

Farmakološka svojstva najčešće korištenih lijekova u (samo)liječenju boli

Majić, Maja

Master's thesis / Diplomski rad

2018

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Pharmacy and Biochemistry / Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:163:011649>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-11-28**



Repository / Repozitorij:

[Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb](#)



Maja Majić

**Farmakološka svojstva najčešće korištenih
lijekova u (samo)liječenju boli**

DIPLOMSKI RAD

Predan Sveučilištu u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu

Zagreb, 2018.

Ovaj diplomski rad je prijavljen na kolegiju Farmakologija Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta i izrađen na Zavodu za farmakologiju pod stručnim vodstvom izv. prof. dr.sc. Lidije Bach-Rojecky.

Zahvaljujem se mentorici izv.prof.dr.sc. Lidiji Bach-Rojecky na stručnim savjetima, velikoj pomoći, strpljenju i iznimnoj susretljivosti tijekom izrade ovog diplomskog rada.

Najveće hvala mojim roditeljima i sestri Ivi na svojoj ljubavi, molitvama, razumijevanju i bezuvjetnoj podršci. Hvala mojim prijateljicama Katarini, Marini, Ani i Tajani, te mojim kolegama i prijateljima Ivanu, Andrei, Josipi i Anamariji na zajedničkom učenju i svim zajedničkim trenucima, potpori, ljubavi i sreći tijekom godina studiranja.

Posebno hvala mom Ivanu na bezuvjetnoj ljubavi, razumijevanju i strpljenju.

1. UVOD	1
1.1. Upala	2
1.2. Bol.....	2
1.3. Vrućica	4
1.4. Prostanoidi	4
1.4.1. Uloga prostanoida u upali	6
1.5. Ciklooksigenaze	6
2. OBRAZLOŽENJE TEME	8
3. MATERIJALI I METODE	9
4. REZULTATI I RASPRAVA	10
4.1. Svojstva protuupalnih nesteroidnih lijekova	10
4.2. Mehanizam djelovanja	11
4.2.1. Inhibicija ciklooksigenaze.....	12
4.3. Farmakokinetika nesteroidnih protuupalnih lijekova.....	13
4.4. Terapijska primjena nesteroidnih protuupalnih lijekova.....	15
4.5. Nuspojave nesteroidnih protuupalnih lijekova.....	17
4.5.1. Gastrointestinalne nuspojave	18
4.5.2. Kardiovaskularne nuspojave	20
4.5.3. Bubrežne nuspojave	22
4.6. Interakcije.....	23
4.7. Primjena nesteroidnih protuupalnih lijekova u trudnoći	24
4.8. Farmakološke posebnosti odabranih nesteroidnih protuupalnih lijekova	25
4.8.1. Acetilsalicilna kiselina	25
4.8.2. Ibuprofen	30
4.8.3. Naproksen.....	34
4.9. Farmakološke posebnosti paracetamola.....	35
4.10. Uloga ljekarnika u izdavanju NSAIL-a i provođenju samoliječenja.....	40
5. ZAKLJUČAK	42
6. LITERATURA	43
7. SAŽETAK	46
8. TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA	

1. UVOD

Nesteroidni antiinflamatorni lijekovi (NSAIL) skupina su lijekova s analgetskim, protuupalnim i antipiretskim djelovanjem te se zbog toga koriste za suzbijanje boli, snižavanje povišene tjelesne temperature te za liječenje reumatskih bolesti zbog čega se često nazivaju i antireumaticima. Terapijski učinci NSAIL-a posljedica su različitih mehanizama djelovanja na periferiji i u središnjem živčanom sustavu (SŽS). Pojam „nesteroidni“ se rabi kako bi se razlikovali od steroida (glukokortikoida) koji su snažni protuupalni lijekovi, ali im je mehanizam djelovanja različit.

NSAIL-i su velika skupina lijekova koji se međusobno razlikuju prema kemijskoj strukturi, a njihov osnovni farmakološki učinak temelji se na inhibiciji katalitičke aktivnosti enzima ciklooksigenaze (COX) koji je ključni enzim u biosintetskom putu prostaglandina. S obzirom na selektivnost prema pojedinom izoenzimu (COX-1 i COX-2), lijekovi se u farmakološkom smislu najčešće dijele na COX-1, odnosno COX-2 selektivnije. Ta selektivnost manje utječe na učinkovitost lijekova, a više na njihov sigurnosni profil, što će u nastavku rada biti detaljnije opisano. (Brunton i sur, 2017)

1.1. Upala

Upala je odgovor imunskog sustava na ozljedu tkiva. Upalni odgovor karakteriziraju lokalna vazodilatacija i povećana kapilarna permeabilnost, infiltracija leukocita i fagocita, te moguća degeneracija tkiva i fagocitoza. Mnoge molekule sudjeluju u upalnom procesu. Histamin, bradikinin, serotonin, prostanoide, leukotrieni, faktor aktivacije trombocita (engl., *platelet activating factor*, PAF) i citokini važni su medijatori upale. Sinteza prostanoide je znatno povećana u upali. Prostaglandin E2 (PGE2) i prostaciklin (prostaglandin I2, PGI2) su glavni predstavnici prostanoide koji djeluju kao medijatori upale. Aktivacijom svojih receptora EP2 i IP oni pojačavaju protok krvi, vaskularnu permeabilnost i infiltraciju leukocita. Aktivacija endotelih stanica igra glavnu ulogu u privlačenju cirkulacijskih stanica do mjesta upale. Ona rezultira rolanjem i adhezijom leukocita nakon što leukociti prepoznaju eksprimirane sekretine, integrine i adhezijske molekule na stanicama endotela. PGE2 i tromboksan A2 (TxA2) dodatno potiču kemoatrakciju i adheziju leukocita, a sam upalni proces uključuje i interakciju s drugim komponentama imunskog sustava i medijatorima.

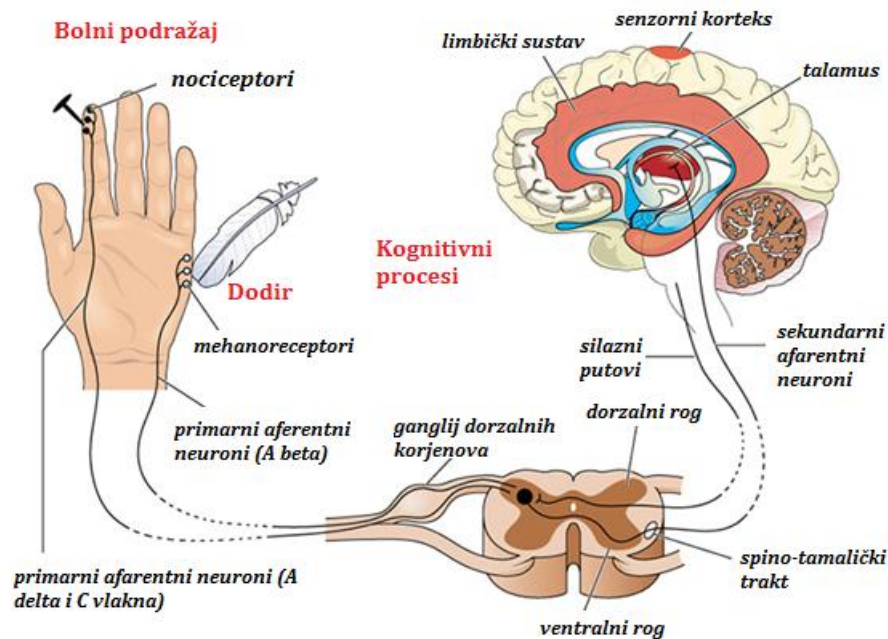
Citokini imaju važnu ulogu u usmjeravanju upalnog procesa, pogotovo interleukin 1 (IL-1), faktor nekroze tumora (engl., *tumor necrosis factor*, TNF). Ostali citokini i faktori rasta (IL-2, IL-6, IL-8, faktor stimulacije kolonije granulocita i makrofaga-GM-CSF) doprinose manifestaciji samog upalnog odgovora. (Brunton i sur, 2017)

1.2. Bol

Bol je „neugodno senzorno i emocionalno iskustvo povezano sa stvarnom ili mogućom ozljedom tkiva“ (IASP – *International Association for Study of Pain*), koja uključuje prijenos različitih nociceptivnih (bolnih) informacija, kao i njihovu emocionalnu i kognitivnu obradu u mozgu. (Bach-Rojecky, 2017)

Osjet boli, nocicepcija, nastaje podraživanjem nociceptora. Nociceptori su slobodni živčani završeci A-delta, tankih mijeliniziranih vlakana i C nemijeliniziranih debelih vlakana specijaliziranih za provođenje osjeta boli. Većinom su polimodalni, to jest, odgovaraju na mehaničke, kemijske i termičke podražaje. (Majerić Kogler i sur, 2013)

Nociceptori, specijalizirani periferni osjetni neuroni, odgovaraju na jake štetne podražaje. Ti podražaji putuju u leđnu moždinu kao niz električnih signala duž C- i A-delta vlakana. U konačnici završavaju u dorzalnome rogu leđne moždine na sekundarnim osjetnim neuronima i interneuronima. Informacije o ozljedi stižu u mozak uzlaznim putovima koji završavaju u kori velikog mozga. (Slika 1.) (Puljak i Sapunar, 2014)



Slika 1. Nocicepcija – širenje bolnog podražaja s periferije do središnjeg živčanog sustava(prilagođeno prema: www.ausmed.com)

Upalni medijatori otpušteni iz oštećenih stanica prilikom ozljede tkiva pojačavaju osjetljivost nociceptora i posljedično percepciju boli. Ti medijatori su bradikinin, vodikovi ioni (H⁺), serotonin (5-HT), ATP, neurotrofini, leukotrieni i prostaglandini. PGE₂ i PGI₂ smanjuju prag podražljivosti nociceptora i na taj način posreduju perifernu senzitivaciju. Upravo je inhibicija COX-a i sinteze prostanoida na mjestu ozljede temeljni učinak NSAIL-a. Međutim, budući da su prostanoidi PGE₂, PGD₂, PGI₂ i PGF_{2α} važni medijatori i središnje senzitivacije na razini leđne moždine, inhibicija COX-a u SŽS-u također doprinosi djelovanju NSAIL-a na upalnu bol. (Brunton i sur, 2017)

