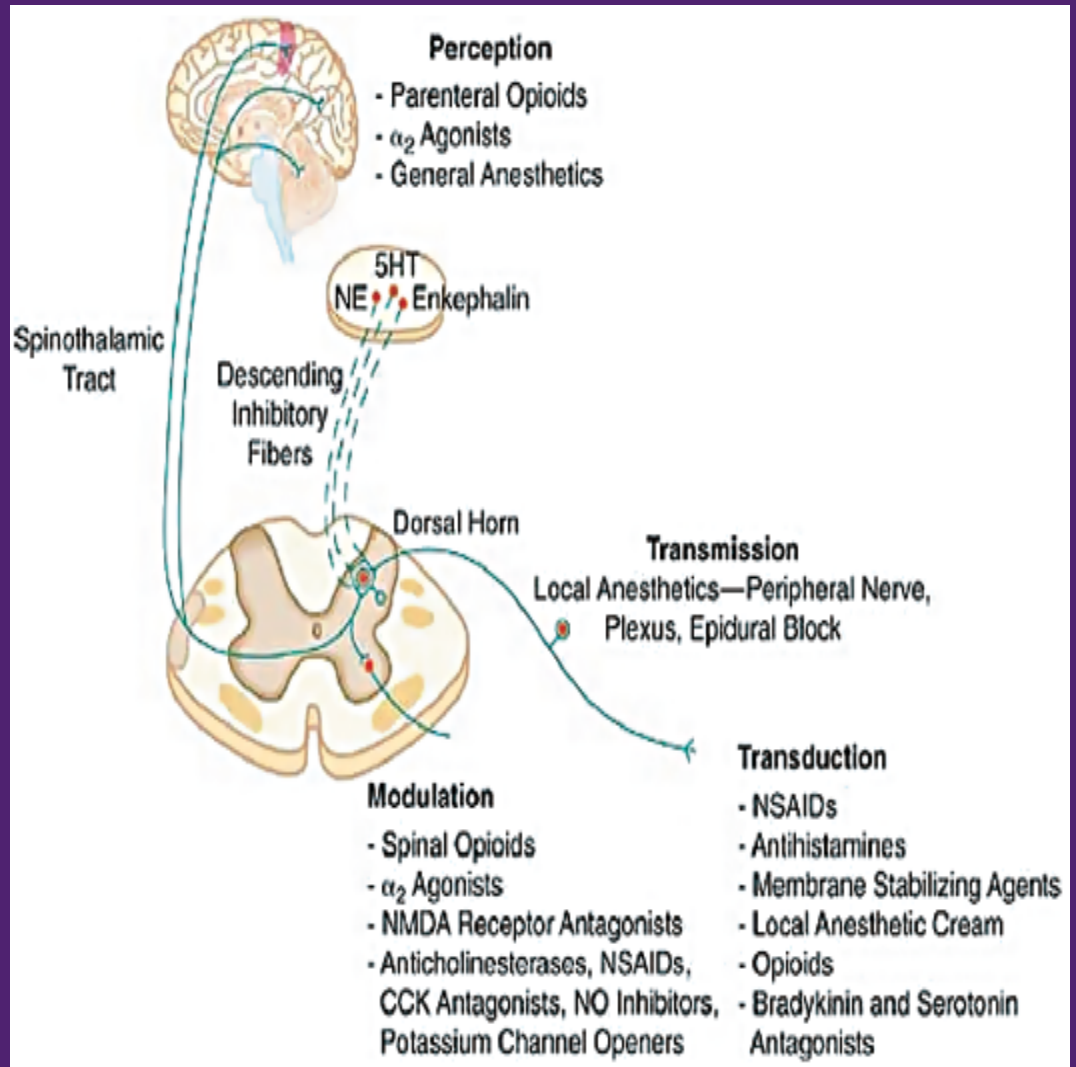
<sup>3</sup> BNF 65, March, Pharmaceutical Press, UK, 2013

