

МЕДИЦИНА БОЛА

**НЕСТЕРОИДНИ АНТИ-ИНФЛАМАТОРНИ
ЛЕКОВИ И ПАРАЦЕТАМОЛ У ТЕРАПИЈИ БОЛА**
- предавање -

Проф. др Наташа Ђорђевић

НСАИЛ и парацетамол

- фармаколошки ефекти -

- ◆ Аналгетски ефекат
 - ◆ у лечењу слабог до умереног бола
- ◆ Антипиретички ефекат
 - ◆ снижавају повишену телесну температуру
- ◆ Антиинфламаторно – само НСАИЛ
 - ◆ у лечењу запаљења
- ◆ Антиагрегациони ефекат – само ацетилсалицилна киселина
 - ◆ за спречавање агрегације тромбоцита

НСАИЛ

- представници -

- ◆ Ацетилсалицилна киселина
- ◆ Деривати сирћетне киселине
 - ◆ диклофенак, кеторолак, индометацин
- ◆ Деривати пропионске киселине
 - ◆ ибупрофен, кетопрофен, напроксен
- ◆ Оксиками
 - ◆ пироксикам
- ◆ Фенамати
 - ◆ мефенаминска киселина
- ◆ Сулфониланилиди
 - ◆ нимесулид
- ◆ Пиразолони
 - ◆ метамизол-натријум
- ◆ Селективни инхибитори циклооксигеназе 2
 - ◆ целекоксиб

НСАИЛ и парацетамол

- механизам ефекта -

◆ NSAИЛ

- ◆ инхибирају циклооксигеназе 1 и/или 2
 - ◆ смањују стварање простагландина – медијатора инфламације насталих из арахидонске киселине приликом оштећења ћелија, који у настанку и пропагацији бола учествују повећавајући осетљивост ноцицептора, ослобађање неуротрансмитера и пренос надражаја кроз сензорне неуроне.

◆ Парацетамол

- ◆ инхибира синтезу простагландина у централном нервном систему
 - ◆ блокира стварање болних импулса и смањује осетљивост ноцицептора

НСАИЛ и парацетамол

- индикације -

◆ NSAИЛ

- ◆ лечење главобоље (укључујући и мигрену), зубобоље, реуматских болова, дисменореје, неуралгије и постоперативног бола
 - ◆ због свог антиинфламаторног ефекта посебно су ефикасни уколико се примењују код бола који се јавља у склопу запаљенских стања

◆ Парацетамол

- ◆ индикације као за NSAИЛ
- ◆ када је примена NSAИЛ контраиндикувана: код пацијената са алергијом на NSAИЛ, хемофилијом, улкусом желуца или бронхоспазмом, као и код деце млађе од 8 година

Начин примене, препоручене дозе и максималне дневне дозе најчешће коришћених НСАИЛ у лечењу бола

Назив лека	Начин примене	Препоручена доза	Максимална дневна доза
Ацетилсалицилна киселина	Орално	300-900 mg/4-6h	4 g
Диклофенак	Орално/ректално Парентерално	75 mg/12-24h 75 mg/12-24h	200 mg 120 mg
Кеторолак	Орално Парентерално	10 mg/4-6h 30 mg/6h	40 mg 120 mg
Индометацин	Орално Ректално	25 mg/8-12h 100 mg/12h	150-200 mg 200 mg
Ибупрофен	Орално	200-400 mg/4-6h	3,2 g
Кетопрофен	Орално Парентерално	25-50 mg/6-8h 50-100 mg/4-8h	200 mg 200 mg

Начин примене, препоручене дозе и максималне дневне дозе најчешће коришћених НСАИЛ у лечењу бола

Назив лека	Начин примене	Препоручена доза	Максимална дневна доза
Напроксен	Орално	500 mg/12-24h	1250 mg
Пироксикам	Орално/ректално	20 mg/24h	20 mg
	Парентерално	20 mg/24h	20 mg
Нимесулид	Орално	50 mg/12h	100 mg
Метамизол-натријум	Орално	250-500 mg/8-12h	4g
		750 - 1000 mg/8h	4g
Целекоксиб	Орално	200-400 mg/12h	800 mg
Парацетамол	Орално	325-1000 mg /6h	4g

НСАИЛ и парацетамол

- фармакокинетика: апсорција -

◆ NSAИЛ

- ◆ добро се апсорбују из гастроинтестиналног тракта и максималну концентрацију у системској циркулацији након примене постижу за око 30 минута (кеторолак, нимесулид, кетопрофен) до неколико сати (диклофенак, напроксен и пироксикам).
 - ◆ Орална биорасположивост је код неких NSAИЛ слична ректалној (кеторолак) односно интрамускуларној (пироксикам), док је код неких смањена услед метаболизма у зиду црева (ацетилсалицилна киселина, метамизол-натријум), израженог метаболизма првог пролаза кроз јетру (диклофенак), или присуства хране или антацида у желуцу (индометацин)