Središnja senzitivizacija porast je podražljivosti neurona dorzalnog roga leđne moždine te je jedna od važnijih značajki kronične boli, a često je praćena fiziološkim i strukturnim promjenama SŽS-a. Klinički dovodi do nastanka hiperalgezije - pojačane osjetljivosti na bolne podražaje, te alodinije - osjetljivosti na podražaje koji u fiziološkim uvjetima ne uzrokuju bol. (Puljak i Sapunar, 2014)

1.3. Vrućica

Centar u hipotalamusu regulira tjelesnu temperaturu. Vrućica je povišenje tjelesne temperature iznad normalnog raspona zbog povišenja termoregulatorne točke hipotalamičkog „termostata“, uz zadržavanje uobičajenih mehanizama termoregulacije. Ona je posljedica infekcije ili oštećenja tkiva, upale, odbacivanja transplantata ili raka. (Huzjak, 2001)

Navedena stanja praćena su stvaranjem citokina IL-1, IL-6, TNF- α i interferona, koji imaju funkciju endogenih pirogena budući da potiču nastajanje PGE2 u hipotalamusu koji preko svojih EP3 i EP1 receptora na termosenzitivnim neuronima dovodi do povećanja tjelesne temperature uz smanjeni gubitak topline. NSAID-i sprječavaju ovakav odgovor tako što inhibiraju COX-2 i samim time nastanak PGE2. (Brunton i sur, 2017)

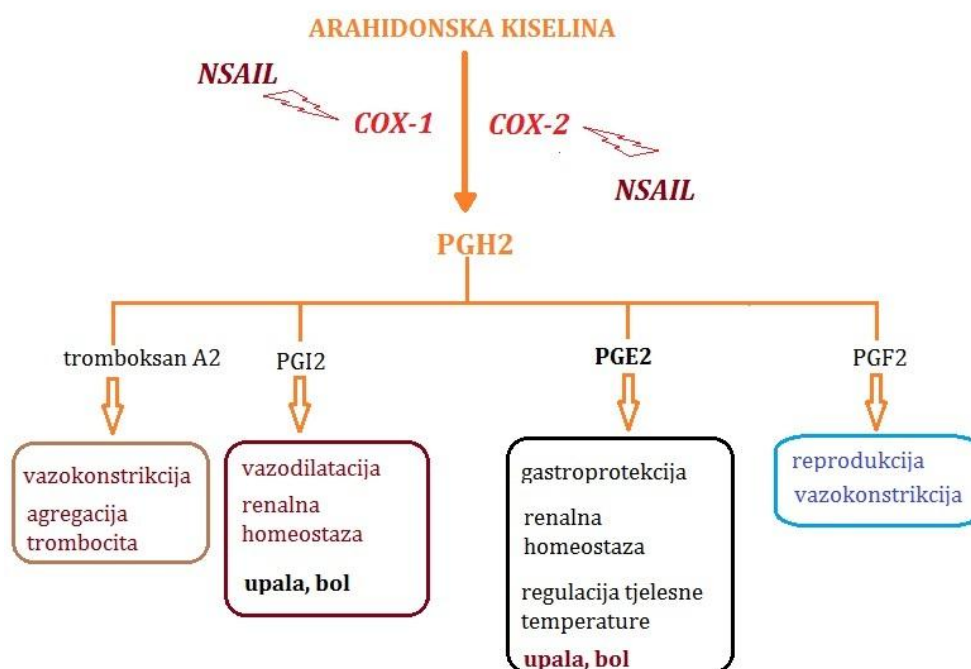
1.4. Prostanoidi

Prostanoidi su podskupina eikosanoida (produkata koji nastaju metabolizmom arahidonske kiseline), a u njih spadaju prostaglandini, prostaciklin I2 (PGI2) i tromboksani, odnosno produkti katalitičkog djelovanja COX.

Prostanoidi se sintetiziraju iz arahidonske kiseline, masne kiseline prisutne u staničnoj membrani kao fosfolipidni ester. Djelovanjem enzima fosfolipaze A2 (PLA2), arahidonska kiselina se oslobađa i ulazi u dva metabolička puta, jedan preko lipooksigenaze, a drugi preko ciklooksigenaze. COX izoenzimi pretvaraju arahidonsku kiselinu prvo u nestabilne endoperokside PGG2, a zatim u PGH2, koji potom prolazi kroz niz reakcija, da bi kao krajnji produkti u različitim stanicama nastali bioaktivni prostanoidi: PGD2, PGE2, PGF2 α , PGI2 (prostaciklin) i TxA2. (Brune, Patrignani, 2015)

PGI₂ (prostaciklin) nastaje u endotelnim stanicama krvnih žila, veže se na IP receptore te uzrokuje vazodilataciju i inhibiciju agregacije trombocita. TxA₂ nastaje u trombocitima, veže se za TP receptore, i suprotno prostaciklinu uzrokuje agregaciju trombocita i vazokonstrikciju. PGE₂ je medijator boli i upale, a ima i brojne fiziološke funkcije. Vežanjem za EP1 receptore izaziva kontrakciju glatkih mišića bronha i GIT-a, vežanjem za EP2 receptore izaziva relaksaciju glatkih mišića bronha, krvnih žila i GIT-a, a vežanjem za EP3 izaziva inhibiciju sekrecije želučane kiseline, povećanje sekrecije gastrične mukoze, kontrakciju uterusa i glatkih mišića GIT-a, inhibiciju lipolize i otpuštanje neurotransmitora u autonomnom živčanom sustavu (AŽS). PGF₂ α djeluje preko FP receptora (glatki mišići maternice, žuto tijelo-*corpus luteum*) i uzrokuje kontrakcije maternice i luteolizu. PGD₂ uglavnom nastaje u mastocitima, preko DP receptora sudjeluje u alergijskim reakcijama, nastanku alopecije te regulira rast dlaka. (Slika 2.) (Rang i sur, 2016)

Arahidonska kiselina je također supstrat lipooksigenaza i epooksigenaza (enzimi citokroma P450), pri čemu nastaju leukotrieni, lipoksini i eikosatrienoična kiselina. (Palmer i sur, 2012)



Slika 2. Metabolizam arahidonske kiseline preko enzima ciklooksigenaze i nastanak prostanoida. (prilagođeno prema Brune i Patrignani, 2015)

1.4.1. Uloga prostanoida u upali

U području upale lokalno tkivo i krvne žile izlučuju PGE2 i PGI2, dok mastociti izlučuju PGD2. Oni su vazodilatatori i djeluju sinergistički s drugim vazodilatatorima kao što su histamin i bradikinin. Takvo kombinirano dilatatorno djelovanje na prekapilarne arteriole dovodi do crvenila i povećanog protoka krvi u mjestu upale. Prostanoidi ne povećavaju izravno permeabilnost postkapilarnih venula već potenciraju učinak histamina i bradikinina. Također, ne uzrokuju sami bol, već povećavaju osjetljivost aferentnih C vlakana na bradikinin i ostale stimulatore. Kao što je već rečeno, prostaglandini serije E također su i pirogeni. Tijekom infekcije nađene su visoke koncentracije u cerebrospinalnoj tekućini, a PGE2 uzrokuje povišenje tjelesne temperature. (Rang i sur, 2016)

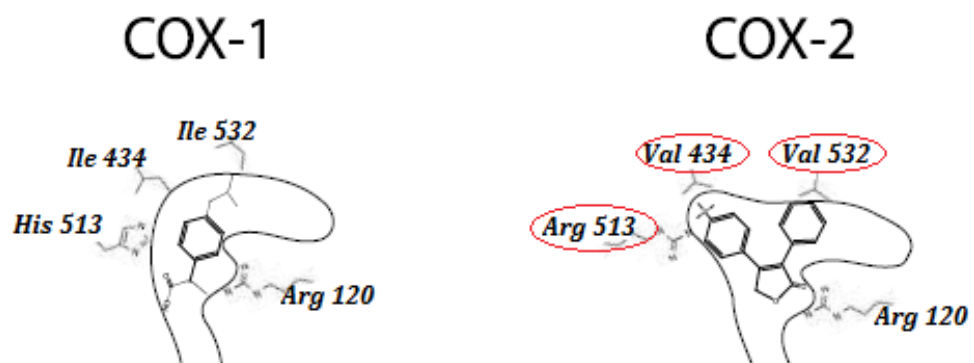
1.5. Ciklooksigenaze

COX postoji u dva izoformna oblika: COX-1 i COX-2, koji se razlikuju u strukturi, funkciji i ekspresiji. Oni su membranski enzimi s hemom te se nalaze na površini endoplazmatskog retikula i membranskoj ovojnici (pretežno COX-2).

COX-1 je konstitutivno eksprimiran u većini tkiva, uključujući i trombocite. Ima ulogu u održavanju osnovnih funkcija organizma. Odgovoran je za sintezu prostaglandina koji imaju citoprotektivnu ulogu u želucu, agregaciju trombocita te inicijaciju porođaja. (Rang i sur, 2016)

COX-2 je inducibilna izoforma, eksprimiran u upali. Induciraju ga upalni citokini, IL-1 i TNF- α . COX-2 je odgovoran za sintezu upalnih prostanoida. Međutim, COX-2 je konstitutivno eksprimiran u bubrezima (sinteza prostaciklina odgovornih za renalnu homeostazu) i u SŽS-u gdje mu uloga još nije potpuno jasna. (Rang i sur, 2016)

Oba izoenzima imaju dugi uski hidrofobni kanal, koji se koljenasto proširuje od mjesta vezanja za membranu do katalitičke srži. Vezno mjesto za arahidonsku kiselinu nalazi se u gornjoj polovini kanala, od Arg120 do Tyr385. Osnovna razlika između COX-1 i COX-2 odnosi se na položaj 532. Na tom položaju COX-1 ima izoleucin, a COX-2 valin koji, ostavljajući pukotinu, omogućuje pristup postraničnom proširenju. To hidrofilno proširenje vezno je mjesto za selektivne COX-2 antagoniste. (Slika 3.) (Ćoso i sur, 2009)



Slika 3. Razlika u građi hidrofobnog kanala COX – 1 i COX – 2 (prilagođeno prema; www.arjour.com)

2. OBRAZLOŽENJE TEME

Nesteroidni protuupalni lijekovi široka su skupina lijekova i jedni od najkorištenijih lijekova uopće. Indicirani su za široki spektar stanja - bol i upala kod reumatoidnih bolesti, bolesti i poremećaji vezani uz mišićno-koštani sustav, bol različite etiologije, povišena tjelesna temperatura.

