

# Нестероидни антиинфламаторни лекови и парацетамол у терапији бола

проф. др Наташа Ђорђевић  
Катедра за фармакологију и токсикологију  
Факултет медицинских наука Универзитета у Крагујевцу

Семинар „ТЕРАПИЈА БОЛА“, 25. 1 2020, ФМН

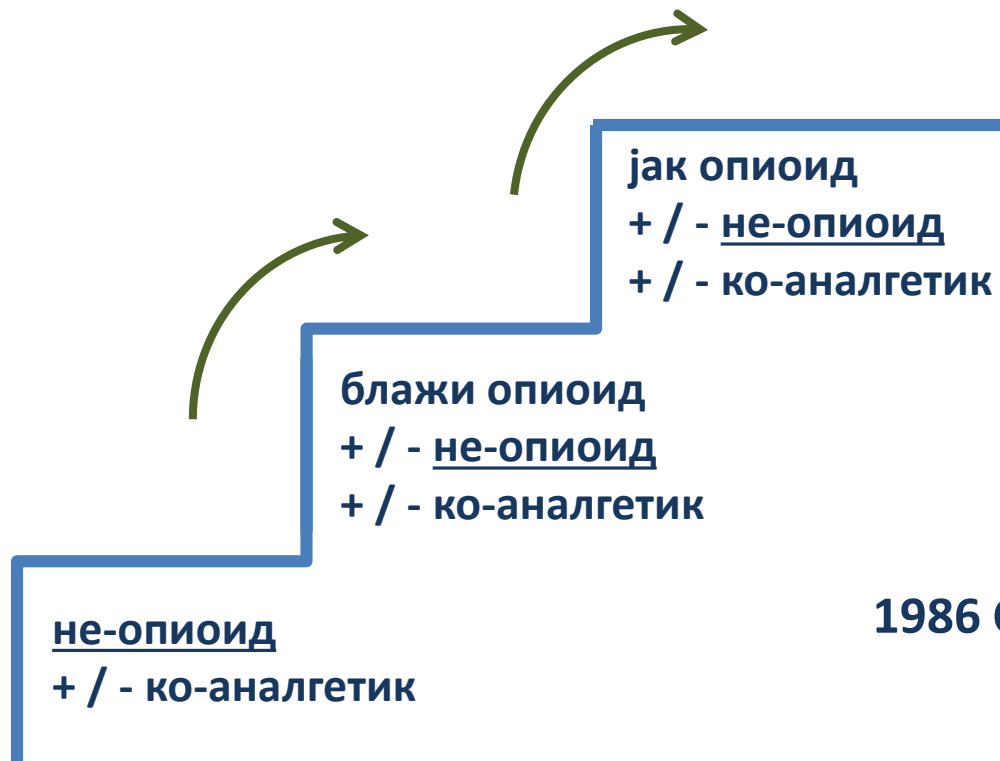
Project number: 585927-EPP-1-2017-1-RS-EPPKA2-CBHE-JP (2017 – 3109 / 001 – 001)

*"This project has been funded with support from the European Commission. This publication reflects the views only of the author, and the Commission cannot be held responsible for any use which may be made of the information contained therein"*