◆ Парацетамол

- ◆ одлично се апсорбује после оралне примене и максималну концентрацију у крви постиже након 30 до 60 минута

НСАИЛ и парацетамол

- фармакокинетика: дистрибуција -

◆ NSAИЛ

- ◆ у великој мери везују за протеине плазме (од 80% код ацетилсалицилне киселине до преко 99% код диклофенака, кеторолака, индометацина, ибупрофена, напроксена, кетопрофена и пироксикама)
 - ◆ изузетак метамизол-натријум
- ◆ добро се дистрибуирају у све одељке организма (волумен дистрибуције ацетилсалицилне киселине износи 170 мл/кг)
 - ◆ изузетак кеторолак - не пролази хематоенцефалну баријеру

◆ Парацетамол

- ◆ парацетамол се слабо везује за протеине плазме
- ◆ добро се дистрибуира у све одељке организма

НСАИЛ и парацетамол

- фармакокинетика: метаболизам -

◆ NSAИЛ

- ◆ већином се метаболишу у јетри уз учешће цитохром П 450 система (диклофенак, мефенаминска киселина, целекоксиб) и/или коњугацијом, најчешће са глукуронском киселином (ацетилсалицилна киселина, диклофенак, кеторолак, индометацин, ибупрофен, кетопрофен, напроксен, пироксикам)
 - ◆ неки од NSAИЛ се метаболишу до активних метаболита (нимесулид), што им продужава аналгетски ефекат

◆ Парацетамол

- ◆ у највећој мери метаболише коњугацијом, док се његов мањи део уз помоћ цитохром П 450 система преводи до веома токсичног N-ацетил-р-бензохинона, који се затим детоксикује коњугацијом са глутатионом

НСАИЛ и парацетамол

- фармакокинетика: излучивање -

◆ NSAИЛ

- ◆ махом преко бубрега гломеруларном филтрацијом и/или активном тубуларном секрецијом
 - ◆ неки NSAИЛ у значајној мери излучују и преко столице (диклофенак, целекоксиб)
- ◆ време полумелиминације креће се од око 30 минута код ацетилсалицилне киселине до 50 сати код пироксилама
 - ◆ продужава се под утицајем засићења метаболичких и елиминационих путева до којих долази услед предозирања (ацетилсалицилна киселина), због ентерохепатичке рециркулације (индометацин), и код примене лекова код старих или код пацијената са инсуфицијенцијом бубрега (кеторолак)

◆ Парацетамол

- ◆ преко бубрега гломеруларном филтрацијом и/или активном тубуларном секрецијом
- ◆ време полумелиминације износи око 1 до 2 сата

НСАИЛ

- нежељена дејства -

- ◆ Најчешћа су астроинтестинална (мучнина, бол у стомаку, повраћање и пролив, знатно ређе појава пептичког улкуса и гастроинтестинално крвављење)
 - ◆ најчесталије се јављају приликом примене индометацина, пироксикама и мефенаминске киселине
- ◆ Анемија, тромбоцитопенија или неутропенија (метамизол-натријум), као и оштећење функције бубрега, јетре (нимесулид, ацетилсалицилна киселина) и срца (целекоксиб)
- ◆ Реакције преосетљивости (осип, бронхоспазам, ангиоедем, Stevens-Johnson-ов синдром и токсична епидермалне некролиза) су ретке
 - ◆ ризик од њихове појаве највећи је код примене целекоксиба
- ◆ Ретко се могу се јавити још и централни нежељени ефекти: главобоља, вртоглавица, зујање у ушима, нервоза, несаница и депресија
- ◆ **Од свих НСАИЛ, ибупрофен има најмање нежељених ефеката**

Парацетамол

- нежељена дејства -

- ◆ Ретка и обично блага, најчешће у виду осипа на кожи и сличних реакција преосетљивости
- ◆ Веома ретко могу се јавити тромбоцитопенија, леукопенија или неутропенија, као и хипотензија, тахикардија и пролазна жутица
- ◆ Веће дозе могу довести до вртоглавице, узнемирености и дезоријентације