S obzirom da se najčešće korišteni lijekovi iz ove skupine uglavnom izdaju bez recepta i mogu nabaviti i izvan ljekarni, ljudi ih olako primjenjuju i u stanjima kada njihova primjena nije nužna, ne vodeći računa o dozama i dužini primjene, a često bez prevelikog razmišljanja o mogućim neželjenim posljedicama. Zbog velike dostupnosti, percepcije da se radi o učinkovitim i sigurnim lijekovima, obavezan su dio svake „kućne ljekarne“.

Glavni cilj ovog diplomskog rada je proširiti znanje o nesteroidnim protuupalnim lijekovima, njihovom mehanizmu djelovanja, interakcijama, nuspojavama te terapijskoj primjeni. Poblize će se opisati njihova primjena kod djece, trudnica i starijih, a posebna pozornost posvetit će se lijekovima koji su dostupni u bezreceptnom režimu izdavanja, kao što su acetilsalicilna kiselina, ibuprofen, naproksen te paracetamol.

3. MATERIJALI I METODE

U ovom teorijskom diplomskom radu korištena je stručna i znanstvena literatura na temu nesteroidnih protuupalnih lijekova. Korištene su stručne i znanstvene knjige iz područja medicine, fiziologije, patofiziologije, farmakologije, biokemije. Do podataka se također došlo pregledavanjem mrežnih stranica različitih asocijacija i udruženja za istraživanje i liječenje boli, mrežnih stranica nacionalne, europske te američke agencije za lijekove, te pretraživanjem bibliografskih baza poput Pubmed, Scopus kako bi se došlo do relevantnih znanstvenih i stručnih članaka. Pretraživanje bibliografskih baza rađeno je prema ključnim riječima: *nonsteroidal antiinflammatory drugs, NSAID, cyclooxygenase, COX, pain, prostanoids, inflammation, side-effects, interactions, acetylsalicylic acid, acetaminophen, naproxen, ibuprofen, mechanism of action, pharmacokinetics.*

4. REZULTATI I RASPRAVA

4.1. Svojstva protuupalnih nesteroidnih lijekova

Na osnovu selektivnosti blokiranja pojedinih ciklooksigenaza razlikujemo neselektivne NSAID-e i COX-2 selektivne NSAID-e (koksibi) (Tablica 1). Djelovanjem neselektivnih NSAID-a dolazi do inhibicije obje izoforme ciklooksigenaze. Određeni lijekovi su više COX-1 selektivni, dok su drugi više COX-2 selektivni, te su slični selektivnim NSAID-ima (diklofenak, meloksikam). (Jukić i sur, 2010)

Većina NSAID-a su kompetitivni, nekompetitivni i/ili reverzibilni inhibitori COX enzima. Acetilsalicilna kiselina je nekompetitivni, ireverzibilni inhibitor, dok je paracetamol nekompetitivni reverzibilni inhibitor COX-a. (Brunton i sur, 2017)

Kemijska raznolikost odgovorna je za široki raspon farmakokinetičkih značajki NSAID-a. Usprkos velikim razlikama u farmakokinetici, neka svojstva su im zajednička svima. Većinom su organske kiseline s niskom pKa vrijednošću, zbog čega se nakupljaju u mjestima upale u kojima je pH niži. (Crofford, 2013)

Analgetski i antipiretski učinci NSAID-a posljedica su prvenstveno inhibicije COX-2, dok su nuspojave (pogotovo one vezane uz GIT) posljedica COX-1 inhibicije. Selektivni COX-2 inhibitori pokazuju manje GI nuspojave, ali imaju veći rizik od kardiovaskularnih nuspojave. (Rang i sur, 2016)

Tablica 1. Usporedba različitih COX inhibitora.

Lijek	Skupina	Indikacija	COX inhibicija
Acemetacin (ester indometacina)	Indolni ester	RD, OA, MS, PO	-
Acetilsalicilna kiselina	Salicilat	Uglavnom KV primjena	Slaba COX-1 selektivnost
Celekoksib	Koksib	RA, OA, AS	Umjerena COX-2 selektivnost
Deksibuprofen (izomer ibuprofena)	Propionat	PO, D, H&M	-
Deksketoprofen (izomer ketoprofena)	Propionat	PO, D, H&M	-
Diklofenak	Fenilacetat	RA, OA, G, MS, PO, H&M	Slaba COX-2 selektivnost
Etodolak	Piranokarboksilat	RA, OA	Umjerena COX-2 selektivnost
Etorikosib	Koksib	RA, OA, G, AS	Jaka COX-2 selektivnost
Fenoprofen	Propionat	RA, OA, MS, PO	Neselektivan
Flurbiprofen	Propinoat	RA, OA, MS, PO, D, H&M	Jaka COX-1 selektivnost
Ibuprofen	Propionat	RA, OA, MS, PO, D, H&M	Slaba COX-1 selektivnost
Indometacin	Indol	RA, OA, G, MS, PO, D	Slaba COX-1 selektivnost
Ketoprofen	Propionat	RA, OA, G, MS, PO, D	Slaba COX-1 selektivnost
Ketorolak	Pirolizin	PO	Jaka COX-1 selektivnost
Meloksikam	Oksikam	RA, OA, AS	Umjerena COX-2 selektivnost
Naproksen	Propionat	RA, OA, G, MS, PO, D	Slaba COX-1 selektivnost
Parekoksib (prolijek valdekokisba)	Koksib	PO	-
Piroksikam	Oksikam	RA, OA, AS	Slaba COX-2 selektivnost

Legenda: AS – ankilozni spondilitis, CV – kardiovaskularno, D – dismenoreja, G – akutni giht, H&M – glavobolja i migrena, MS – mišićnokoštane ozljede i bol, OA – osteoartritis, PO – postoperativna bol, RA – reumatoidni artritis

4.2. Mehanizam djelovanja

4.2.1. Inhibicija ciklooksigenaze

Osnovni princip terapijskog djelovanja NSAIL-a je inhibicija stvaranja prostaglandina. Kao što je ranije navedeno, sintezu prostaglandina kataliziraju ciklooksigenaze, čiju aktivnost inhibiraju NSAIL-i. Ciklooksigenaze kataliziraju i nastanak drugih važnih prostanoida, koji imaju funkciju u normalnom funkcioniranju organizma. Inhibicija njihove sinteze jedno je od objašnjenja za najčešće nuspojave NSAIL-a.

Inhibicijom COX-1 dolazi do gastrointestinalnih (GI) nuspojava i krvarenja, jer je COX-1 glavna citoprotektivna izoforma u gastričnim epitelnim stanicama i katalizira stvaranje tromboksana A₂ (TxA₂) u trombocitima koji pojačava aktivaciju trombocita i uzrokuje konstrikciju žila na mjestu ozljede. S druge strane, produkti djelovanja COX-2 imaju važnu ulogu u kontroli tlaka i endogeni su inhibitori hemostaze. Inhibicija COX-2 može uzrokovati ili pogoršati hipertenziju i povećati mogućnost trombotskih događaja.

Većina NSAIL-a inhibira katalitičku podjedinicu COX-1 i COX-2. Međutim, naproksen i flurbiprofen inhibiraju COX-2 tako da se vežu za alosteričku podjedinicu. (Brunton i sur, 2017)

Ireverzibilna inhibicija ciklooksigenaze

Acetilsalicilna kiselina kovalentno acetilira katalitičku podjedinicu COX-1 i COX-2 i na taj način ireverzibilno inhibira aktivnost COX-a. To je važna razlika acetilsalicilne kiseline u odnosu na ostale NSAIL-e jer je trajanje farmakološkog učinka acetilsalicilne kiseline povezano s različitom brzinom obnavljanja normalnih razina COX-a u stanicama. (Brunton i sur, 2017). Detaljnije o mehanizmu djelovanja acetilsalicilne kiseline u odjeljku 4.8.1.

Selektivna inhibicija ciklooksigenaze 2

Selektivni inhibitori COX-2 imaju jednak terapijski učinak kao i tradicionalni NSAIL-i uz manje GI nuspojave. Koksibi su selektivniji COX-2 inhibitori. Inicijalno je šest koksiba bilo odobreno za kliničku upotrebu: celekoksib, rofekoksib, valdekoksisb i prolijekovi parekoksib, etorikoksib i lumarikoksib. Većina koksiba povučena je s tržišta zbog kardiovaskularnih

nuspojava. Celekoksib, etorikoksib i parekoksib su trenutno registrirani u europskim zemljama, uključujući i RH. Neki stariji NSAIL-i kao što su diklofenak, etodolak, meloksikam i nimesulid također s većom selektivnosti inhibiraju COX-2. (Brunton i sur, 2017)

4.3. Farmakokinetika nesteroidnih protuupalnih lijekova

Apsorpcija većine ovih lijekova je nakon oralne primjene dobra i hrana ne utječe bitno na njihovu bioraspoloživost. Vršna koncentracija u plazmi postiže se nakon 2-3 sata. Antacidi mogu odgoditi apsorpciju. Neki NSAIL-i (diklofenak, nabumeton) podliježu učinku prvog prolaska kroz jetru i presistenskoj eliminaciji. (Brunton i sur, 2017)

Većina NSAIL-a snažno se veže za proteine plazme (95-99%), najčešće albumin. Kod uvjeta u kojima je smanjena koncentracija proteina plazme, dolazi do povećane slobodne frakcije lijeka zbog čega je povećan rizik od štetnih učinaka. Zbog snažnog vezanja za proteine plazme, NSAIL-i mogu spriječiti vezanje drugih lijekova za ista vezna mjesta. Široko se raspodjeljuju u organizmu te ulaze u zglobove i sinovijalnu tekućinu. Lijekovi s kratkim poluvijekom eliminacije zadržavaju se u zglobovima dulje nego što bi se to moglo predvidjeti na temelju njihova poluvijeka eliminacije. (Brunton i sur, 2017)