# НСАИЛ и парацетамол - фармаколошки ефекти -

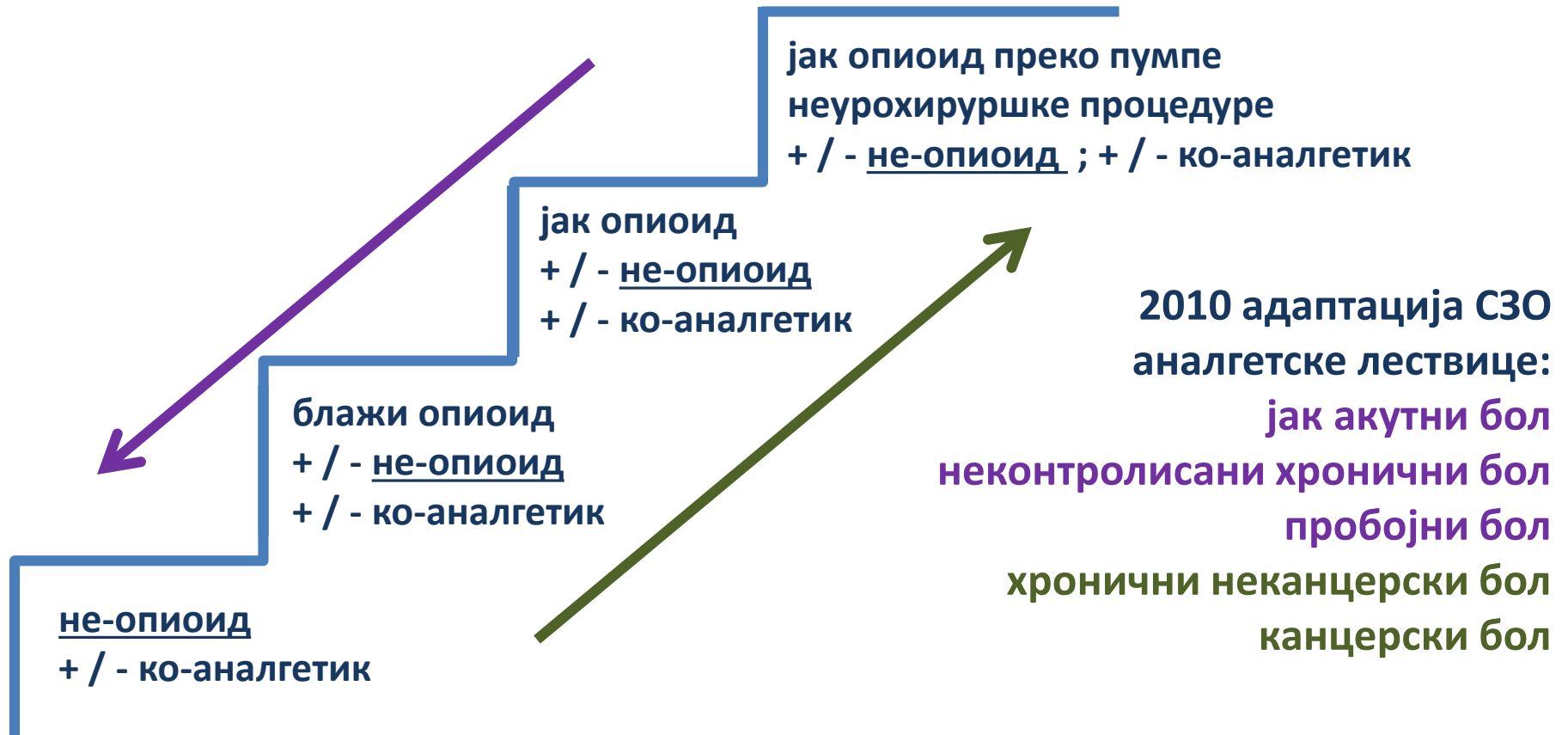
- **Аналгетски ефекат**
  - самостално у лечењу слабог до умереног бола
- **Антипиретички ефекат**
  - снижавају повишену телесну температуру
- **Антиинфламаторни ефекат – само НСАИЛ**
  - у лечењу запаљења
- **Антиагрегациони ефекат – само ацетилсалицилна киселина**
  - за спречавање агрегације тромбоцита

# НСАИЛ и парацетамол - не-опиоиди у терапији бола-



1986 СЗО аналгетска лествица:  
**канцерски бол**

# НСАИЛ и парацетамол - не-опиоиди у терапији бола-



# НСАИЛ у терапији бола

## - индикације -

- **НСАИЛ**
  - лечење акутних и хроничних болова, укључујући главобоље, зубобоље, реуматских болова, дисменореје, неуралгије, постоперативни бол, канцерски бол...
    - због свог антиинфламаторног ефекта посебно су ефикасни уколико се примењују код бола који се јавља у склопу запаљенских стања
- **Парацетамол**
  - индикације као за НСАИЛ
  - када је примена НСАИЛ контраиндикувана: код пацијената са алергијом на НСАИЛ, хемофилијом, улкусом желуца или бронхоспазмом, као и код деце млађе од 8 година