# *Rizične grupe pacijenata*

- ☀ >60god
- ☀ pušači
- ☀ ulkusna bolest anamnestički
- ☀ na steroidnoj terapiji
- ☀ na antikoagulantnoj terapiji
- ☀ HBI, hepatična insuficijencija
- ☀ kardiomiopatija

# Paracetamol

1. endokanabinoidni sistem
2. aktivira descedentni inhibitorni serotonergički put
3. opioidni sistem,
4. eikosanoidni sistem,
5. azot osid put
6. NMDA receptore



# Paracetamol

Mozak i kičmena moždina

deacetilacija

P-aminophenol

Konjugacija sa  
arahidonskom kiselinom

N-arachidonoylphenolamine  
AM404 (enogeni kanabinoid)

Transient Receptor  
Potential Vanilloid 1  
katjonskih kanala  
(TRPV1)

Cannabinoid  
CB 1  
receptor

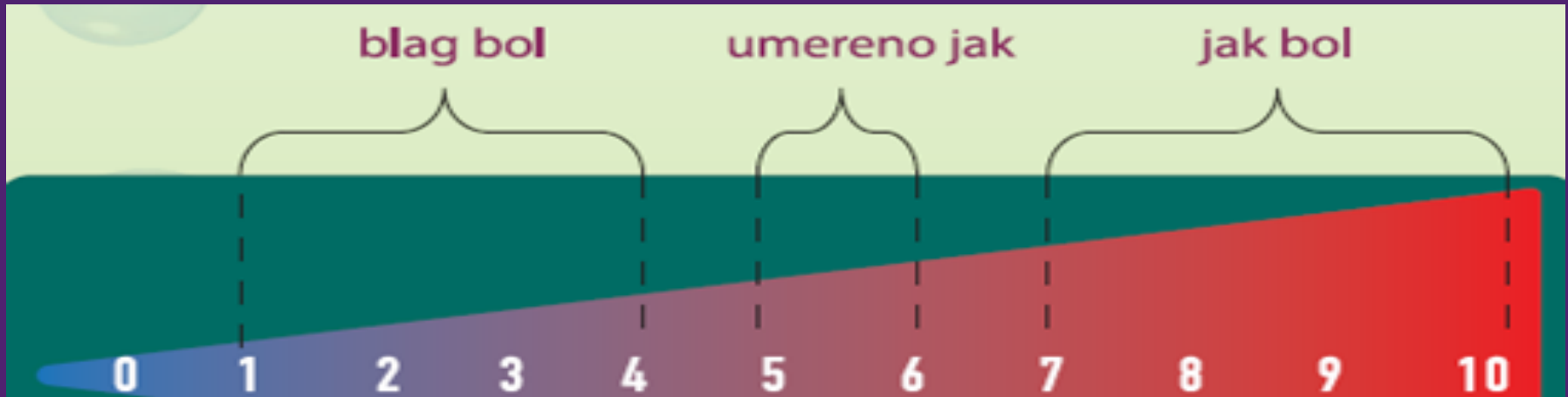
analgetik  
antipiretik

analgetik



Zbog svog prevashodno centralnog dejstva i malog perifernog dejstva, u primeni paracetamola nema komplikacija kao kod drugih NSAID kao što su:

- ulceracije u GIT-u,
- smanjenje funkcije trombocita,
- promene u glomerularnoj filtraciji bubrega,
- smanjenje koštanog zarastanja posle ortopedskih operacija.



# Paracetamol

## Postoperativno

- sam za VAS do 6
- u kombinaciju sa slabim opioidima – kodein  
- tramadol
- sa NSAIL

NSAIL treba koristiti što kraće

Treba ih koristiti u što manjim dozama

Treba razmotriti sve kontraindikacije pre upotrebe

Multimodalni pristup u terapiji bola omogućava da delujemo na više načina na bol a da primenimo manje doze i smanjimo rizik razvoja neželjenih efekata.

U slučaju izrazitih kontraindikacija za NSAIL i kod GIT krvarenja mogu se koristiti metamizol i paracetamol koji imaju i mnogo višu granicu sigurnosti u primeni od ostalih NSAIL.