Mnogi NSAIL-i postoje u formulacijama za topičku primjenu te se primjenjuju u obliku masti, krema i gelova. Međutim, izravan transport topički primijenjenog NSAIL-a u upaljeno tkivo i zglob je minimalan, a koncentracije određenih lijekova (diklofenak) u sinovijalnoj tekućini su posljedica dermalne apsorpcije. (Brunton i sur, 2017)

Većina NSAIL-a opsežno se metabolizira, neki reakcijama faze I na koju se nadovezuje faza II, a drugi samo izravnom glukuronidacijom (faza II). Metabolizam NSAIL-a velikim se dijelom zbiva posredovanjem enzima CYP3A4 ili CYP2C koji pripadaju enzimskom sustavu citokroma P450 u jetri. Izlučivanje bubregom najvažniji je mehanizam konačne eliminacije (misli se na eliminaciju metabolita), no gotovo svi podliježu nekom stupnju izlučivanja putem žuči i reapsorpcije u crijevu. (Katzung i sur, 2011) Poluvrijeme eliminacije varira, ovisno o kojem se lijeku radi. Ibuprofen, diklofenak i paracetamol imaju poluvijek eliminacije($t_{1/2}$) 1–4

h, dok piroksikam ima $t_{1/2}$ do 50 h. Naproksen ima dugo, ali varijabilno $t_{1/2}$ od 9 do 25 h. (Brunton i sur, 2017)

Eliminacija uglavnom uključuje oksidaciju ili hidroksilaciju. Paracetamol se kod terapijskih doza malim dijelom oksidira u reaktivan metabolit NAPQI (N-acetil-p-benzokinonimin). Kod visokih doza dolazi do saturacije glavnih metaboličkih putova, te mogu nastati više koncentracije NAPQI-a koji ima hepatotoksično djelovanje. Neki se NSAIL-i metaboliziraju glukuronidacijom ili drugom konjugacijom. Kod renalne insuficijencije i kompetitivne renalne ekskrecije glukuronidi derivata propionske kiseline se mogu hidrolizirati natrag u aktivni oblik lijeka. NSAIL-e treba s oprezom primjenjivati kod bubrežnih i jetrenih bolesnika. (Brunton i sur, 2017) Farmakokinetičke razlike nesteroidnih protuupalnih lijekova prikazane su u Tablici 2.

Tablica 2. Farmakokinetičke razlike NSAIL-a (prema Katzung i sur, 2011)

Lijek	Biodostupnost (%)	p.p. (%)	$t_{1/2}$ (h)	Metabolizam	Izlučivanje
Acetilsalicilna kiselina	100	80-90	2-3	Esterazama u salicilat	Renalno
Diklofenak	55	99	1-2	CYP2C9; glukuronid, sulfat	Renalno (65%)
Indometacin	100	90	2,5	O-demetilacija, 20% nepromijenjeno	Renalno
Flurbiprofen	96	99	3,8	CYP2C9 (hidroksi i konjugirani)	Renalno
Ibuprofen	50-70	99	2-4	CYP2C9 (konjugirani hidroksi i konjugirani met.)	Renalno
Ketoprofen	90	98	2	Glukuronidacija	Renalno
Naproksen	95	99	14	CYP2C9, 1A2 (6-demetil i dru.)	Renalno
Meloksikam	89	99	15-20	CYP2C9 (hidroksilacija)	Žuč
Piroksikam	90	99	45-50	CYP2C9 (konjugirani hidroksi)	Žuč, renalno
Celekoksib	100	97	6-12	CYP2C9	Renalno

4.4. Terapijska primjena nesteroidnih protuupalnih lijekova

Upala

NSAIL-i smanjuju bol i upalu kod različitih bolesti mišićno-koštanog sustava, kao što su reumatoidni artiritis i osteoartritis. Neki NSAIL-i odobreni su za liječenje ankiloznog spondilitisa i gihta. (Brunton i sur, 2017)

Bol

NSAIL-i pokazuju analgetski učinak koji je ovisan o dozi. Međutim, iznad određene doze učinak se više ne pojačava, već samo raste učestalost i težina nuspojava. U nižim su dozama učinkoviti za liječenje blage do umjerene boli, dok u višim dozama imaju izražen protuupalni učinak. NSAIL je dio režima multimodalne analgezije i može se, uz druge vrste analgetika, koristiti i kod teške boli. Učinkoviti su u liječenju akutne boli u leđima, renalnih kolika i primarne dismenoreje. NSAIL-i sami za sebe nisu dovoljno učinkoviti za liječenje teške poslijeoperacijske boli. Korišteni uz opioide postižu jaču analgeziju, smanjuju potrošnju opioida, te posljedično dovode do manje incidencije poslijeoperacijske mučnine i povraćanja te sedacije. (Majerić Kogler i sur, 2013) Na primjer, česta je kombinacija paracetamola s hidrokodonom i tramadolom.

NSAIL-i se ne primjenjuju kod visceralne boli. Izuzetak je menstrualna bol. Ublažavanje menstrualne boli pomoću NSAIL-a je uspješna, jer su grčevi i ostali simptomi primarne dismenoreje uzrokovani otpuštanjem prostaglandina tijekom menstruacije iz endometrija. (Brunton i sur, 2017)

Vrućica

NSAIL-i snižavaju povišenu tjelesnu temperaturu u većini situacija, osim kod cirkadijalnih varijacija ili kod povišenja tjelesne temperature zbog vježbanja ili povišene temperature okoline. (Brunton i sur, 2017)

Fetalni krvotok

Prostaglandini služe za održavanje prohodnosti *ductus arteriosusa*. (Brunton i sur, 2017) Inhibitori prostaglandina koriste se za zatvaranje *ductus arteriosusa* u nedonoščadi. Kao lijek najčešće se koristi indometacin. Njegovo djelovanje je to uspješnije što je niža gestacijska dob i ukoliko je primijenjen što ranije (do 15-tog dana života). Posebnu pažnju valja obratiti na stanje bubrežne funkcije i diurezu pri primjeni indometacina te je uz njega potrebno dati i diuretik. U posljednje vrijeme sve češće se upotrebljava parenteralni pripravak ibuprofena kod kojeg su zamijećene rjeđe bubrežne nuspojave. (Ahel i sur, 2004)

Obrnuto, primjenom prostaglandina E1 sprječavamo zatvaranje *ductus arteriosusa* i tako omogućavamo miješanje oksigenirane i neoksigenirane krvi. (Ahel i sur, 2004)

Kardioprotekcija

Acetilsalicilna kiselina smanjuje kardiovaskularni rizik za 20-25% kod pacijenata koji su već doživjeli infarkt miokarda. Kod niskih doza acetilsalicilne kiseline (<100 mg/dan) manje su i GI nuspojave. Iako su kod niskih doza ASK moguća ozbiljna GI i intrakranijalna krvarenja, kod sekundarne prevencije kardiovaskularnih bolesti korist je veća od rizika.

Ostali NSAIL-i imaju kratko $t_{1/2}$ i reverzibilno inhibiraju COX te stoga nemaju kardioprotektivno djelovanje. Također, ako se niska doza acetilsalicilne kiseline kombinira s ostalim NSAIL-ima, gubi se kardioprotektivno djelovanje zbog interakcije u COX-1 trombocita. (Brunton i sur, 2017)

4.5. Nuspojave nesteroidnih protuupalnih lijekova

Kako bi nuspojave NSAIL-a bile minimalne, potrebno je koristiti minimalne učinkovite doze u što kraćem vremenskom periodu. (Brunton i sur, 2017) Neselektivni NSAIL-i najčešće uzrokuju gastrointestinalne i bubrežne nuspojave, dok selektivni kardiovaskularne. Neke od najčešćih nuspojava prikazane su prikazane u Tablici 3.

Tablica 3. Najčešće nuspojave NSAIL-a

Organski sustav/stanice	Manifestacije
Gastro-intestinalni	Abdominalna bol, mučnina, dijareja, anoreksija, erozije/ulceracije, anemija, GI hemoragija, perforacija
Trombociti	Inhibicija aktivacije trombocita, povećan rizik krvarenja
Bubreg	Retencija soli i vode, edem, pogoršanje renalne funkcije u bolesnika s renalnim/srčanim/jetrenim bolestima, smanjena učinkovitost AH terapije, smanjeno izlučivanje urata, hiperkalijemija
Kardiovaskularni	Zatvaranje <i>ductus arteriosusa</i> , srčani infarkt, moždani udar, tromboza
Živčani	Glavobolja, vrtoglavica, konfuzija
Uterus	Produženje trudnoće, odgađanje poroda
Imunosni (reakcije hipersenzitivnosti)	Vazomotorni rinitis, astma, urtikarija, hipotenzija, crvenilo lica

4.5.1. Gastrointestinalne nuspojave

Komplikacije povezane s uzimanjem NSAIL-a mogu biti različite, od dispepsije s normalnim endoskopskim nalazom, do teških komplikacija ulkusne bolesti, kao što su perforacija ulkusa, opstrukcija i krvarenje.