# НСАИЛ у терапији бола

## - 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 у терапији бола

## - механизам дејства -

- **НСАИЛ**
  - 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 наддражаја кроз сензорне неуроне.
- **Парацетамол**
  - инхибира синтезу простагландина у централном нервном систему
    - блокира стварање болних импулса и смањује осетљивост ноцицептора

# НСАИЛ и парацетамол у терапији бола

## - фармакокинетика: апсорпција -

- **НСАИЛ**
  - 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 смањена услед метаболизма у зиду црева (ацетилсалицилна киселина, метамизол-натријум), израженог метаболизма првог пролаза (диклофенак), или присуства хране/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 у терапији бола - фармакокинетика: дистрибуција -

- НСАИЛ
  - 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
  - релативно добро се дистрибуирају у све одељке организма (волумен дистрибуције ацетилсалицилне киселине износи 170 мл/кг)
    - кеторолак не пролази хематоенцефалну баријеру
- Парацетамол
  - парацетамол се слабо везује за протеине плазме
  - добро се дистрибуира у све одељке организма, одлично у ЦНС

# НСАИЛ и парацетамол у терапији бола

## - фармакокинетика: метаболизам -

- НСАИЛ
  - 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 НСАИЛ се метаболишу до активних метаболита (нимесулид)
- Парацетамол
  - у највећој мери метаболише коњугацијом, док се његов мањи део уз помоћ цитохром П 450 система преводи до веома токсичног N-ацетил-p-бензохинона, који се затим детоксикује коњугацијом са глутатионом

# НСАИЛ и парацетамол у терапији бола

## - фармакокинетика: излучивање -

- **НСАИЛ**
  - преко бубрега гломеруларном филтрацијом / активном тубуларном секрецијом
    - неки у значајној мери и преко столице (диклофенак, целекоксиб)
  - време полумелиминације креће се од око 30 минута код ацетилсалицилне киселине до 50 сати код пироксикама
    - продужава се услед засићења елиминационих путева код предозирања (ацетилсалицилна киселина), због ентерохепатичке рециркулације (индометацин), и код примене лекова код старих или код инсуфицијенције бубрега (кеторолак)
- **Парацетамол**
  - преко бубрега гломеруларном филтрацијом и/или активном тубуларном секрецијом
    - време полумелиминације око 1 до 2 сата

# НСАИЛ у терапији бола

## - нежељена дејства -

- Најчешћа су астроинтестинална (мучнина, бол у стомаку, повраћање и пролив, ређе пептички улкус и ГИТ крвављење)
  - најчешће код индометацина, пироксикама, 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, SJS и TEN) ретке
  - ризик од њихове појаве највећи је код примене целекоксиба
- Ретко централни нежељени ефекти: главобоља, вртоглавица, зујање у ушима, нервоза, несаница и депресија
- **Од свих НСАИЛ, ибупрофен има најмање нежељених ефеката**
  - мање ГИТ нежељених ефеката такође ацеклофенак и целекоксиб

Project number: 585927-EPP-1-2017-1-RS-EPPKA2-CBHE-JP (2017 – 3109 / 001 – 001)

# Парацетамол у терапији бола

## - нежељена дејства -

- Ретка и обично блага
  - најчешће у виду осипа на кожи и сличних реакција преосетљивости
  - веома ретко тромбоцитопенија, леукопенија или неутропенија, као и хипотензија, тахикардија и пролазна жутица
  - канцерогени ефекат није доказан!
- Веће дозе могу довести до вртоглавице, узнемирености и дезоријентације