НСАИЛ

- предозирање -

- ◆ Најчешће изазива главобољу, мучнину, повраћање и бол у стомаку, ређе пролив, дезоријентацију, узнемиреност, зујање у ушима, вртоглавицу, конвулзије или кому
 - ◆ лечење симптоматско
- ◆ Ацетилсалицилна киселина
 - ◆ концентрација у крви 150-300 mg/l – салицилизам (вртоглавица, конфузија, зујање у ушима и ослабљен слух, главобоља, презнојавање, мучнина и повраћање)
 - ◆ концентрација у крви 300-700 mg/l (унос доза већих од 125 mg/kg) – хипервентилација, грозница, немир, метаболичка ацидоза и респираторна алкалоза; депресија ЦНС која води у кому, могућ кардиоваскуларни колапс и респираторна инсуфицијенција
 - ◆ концентрација у крви преко 700 mg/l најчешће летална
 - ◆ лечење: активни угаљ, надокнада течности уз корекцију ацидозе, примена 8,4% раствора натријум бикарбоната алкализацијом урина; хемодијализа и хемоперфузија

Парацетамол

- предозирање -

- ◆ Акутни унос дозе веће од 150 mg/kg или хронична примена доза већих од препоручених доводи до нагомилавања токсичног метаболита N-ацетил-р-бензохинона, који оштећује јетру по типу централобуларне некрозе, праћене акутном некрозом бубрежних тубула
 - ◆ Први симптоми укључују мучнину, повраћање, пролив, презнојавање и замор и обично се повлаче унутар 24 сата
 - ◆ Бол у стомаку јавља се након 1 до 6 дана и указује на оштећење јетре, које се даље компликује ацидозом, едемом мозга, крвављењем, хипогликемијом, хипотензијом, развојем инфекције и акутном бубрежном инсуфицијенцијом.
 - ◆ Под посебним ризиком од предозирања овим леком су пацијенти који су на терапији познатим индукторима метаболишућих ензима (карбамазепин, фенитоин, фенобарбитал, рифампицин, кантарион) и хронични алкохоличари.
 - ◆ Лечење: опште мере (активни угаљ) и примену антидота (донор сулфхидрилних група N-ацетилцистеин) у првих 8 сати након тровања, орално или интравенски. Као крајњу меру размотрити и трансплантацију јетре.
 - у 10-20% случајева предозирање има летални исход

НСАИЛ и парацетамол

- интеракције -

- ◆ Жељене:
 - ◆ NSAИЛ + парацетамола, NSAИЛ + парацетамол + опиоидни аналгетици
- ◆ Непожељне:
 - ◆ други лекови повећавају познате нежељене ефекте NSAИЛ
 - ◆ NSAИЛ + NSAИЛ
 - ◆ кортикостероиди, ССРИ, клопидогрел, тиклопидин, илопрост, ерлотиниб и алкохол - ризик од гастроинтестиналних крвављења и улцерација
 - ◆ препарати злата - ризик од хепатотоксичности ацетилсалицилне киселине
 - ◆ други лекови доводе до нових нежељених ефеката NSAИЛ
 - ◆ фенотиазина – ризик од хипертермије код примене са метимазол-натријумом
 - ◆ други лекови смањују ефекат NSAИЛ
 - ◆ ибупрофен – антиагрегациони ефекат ацетилсалицилне киселине

НСАИЛ и парацетамол

- интеракције -

- ◆ други лекови мењају кинетику НСАИЛ/парацетамола
 - ◆ ритонавир, метоклопрамид, метопролол, флуконазола – повећавају концентрацију НСАИЛ
 - ◆ кортикостероиди - смањује концентрацију ацетилсалицилне киселине.
 - ◆ метоклопрамид, домперидон – убрзава апсорпцију парацетамола
 - ◆ холестирамин – смањује апсорпцију парацетамола
 - ◆ Фенофибрат, валпроична киселина и толбутамид - повећавају слободну фракцију нимесулида
 - ◆ пробенецид - продужава време полуюелиминације кеторолака, индометацина, кетопрофена, напроксена и парацетамола
- ◆ други лекови утичу на ефекте НСАИЛ
 - ◆ седативи и анксиолитици - потенцирају аналгетско дејство метимазол-натријума
 - ◆ барбитурати смањују аналгетско дејство метимазол-натријума
 - ◆ трициклични антидепресиви, хормонски контрацептиви и алопуринол повећавају токсичност метимазол-натријума

НСАИЛ и парацетамол

- примена у трудноћи и лактацији -

- ◆ Примена НСАИЛ у трудноћи, а посебно у трећем триместру, је контраиндикована
 - ◆ повећава ризик од крвављења, продужења трајања порођаја и превременог затварања ductus arteriosus-а и последичне иреверзибилне плућне хипертензије
- ◆ Примена НСАИЛ у лактацији је контраиндикована
 - ◆ због опасности од развоја Рејовог синдрома и појаве крвављења или метаболичке ацидозе код детета
 - ◆ изузетак је ибупрофен и евентуално напроксен, јер се веома мало излучују у млеку
- ◆ Примена парацетамола током трудноће и у лактацији је безбедна.