Perforacija, opstrukcija i krvarenje relativno su rijetke komplikacije (1-2% svih bolesnika koji uzimaju NSAIL-e), dok su mučnina, žgaravica, dispepsija, nadutost, bol u trbuhu vrlo česti, odnosno javljaju se u 40% bolesnika koji dugotrajno uzimaju NSAIL-e. Veći je rizik od razvoja gastrointestinalnih komplikacija kod bolesnika koji su već imali ulkusnu bolest, starijih osoba koji uzimaju visoke doze NSAIL-a (Tablica 4.) (Krznarić i Kunović, 2012)

Tablica 4. Stratifikacija bolesnika prema riziku od razvoja gastrointestinalnih komplikacija (Krznarić i Kunović, 2012)

Visoki rizik
1. prijašnja anamneza kompliciranog ulkusa 2. više NSAIL-a (≥ 2)
Srednji rizik
1. dob > 65 godina 2. visoke doze NSAIL-a 3. prijašnja anamneza nekompliciranog ulkusa 4. istodobno uzimanje acetilsalicilne kiseline (uključujući i niske doze), kortikosteroida ili antikoagulansa
Niski rizik
1. bez rizičnih čimbenika

Ove nuspojave mogu biti posljedica inhibicije COX-1, COX-2 te činjenice da su većina NSAIL-a organske kiseline. Ipak, najčešće su posljedica inhibicije COX-1. COX-1 je eksprimiran u gastrointestinalnom traktu i ima važnu ulogu u sintezi mukoznih prostaglandina koji imaju protektivnu ulogu (povećavaju protok krvi kroz mukozu te potiču izlučivanje mucina i bikarbonata). Zbog toga inhibicija COX-1 može rezultirati oštećenjem mukoze ili

uzrokovati krvarenje. COX-2 potiče zarastanje gastričkih lezija te je inhibicija COX-2 povezana s nastankom čireva. Ipak, NSAIL-i selektivniji za COX-2 pokazuju bolju gastrointestinalnu podnošljivost. (Brune i Patrignani, 2017)

Među pojedinim neselektivnim NSAIL-ima razlikuje se stupanj gastrointestinalne toksičnosti. Rizik od razvoja gastrointestinalnih nuspojava među lijekovima odobrenim u RH je kako slijedi: ibuprofen>diklofenak>meloksikam>nimesulid>ketoprofen>naproksen>indometacin>piroksikam. (Krznarić i Kunović, 2012)

Gastroprotekcija

Kako bi se smanjio rizik od razvoja gastrointestinalnih komplikacija, razvijaju se različite formulacije, poput tableta acetilsalicilne kiseline (ASK) sa želučanootpornom ovojnicom. Taj oblik smanjuje želučanoduodenalne ozljede, međutim ne smanjuje incidenciju gastrointestinalnog krvarenja, budući da ASK nema samo topički učinak, već i sistemskim djelovanjem može inducirati krvarenje. (Krznarić i Kunović, 2012)

Za prevenciju razvoja oštećenja gastrointestinalne sluznice kod bolesnika koji uzimaju NSAIL-e danas se primjenjuju visoke doze antagonista histaminskih H₂ receptora, inhibitora protonske pumpe (IPP) ili sintetički analog prostaglandina, misoprostol; ili se neselektivni NSAIL zamjenjuje COX-2-inhibitorom s IPP-om ili bez njega. (Krznarić i Kunović, 2012)

Misoprostol, sintetski analog prostaglandina, pokazao se učinkovitim u smanjenju rizika od razvoja peptičkih ulkusa i gastrointestinalnih komplikacija, uključujući perforacije, opstrukciju i krvarenje. Međutim, više se ne koristi jer je u učinkovitim dozama od 200µg, 4 puta dnevno, uzrokovao jake nuspojave, naročito proljev. (Pilotto i sur, 2010)

Antacidi i sukralfat mogu smanjiti dispeptičke simptome u bolesnika koji uzimaju NSAIL-e i kod kojih su endoskopski dokazane lezije želuca, međutim ne i kod bolesnika s dokazanim ulceracijama. (Krznarić i Kunović, 2012)

Istraživanja su pokazala da antagonisti H₂ receptora ne smanjuju značajno rizik od ulkusa kod pacijenata koji su na terapiji NSAIL-om. Međutim, drugim istraživanjem je pokazano da je famotidin učinkovit u prevenciji želučanog i duodenalnog ulkusa kod pacijenata koji su na terapiji niskim dozama acetilsalicilne kiseline. Famotidin u dozi od 20 mg dva puta na dan

može smanjiti razvoj ezofagitisa, želučanih i duodenalnih ulkusa za 80% u odnosu na placebo, u bolesnika koji uzimaju ASK i uz to nemaju povećan gastrointestinalni rizik. Međutim visoke doze famotidina (40 mg dva puta na dan) pokazale su se manje učinkovitima u odnosu na pantoprazol (20 mg na dan) u prevenciji gastroduodenalnih ulkusa u bolesnika koji imaju visok rizik od razvoja ulkusa povezanog s uzimanjem ASK. Ponavljani simptomatski ili krvareći ulkusi i gastrointestinalno krvarenje bili su učestaliji kod bolesnika koji su uzimali famotidin u odnosu na skupinu bolesnika koja je uzimala pantoprazol. (Krznarić i Kunović, 2012; Sostres i sur, 2010)

Inhibitori protonske pumpe značajno su učinkovitiji od H₂ antagonista u terapiji i prevenciji ulkusa. Danas su najčešće upotrebljavani lijekovi u prevenciji ulkusa induciranih NSAIL-om. Koterapija omeprazolom u odnosu na ranitidin rezultirala je značajno manjim brojem ulkusa izazvanih NSAIL-om. U drugoj studiji omeprazol je bio učinkovitiji u prevenciji duodenalnih ulkusa i jednako učinkovit kao i misoprostol u smanjenju broja želučanih ulkusa. Oba lijeka bila su učinkovitija od placeba. (Krznarić i Kunović, 2012; Sostres i sur, 2010)

Primjenom koksiba manji je rizik ulkusa i ozbiljnih gastrointestinalnih nuspojava. Kombinacija koksiba i inhibitora protonske pumpe najsigurnija je opcija kod pacijenata kod kojih postoji visok rizik razvoja GI komplikacija. (Sostres i sur, 2010)

4.5.2. Kardiovaskularne nuspojave

Pri upotrebi COX-2 selektivnijih NSAIL-a očuvana je aktivnost COX-1 što dovodi do manjeg broja gastrointestinalnih nuspojava. Međutim, usporedno se uočava povećan broj kardiovaskularnih incidenata.

Nepovoljan učinak NSAIL-a na kardiovaskularni sustav odražava se u povećanju broja tromboembolijskih događanja (infarkt miokarda, ishemični cerebrovaskularni inzult), uzrokovanju arterijske hipertenzije i otežanoj regulaciji iste, te u nastajanju perifernih edema što u konačnici vodi ka srčanoj dekompenzaciji.

Rizik tromboembolijskih događaja većim dijelom je posljedica poremećaja ravnoteže u sintezi prostaciklina i tromboksana, koji imaju suprotan učinak na endotel. Prostaciklini nastaju u stanicama endotela djelovanjem COX-2 i imaju vazodilatatorni učinak na krvne žile i antiagregacijski učinak na trombocite, dok tromboksan A2 nastaje u trombocitima (u kojima je eksprimirana isključivo COX-1), a učinak je vazokonstriksijski i proagregacijski. Selektivnijom inhibicijom enzima COX-2 dolazi do relativnog porasta produkta COX-1, tj. tromboksana A2 i do protrombotskog učinka lijekova. Pored toga, potisnute su zaštitne funkcije prostaciklina u patogenezi aterosklerotskog plaka, uslijed smanjene sinteze prostaciklina, što također doprinosi razvoju tromboembolijskog incidenta. (Jukić i sur, 2010)

Iako se acetilsalicilna kiselina povezuje s kardioprotektivnim učinkom, većina ostalih NSAIL-a pokazuje kardiovaskularne nuspojave (Tablica 5.). (Brune i Patrignani, 2015)

Tablica 5. Kardiotoksičnost nesteroidnih protuupalnih lijekova

Lijek	COX-2 selektivnost	Dugo $t_{1/2}$	Povišenje krvnog tlaka	KV učinci
Naproksen	-	++	-	-
Ibuprofen	-	-	+++	++
Diklofenak	+	-	+++	++
Celekoksib	+	++	-	+++
Etorikoksib	+++	++	+++	+++
Rofekoksib	+++	+++	+++	+++

Legenda: - nije značajno; + slaba značajnost; ++ srednja značajnost; +++ velika značajnost

Naproksen ima manji rizik kardiotoksičnosti u odnosu na ibuprofen, diklofenak i celekoksib (tablica 4). Naproksen ima dug $t_{1/2}$ te inhibira COX-1 aktivnost trombocita i na taj način, u visokim dozama, sprječava agregaciju trombocita. Međutim, za razliku od acetilsalicilne kiseline, naproksen reverzibilno inhibira COX-1 te ima varijabilno djelovanje ovisno o dozi. (Brune i Patrignani, 2015)

Dakle, kod pacijenata s povećanim KV rizikom preporučuje se naproksen, potrebno je izbjegavati visoke doze diklofenaka i ibuprofena (uz nisku dozu ASK) te izbjegavati selektivne inhibitore COX-2.

4.5.3. Bubrežne nuspojave

Bubrežne nuspojave NSAIL-a javljaju se u oko 5% bolesnika koji uzimaju te lijekove. NSAIL-i rijetko izazivaju bubrežne poremećaje u osoba s urednom bubrežnom funkcijom. Klinička očitovanja nefrotoksičnih učinaka tih lijekova mogu se svrstati u pet sindroma: 1. akutna bubrežna insuficijencija, 2. akutni intersticijski nefritis s nefrotskim sindromom, 3. poremećaji elektrolita (natrija i kalija) i tjelesnih tekućina, 4. hipertenzija i 5. analgetska nefropatija. (Galešić i sur, 2005)

U fiziološkim uvjetima sinteza prostaglandina u bubrežima je zanemariva te prostaglandini ne sudjeluju značajnije u održavanju bubrežne funkcije zdravih osoba. (Galešić i sur, 2015) U stanjima kao što su dehidracija, hipovolemija, kongestivno zatajenje srca, ciroza jetre, kronična bolest bubrega te ostala stanja koja aktiviraju renin-angiotenzin-aldosteronski sustav (RAAS), regulacija renalne funkcije uvelike ovisi o prostaglandinima. (Brunton i sur, 2017)

Edem i retencija soli su najčešće renalne nuspojave NSAIL-a. NSAIL-i inhibiraju sintezu prostaglandina u bubregu, te posljedično dovode do retencije vode i soli sa stvaranjem edema u osjetljivih bolesnika.