# НСАИЛ у терапији бола

## - предозирање -

- Главобоља, мучнина, повраћање и бол у стомаку, ређе пролив, дезоријентација, узнемиреност, зујање у ушима, вртоглавица, конвулзије или кома; лечење симптоматско
- Ацетилсалицилна киселина
  1. концентрација у крви 150-300 mg/l –вртоглавица, конфузија, зујање у ушима и ослабљен слух, главобоља, презнојавање, мучнина и повраћање
  2. 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
  3. концентрација у крви преко 700 mg/l најчешће летална
    - лечење: активни угаљ, надокнада течности уз корекцију ацидозе, 8,4% раствор натријум бикарбоната; хемодијализа и хемоперфузија

# Парацетамол у терапији бола

## - предозирање -

- Акутни унос дозе веће од 150 mg/kg или хронична примена већих доза води у нагомилавање N-ацетил-р-бензохинона, који оштећује јетру по типу централобуларне некрозе, праћене акутном некрозом бубрежних тубула; у 10-20% летални исход
  - Први симптоми: мучнина, повраћање, пролив, презнојавање и замор; повлаче се у 24h
  - Бол у стомаку након 1 до 6 дана због оштећења јетре, које се компликује ацидозом, едемом мозга, крвављењем, хипогликемијом, хипотензијом, ак. бубрежном инсуфицијенцијом
  - Под посебним ризиком пацијенти на терапији индукторима метаболишућих ензима 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; крајња мера трансплантација јетре

# НСАИЛ и парацетамол у терапији бола

## - интеракције -

- Жељене:
  - НСАИЛ + парацетамол, НСАИЛ + парацетамол + опиоиди
- Непожељне:
  - други лекови повећавају познате нежељене ефекте НСАИЛ
    - НСАИЛ + НСАИЛ
    - кортикостероиди, ССРИ, клопидогрел, тиклопидин, илопрост, ерлотиниб и алкохол - ризик од крвављења и улцерација ГИТ
    - препарати злата - ризик од хепатотоксичности аспирина
  - други лекови доводе до нових нежељених ефеката НСАИЛ
    - фенотиазини – ризик од хипертермије због метимазол-натријума
  - други лекови смањују ефекат НСАИЛ
    - ибупрофен – антиагрегациони ефекат ацетилсалицилне киселине



# НСАИЛ и парацетамол у терапији бола

## - интеракције -

- други лекови мењају кинетику НСАИЛ/парацетамола
  - ритонавир, метоклопрамид, метопролол – повећавају конц. 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 полумелиминације кеторолака, индометацина, кетопрофена, напроксена и парацетамола
- други лекови утичу на ефекте НСАИЛ
  - седативи и анксиолитици - потенцирају ефекат метимазол-натријума
  - барбитурати смањују аналгетско дејство метимазол-натријума
  - трициклични антидепресиви, хормонски контрацептиви и алопуринол повећавају токсичност метимазол-натријума

Project number: 585927-EPP-1-2017-1-RS-EPPKA2-CBHE-JP (2017 – 3109 / 001 – 001)

# НСАИЛ и парацетамол у терапији бола - примена у трудноћи и лактацији -

- Примена НСАИЛ у трудноћи, а посебно у трећем триместру, је контраиндикувана
  - повећава ризик од крвављења, продужења трајања порођаја и превременог затварања ductus arteriosus-а и последичне иреверзибилне плућне хипертензије
- Примена НСАИЛ у лактацији је контраиндикувана
  - 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.

Project number: 585927-EPP-1-2017-1-RS-EPPKA2-CBHE-JP (2017 – 3109 / 001 – 001)

*"This project has been funded with support from the European Commission. This publication reflects the views only of the author, and the Commission cannot be held responsible for any use which may be made of the information contained therein"*

# НСАИЛ и парацетамол у терапији бола

## - најчешће грешке -

- Неодговарајуће дозирање
  - предозирање
- Примена код контраиндикација
  - деца, труднице...
- Примена на празан стомак
  - непожељно дејство на слузницу желуца
- Интеракције са другим лековима и храном
  - повећана нежељена дејства, смањена ефикасност
- Превише честа примена код акутних болова
  - оштећење ГИТ, главобоља изазвана аналгетицима...