Hiponatrijemija jedna je od nuspojava primjene NSAIL-a, koja nastaje zbog retencije tekućine. Hiperkalijemija je rijetka, ali potencijalno ozbiljna nuspojava primjene NSAIL-a. Mehanizam nastanka je jasan: NSAIL-i smanjuju sintezu renina putem inhibicije sinteze prostaglandina. Smanjena koncentracija renina dovodi do smanjene sinteze aldosterona čime se smanjuje izlučivanje kalija u distalnom tubulu. Drugi mehanizam je smanjena glomerularna filtracija i time povećana reapsorpcija natrija i klora, što smanjuje izmjenu natrija s kalijem u tubulima bubrega. NSAIL inducirana hiperkalijemija brzo se oporavlja po prestanku uzimanja lijeka. (Galešić i sur, 2005)

S obzirom na vazodilatacijske i natriuretičke učinke prostaglandina, nije neobično da primjena NSAIL-a može doprinijeti nastanku ili pogoršanju hipertenzije. Ovaj učinak

posebice je izražen u bolesnika s hipertenzijom, a znatno je rjeđi u normotenzivnih osoba. Mehanizmi kojima NSAIL-i povećavaju krvni tlak su sljedeći: 1. smanjena sinteza prostaglandina, 2. retencija soli, 3. povećana osjetljivost krvnih žila na učinak angiotenzina II i 4. vazokonstriktorno djelovanje NSAIL-a. (Galešić i sur, 2005)

4.6. Interakcije

Interakcija NSAIL-a i niskih doza acetilsalicilne kiseline

Mnogi pacijenti kombiniraju NSAIL-e za kroničnu bol i niske doze acetilsalicilne kiseline za kardioprotekciju. Studije pokazuju da ova kombinacija ima veću mogućnost GI nuspojava u odnosu na svaki lijek zasebno. NSAIL-i će se vezati za COX-1 u trombocitima što sprječava djelovanje acetilsalicilne kiseline, tj. ireverzibilnu inhibiciju funkcije trombocita. Ovakva interakcija primijećena je kod ibuprofena, naproksena i sulindaka, dok diklofenak i paracetamol ne utječu na djelovanje acetilsalicilne kiseline. (Brunton i sur, 2017, Saxena i sur, 2013)

Ostale interakcije

NSAIL-i mogu smanjiti učinak antihipertenziva kao što su inhibitori angiotenzin konvertaze (ACE inhibitori), blokatori AT1 receptora za angiotenzin II, blokatori beta-adrenoreceptora i diuretici. Diuretici mogu povećati rizik od nefrotoksičnosti uzrokovane primjenom NSAIL-a. U nekih bolesnika sa smanjenom bubrežnom funkcijom (npr. dehidrirani bolesnici ili stariji bolesnici) istodobna primjena prethodno spomenutih lijekova i NSAIL-a može dovesti do daljnjeg pogoršanja funkcije bubrega, uključujući moguće akutno zatajenje bubrega. To je često reverzibilno stanje. Stoga se ovu kombinaciju lijekova mora primjenjivati s oprezom, posebice u starijih bolesnika. Bolesnici moraju biti upućeni da unose dovoljnu količinu tekućine te se mora razmotriti povremeno praćenje vrijednosti pokazatelja bubrežne funkcije u razdoblju nakon započinjanja kombiniranog liječenja. Kombinacijom NSAIL-a i ACE inhibitora, također, postoji rizik od hiperkalijemije koja vodi do aritmije, pogotovo kod starijih osoba koji imaju hipertenziju, diabetes mellitus ili ishemijsku bolest srca. U kombinaciji sa srčanim glikozidima NSAIL-i mogu pogoršati zatajenje srca, smanjiti glomerularnu filtraciju i povećati koncentraciju srčanih glikozida (npr. digoksina) u plazmi.

Preporučuje se praćenje serumskih razina digoksina. (Brouwers i deSmet, 1994; Brunton i sur, 2017)

Kortikosteroidi i selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina u kombinaciji s NSAIL-ima mogu povećati učestalost GI komplikacija. (Brunton i sur, 2017)

NSAIL-i utječu na farmakološko djelovanje varfarina tako što mogu dovesti do povišenja njegove serumске koncentracije, interferiranjem s njegovim putovima biotransformacije preko CYP enzima i vezanjem za proteine plazme. Ako uvođenje NSAIL-a u terapiju dovede do porasta INR-a (international normalized ratio), potrebno je iz terapije izostaviti NSAIL ili korigirati dozu varfarina. (Krznarić i Kunović, 2012)

Mnogi NSAIL-i se snažno vežu za proteine plazme te mogu spriječiti vezanje drugih lijekova za njihova vezna mjesta. Ovakve interakcije događaju se kod kombinacije salicilata ili drugih NSAIL-a i varfarina, derivata sulfonilureje ili metotreksata; doza ovih lijekova se treba prilagoditi kako bi se spriječila toksičnost zbog prevelike slobodne frakcije lijeka. Također, NSAIL-i smanjuju renalnu ekskreciju litija, te ova kombinacija može dovesti do toksičnosti litija. (Brunton i sur, 2017)

Pri kombiniranom liječenju s ciklosporinom ili takrolimusom mora se pratiti funkcija bubrega, jer je povećan rizik nefrotoksičnosti uz NSAIL-e. Bolesnici koji uzimaju istodobno NSAIL-e i kinolonske antibiotike mogu imati povećan rizik pojave konvulzija. NSAIL-i mogu smanjiti izlučivanje aminoglikozida. Ginkgo biloba može povećati rizik krvarenja povezan s uporabom NSAIL-a. NSAIL-i se ne smiju koristiti 8-12 dana nakon primjene mifepristona, jer mogu smanjiti njegov učinak. (Brouwers i deSmet, 1994; Brunton i sur, 2017)

4.7. Primjena nesteroidnih protuupalnih lijekova u trudnoći

Inhibicija sinteze prostaglandina može nepovoljno utjecati na trudnoću i/ili embrio/fetalni razvoj. Podaci iz epidemioloških ispitivanja pokazuju povišen rizik od pobačaja, kardijalnih malformacija i gastroshize nakon primjene inhibitora sinteze prostaglandina u ranoj trudnoći. Apsolutni rizik od kardiovaskularnih malformacija je s manje od 1% povećan na otprilike 1,5%. Vjeruje se da se rizik povećava s dozom i trajanjem liječenja. Kod životinja, rezultati

primjene inhibitora sinteze prostaglandina su gubitak ploda i prije i nakon njegove implantacije u stjenku maternice te povećanje embrio/fetalne smrtnosti. Osim toga, povišena incidencija raznih malformacija, uključujući kardiovaskularne, zabilježena je u životinja koje su dobivale inhibitore sinteze prostaglandina tijekom organogenetičkog razdoblja. (Antonucci i sur, 2012)

Tijekom trećeg tromjesečja trudnoće svi NSAID-i mogu u fetusa dovesti do preuranjenog zatvaranja *ductus arteriosus*-a i razvoja plućne hipertenzije, te do bubrežne disfunkcije, s posljedičnim zatajenjem bubrega s oligohidroamnionom. Na kraju trudnoće inhibitori sinteze prostaglandina mogu izložiti majku i novorođenče mogućem produženju vremena krvarenja te inhibiciji kontrakcija uterusa, što može rezultirati odgođenim ili produženim porodom. (Antonucci i sur, 2012)

4.8. Farmakološke posebnosti odabranih nesteroidnih protuupalnih lijekova

4.8.1. Acetilsalicilna kiselina

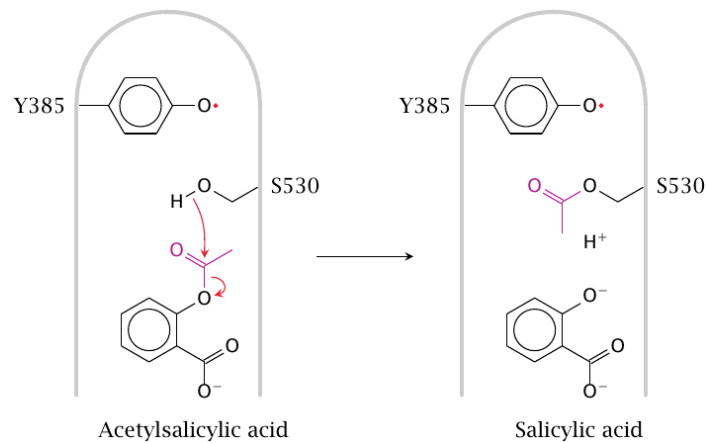
Acetilsalicilna kiselina (ASK) se široko koristi kao analgetik, antipiretik i protuupalni lijek. Iako je dostupna te su zbog toga česta trovanja (pogotovo kod djece – fatalna trovanja). Salicilna kiselina jako iritira sluznice pa se može koristiti samo eksterno, zato su sintetizirani različiti derivati salicilne kiseline (kako bi se mogla koristiti sistemski). ASK je acetatni ester salicilne kiseline. (Brunton i sur, 2017)

Mehanizam djelovanja

Kao što je već rečeno, acetilsalicilna kiselina ireverzibilni je inhibitor ciklooksigenaza.

Ona acetilira specifični serin (serin 530 u COX-1 i serin 516 u COX-2) i to 170 puta jače inhibira COX-1 od COX-2. (Awtry i Loscalzo, 2001) Acetilirani serin 530 (smješten duboko u hidrofobnom kanalu COX-1) sprječava vezanje arahidonske kiseline za aktivno mjesto i na taj način onemogućava stvaranje prostaglandina (Slika 4). (Brunton i sur, 2017) Dok COX-1 acetilacijom potpuno gubi aktivnost, acetilirani COX-2 i dalje može metabolizirati arahidonsku kiselinu. Međutim, on ne sintetizira prostaglandine (Palmer i sur, 2012)

Acetilirani COX-2 sintetizira 15(R)-HETE (15-R-hidroksieikozatetraenoična kiselina). 5-lipooksigenaza (LOX) metabolizira 15(R)-HETE i nastaje 15-epi-lipoksin A4, koji ima antiinflamatorno djelovanje. (Brunton i sur, 2017)



Slika 4. ASK je kovalentni inhibitor COX-enzima. U aktivnome mjestu COX-1 kovalentno modificira serin na položaju 530. Posljedično je onemogućen pristup arahidonske kiseline aktivnomu mjestu enzima (pojava steričke opstrukcije) koje sadržava tirozin (Bielen i Knežević, 2015)

Djelovanje ASK ispoljava se kako inhibicijom sinteze TxA2 u trombocitima, tako i smanjenom sintezom PGI2 u endotelu krvnih žila. Dakle, ASK mijenja ravnotežu između utjecaja TxA2 koji promovira agregaciju trombocita i PGI2, koji je inhibira. Vaskularne endotelne stanice imaju sposobnost sintetiziranja novog enzima, dok se to ne dešava u trombocitima. (Rang i sur, 2016) Trombociti nemaju jezgru, što znači da ne mogu sintetizirati proteine. Stoga, posljedice inhibicije ireverzibilne COX-1 traju cijeli životni vijek trombocita. (Brunton i sur, 2017). Fiziološka agregacija trombocita uspostavlja se tek 8 – 12 dana nakon prestanka kronične primjene ASK. Antiagregacijski učinak na trombocite nastupa već kod primjene 30 mg ASK na dan. (Bielen i Knežević, 2015). Mora se naglasiti da su potrebne veće doze ASK za inhibiciju ciklooksigenaze u vaskularnom endotelu nego u trombocitima, naročito kada se ovaj lijek primjenjuje oralnim putem. Razlog leži u činjenici da su trombociti izloženi lijeku već u portalnom krvotoku, dok je sistemska vaskulatura barem djelomično zaštićena presistemskim metabolizmom ASK u jetri. Esteraze u jetri pretvaraju ASK u salicilat koji je slabi reverzibilni inhibitor COX. Stoga niske doze ASK, primijenjene

intermitentno, smanjuju sintezu TxA2 bez značajnog smanjenja sinteze PGI2. (Rang i sur, 2016)

Farmakokinetika

- Apsorpcija

Oralnom primjenom apsorpcija je brza, manjim dijelom preko želudca, a uglavnom preko proksimalnog dijela tankog crijeva. Vršna koncentracija u plazmi postiže se 1–2 sata nakon primjene. Hrana odgađa apsorpciju. Gastrorezistentna ovojnica odgađa i smanjuje stupanj apsorpcije. (Brunton i sur, 2017)

- Distribucija

Acetilsalicilna kiselina se apsorbira kao takva, a esteraze u tkivu i krvi brzo je hidroliziraju (poluvijek eliminacije je 15 minuta) u octenu kiselinu i salicilat. 80-90% salicilata u plazmi vezano je za proteine plazme, uglavnom albumine. Udio vezane frakcije pada s povećanjem plazmatske koncentracije lijeka. Kod hipoalbuminemije povećana je slobodna frakcija salicilata. (Brunton i sur, 2017)

- Metabolizam i izlučivanje

Djelovanjem esteraza (smještenih u GI mukozi, eritrocitima i jetri) na acetilsalicilnu kiselinu nastaje salicilna kiselina. Tri glavna metabolička produkta su salicilurna kiselina (Gly konjugat), eter ili fenil glukuronid i ester ili acil glukuronid. Salicilna kiselina i njezini metaboliti uglavnom se izlučuju putem bubrega. Izlučivanje ovisi o dozi i pH urina. Na primjer, klirens salicilata je 4 puta veći na pH=8 nego na pH=6. Dakle, alkalizacija urina povećava brzinu izlučivanja slobodnog salicilata i njegovih konjugata topljivih u vodi. Poluvrijeme eliminacije ASK je oko 20 minuta, dok je za salicilate 2-3 h kod antiagregacijske doze, a 15-30 h kod antiinflamatorne doze. Ova eliminacija ovisna o dozi rezultat je metabolizma koji je ograničen kapacitetom jetrenih enzima pri formiranju salicilurne kiseline i fenil glukuronida. Dakle, pri višim dozama veća je razina nepromijenjenog lijeka u urinu. (Brunton i sur, 2017)

Terapijska primjena

Učinak ASK ovisan je o dozi. Tako već uz niske doze (75–150 mg) dolazi do ireverzibilne inaktivacije COX-1 koja se u trombocitima ne može obnoviti pa zbog smanjenja sinteze TxA₂ nastupa antiagregacijski učinak. Kod primjene srednjih doza (650 – 4000 mg na dan) dolazi do inhibicije COX-1 i COX-2, što dovodi do analgetskog i antipiretskog učinka. Konačno, doze više od 4000 mg imaju i antiinflamatorno djelovanje koje je posredovano i učincima neovisnim o prostaglandinima te korisno u reumatskim bolestima, ali ograničeno znatno većom incidencijom nuspojava. Prema dostupnim literaturnim podacima lijek se može primjenjivati u dozama do 5400 mg na dan uz praćenje koncentracije ASK u serumu koja mora biti u rasponu od 150 do 300 µg/mL. (Bielen i Knežević, 2015)

Acetilsalicilna kiselina se koristi kod blage do umjerene boli različite etiologije: glavobolja, zubobolja, grlobolja, bol u mišićima, zlogobovima i leđima, bol kod reumatske bolesti i artritisa, neuralgija, postoperativna i postraumatska bol, bol povezana s opeklinama, dismenoreja. Također se koristi kod vrućice i bolesti praćene vrućicom, kao što su gripa i obična prehlada. Rijetko se koristi za upalne bolesti kao što su artritis, spondiloartropatije i sistemski lupus eritematosus; za njih se uglavnom koriste NSAIL-i s boljim GI sigurnosnim profilom. (<http://www.almp.hr/lijekovi/SPC/UP-I-530-09-14-02-456.pdf>)

Rektalna primjena se preporučuje kod dojenčadi i ako je nemoguća oralna primjena. ASK smanjuje simptome i upalu kod akutne reumatoidne groznice. (Brunton i sur, 2017)

Interakcije

ASK u kombinaciji s metotreksatom povećava hematološku toksičnost metotreksata jer smanjuje njegov bubrežni klirens. Salicilati istiskuju metotreksat iz veze s plazmatskim proteinima. Kontraindicirana je primjena metotreksata u dozi većoj od 15mg tjedno i acetilsalicilne kiseline. Ako se koristi metotreksat u dozi manjoj od 15mg tjedno, potreban je oprez pri uzimanju.

Salicilati poništavaju učinak probenecida. Tu kombinaciju treba izbjegavati. Antacidi smanjuju apsorpciju i time serumsku koncentraciju salicilata.

Primjena ASK istodobno s heparinom ili oralnim antikoagulansima povećava mogućnost krvarenja. Može povećati rizik od krvarenja jer djeluje sinergistički s drugim antiagregacijskim lijekovima te s fibrinolitikima.

Visoke doze ASK povećavaju hipoglikemijski učinak antidijabetika (npr. oralni hipoglikemici iz skupine sulfonilureje, inzulin) zbog istiskivanja sulfonilureje s plazmatskih proteina. Također, zbog istog razloga povećava se toksičnost valproatne kiseline.

Alkohol oštećuje želučanu sluznicu i povećava rizik oštećenja sluznice acetilsalicilatnom kiselinom. Treba izbjegavati konzumaciju alkohola tijekom liječenja s ASK. ASK može smanjiti učinke diuretika, povećati rizik od gastrointestinalnog krvarenja tijekom istovremene terapije s kortikosteroidima i drugim NSAIL, te povećati plazmatske koncentracije digoksina.

Istodobno uzimanje ibuprofena smanjuje ASK-om uzrokovanu ireverzibilnu inhibiciju COX-1 u trombocitima. Liječenje ibuprofenom u bolesnika s povećanim kardiovaskularnim rizikom može ograničiti kardioprotektivni učinak acetilsalicilatne kiseline. (Brouwers i deSmet, 1994).

Nuspojave

Kod kronične primjene visokih doza javlja se *salicilizam* koji karakteriziraju tinitus, omaglica, smetnje sluha te mučnina i povraćanje.

Može se javiti i tzv. „astma inducirana acetilsalicilnom kiselinom“, koja je posljedica stvaranja veće količine leukotriena (jer je blokirana ciklooksigenaza pa ima više supstrata za djelovanje lipooksigenaze). Oko 20% pacijenata s astmom osjetljivo je na ovaj učinak ASK ili drugih NSAIL-a. Primjena ASK povezana je i s nastankom Reyea sindroma, premda do danas nema uvjerljivih dokaza o uzročno posljedičnoj vezi. Riječ je o oštećenju jetre i encefalopatiji koji se javljaju kod djece s virusnom infekcijom. Stoga se acetilsalicilna kiselina ne preporučuje djeci mlađoj od 16 godina. (Glasgow, 2006)

Kod visokih doza, ASK potiče respiraciju. Ako bubrezi stimuliraju izlučivanje bikarbonata, kao posljedica će se javiti kompenzirana respiracijska alkalozna. Uz još više doze doći će do depresije centra za disanje i nastanka nekompensirane respiracijske acidoze (jer je u krvi već snižena razina bikarbonata). Istodobno se može javiti i metabolička acidoza zbog

nakupljanja laktata i piruvata te zbog nakupljanja samih salicilata. U sklopu intoksikacije visokim dozama ASK javljaju se hiperpireksija i smetnje hemostaze. Pri liječenju intoksikacije potrebno je stoga korigirati acidobazni disbalans, održavati funkciju bubrega te dobro hidrirati bolesnika. Salicilati se iz krvi mogu ukloniti hemodijalizom. (Mimica Matanović, 2014)

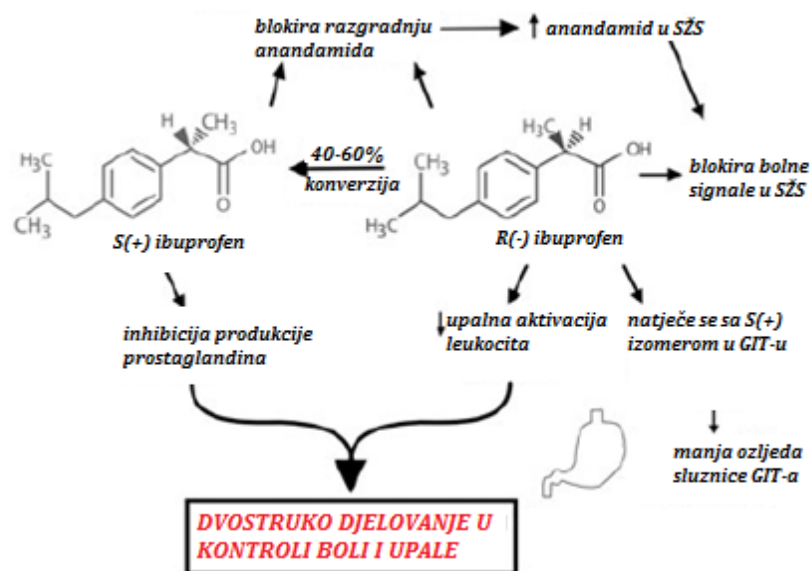
Pri niskim dozama ASK smanjuje izlučivanje mokraćne kiseline te može uzrokovati giht u bolesnika s uratnom dijalizom.

4.8.2. Ibuprofen

Ibuprofen postoji u obliku tableta, kapsula, kapleta i gel kapsula u dozi od 50 – 600 mg; u obliku oralnih kapi te oralnih suspenzija. U obliku injekcije se koristi za zatvaranje PDA (patent ductus arteriosus) u nedonoščadi. Ibuprofen je na tržištu odobren sam ili u kombinaciji s antihistaminicima, dekonjestivima, famotidinom, oksikodonom i hidrokodonom. (Brunton i sur, 2017)

Mehanizam djelovanja

Ibuprofen je racemična smjesa R(-)-izomera i S(+)-izomera (50:50). R(-)-ibuprofen je slabiji inhibitor COX-1 i COX-2 u odnosu na S(+)-ibuprofen. Međutim, R(-)-ibuprofen je potentni inhibitor leukotriena i drugih produkata aktiviranih polimorfonuklearnih leukocita te također inhibira stvaranje anandamida (endogeni kanabionoid odgovoran za analgetski učinak u SŽS-u). 40-60% R(-)-ibuprofena se konvertira u S(+)-izomer nakon apsorpcije u GI traktu. Dakle, ibuprofen pokazuje dualni učinak u kontroli boli i upale – preko inhibicije prostaglandina te preko inhibicije leukotriena i drugih produkata leukocita. (Slika 5.) (Rainsford,2013)



Slika 5. Pretpostavljeni mehanizam djelovanja ibuprofena. (Rainsford, 2013)

Farmakokinetika

Ibuprofen se brzo apsorbira iz probavnog sustava s bioraspoloživošću od 80-90%. Vršne serumske koncentracije pojavljuju se nakon 1 - 2 sata nakon primjene. Pri primjeni uz hranu, vršne serumske koncentracije su niže i dostižu se sporije u usporedbi s primjenom na prazan želudac. Ispitivanja standardnih obroka pokazuju da hrana ne utječe značajno na ukupnu bioraspoloživost.

Znatno se veže za proteine plazme (99%), metabolizira se u jetri (90% lijeka metabolizira se u inaktivne hidroksilatne ili karboksilatne derivate) i izlučuje putem bubrega. Učinak u području sinovijalnog prostora traje dulje nego terapijska koncentracija u plazmi. U eksperimentima na životinjama pokazalo se da u znatnoj mjeri prolazi kroz placentu. (Mimica Matanović, 2014)

Terapijska primjena

Djelovanje ibuprofena je kratko, a $t_{1/2}$ oko 2 h. Najčešća doza kod umjerene boli je 400 mg svakih 4 – 6 h. Kod djece se primjenjuje u dozi 4 – 10 mg/kg, 3 – 4 puta/dan (Brunton i sur, 2017)

Indiciran je u liječenju reumatoidnog artritisa (uključujući i juvenilni reumatoidni artritis ili Stillovu bolest), ankiloznog spondilitisa, osteoartritisa i drugih nereumatoidnih (seronegativnih) artropatija. Indiciran je i u liječenju izvanzglobnih reumatskih i periartikularnih stanja kao što su kapsulitis, burzitis, tendinitis, tenosinovitis i boli u donjem dijelu leđa. Može primijeniti kod ozljeda mekih tkiva kod iščašenja i uganuća.

Ibuprofen je također indiciran u ublažavanju blagih do umjerenih bolova kod primarne dismenoreje, zubobolje i postoperativne boli, boli nakon epiziotomije/poslijeporođajne boli te za simptomatsko ublažavanje glavobolje, uključujući i migrenu. (<http://www.almp.hr/lijekovi/SPC/UP-I-530-09-15-02-459-13316.pdf>)

Nuspojave

Ibuprofen ima manje gastrointestinalnih nuspojava nego primjerice acetilsalicilna kiselina i indometacin. Ipak, gastrointestinalni simptomi javljaju se u 5–15% pacijenata koji uzimaju ibuprofen. Druge rijetke nuspojave ovog lijeka jesu trombocitopenija, osip, glavobolja i zamućen vid. Pacijenti u kojih se razviju bilo kakve smetnje vida moraju odmah prestati uzimati ibuprofen. (Brunton i sur, 2017)

Kardiovaskularni rizik: Klinički pokusi i epidemiološki podaci upućuju na to da primjena ibuprofena, osobito u visokim dozama (2400 mg na dan) i u dugotrajnoj primjeni može uzrokovati malo povišenje rizika od arterijskih trombotskih incidenata (npr. moždani udar ili infarkt miokarda). Epidemiološke studije ne upućuju na povećan rizik od infarkta miokarda uz niske doze ibuprofena (1200 mg na dan). (Rainsford, 2013) Važno je naglasiti da ibuprofen kod istodobne primjene može smanjiti antiagregacijski učinak ASK.. Ova se potencijalna interakcija može izbjeći primjenom ASK pola sata prije ibuprofena ili osam sati nakon ibuprofena. Inače, za potrebe analgezije kod bolesnika koji uzimaju ASK preporučuje se primjena paracetamola ili drugih NSAIL-a osim ibuprofena. (Mimica Matanović, 2014)

Interakcije

Potrebno je izbjegavati istodobnu primjenu ibuprofena s drugim NSAIL-ima, uključujući i selektivne inhibitore ciklooksigenaze-2 zbog povećanog rizika od ulceracija i krvarenja u gastrointestinalnom sustavu. Istodobna primjena ibuprofena i acetilsalicilatne kiseline općenito se ne preporučuje zbog veće mogućnosti nuspojava. Ibuprofen može kompetitivno inhibirati učinak niske doze acetilsalicilatne kiseline na agregaciju trombocita, ako se oba lijeka uzimaju istodobno. Smatra se da pri povremenom uzimanju ibuprofena klinički značajan učinak nije vjerojatan.

Potreban je oprez kod istodobne primjene ibuprofena i kortikosteroida jer oni mogu povećati rizik od nuspojava, posebno u probavnom sustavu (ulceracije ili krvarenja iz probavnog sustava).

Istodobna primjena ibuprofena i inhibitora CYP2C9 može povisiti izloženost ibuprofenu (CYP2C9 supstrat). U ispitivanju s vorikonazolom i flukonazolom (CYP2C9 inhibitori) pokazalo se da je izloženost S(+)-ibuprofenu bila povišena 80–100%. Treba razmotriti smanjenje doze ibuprofena kada se istodobno daje potentan inhibitor CYP2C9, pogotovo kada se daju visoke doze ibuprofena zajedno s vorikonazolom ili flukonazolom.

Kolestiramin može smanjiti apsorpciju ibuprofena iz probavnog trakta. Mora se izbjegavati primjena ibuprofena u kroničnih alkoholičara zbog povećanog rizika od značajnih nuspojava gastrointestinalnog sustava, uključujući krvarenje. Istodobna primjena ibuprofena može povisiti serumske koncentracije fenitoinskih lijekova. Lijekovi koji sadrže probenecid i sulfipirazon mogu odgoditi izlučivanje ibuprofena. (<http://www.almp.hr/lijekovi/SPC/UP-I-530-09-15-02-459-13316.pdf>)

Trudnoća

Tijekom prvog i drugog tromjesečja trudnoće, ibuprofen se ne smije primijeniti osim ako nije nužno. Ukoliko se ibuprofen primjenjuje kod žena koje pokušavaju začeti ili tijekom prvog i drugog tromjesečja trudnoće, potrebno je davati najmanju dozu kroz najkraći mogući period. (<http://www.almp.hr/lijekovi/SPC/UP-I-530-09-15-02-459-13316.pdf>)

4.8.3. Naproksen

Naproksen postoji u obliku tableta, tableta s produženim oslobađanjem, gel kapsula i kapleta u dozi 200–500 mg te kao oralna suspenzija i supozitoriji. U dozi od 200 mg dostupan je bez recepta. Na tržištu je dostupan sam ili u kombinaciji s pseudoefedrinom, difenhidraminom, esomeprazolom i sumatriptanom. (Brunton i sur, 2017)

Mehanizam djelovanja

Naproksen ima dobro protuupalno, analgetsko i antipiretsko djelovanje. Glavni farmakološki mehanizam djelovanja je inhibicija enzima ciklooksigenaze koji sudjeluje u sintezi prostaglandina. Posljedica su smanjene koncentracije prostaglandina u različitim tjelesnim tekućinama i tkivima, također i u sinovijalnoj tekućini, želučanoj sluznici, mokraći i krvi. (<http://www.almp.hr/lijekovi/SPC/UP-I-530-09-10-02-413.pdf>)

Farmakokinetika

Nakon oralne primjene, naproksen se u potpunosti resorbira iz probavnog sustava. Također se apsorbira rektalno, ali puno sporije u odnosu na oralnu apsorpciju. (Brunton i sur, 2017) Ovisno o unosu hrane, vršne koncentracije u plazmi postižu se 2 do 4 sata nakon unosa. Više od 99% vezano je za proteine plazme. (<http://www.almp.hr/lijekovi/SPC/UP-I-530-09-11-01-524.pdf>)

Vrijednost $t_{1/2}$ je varijabilna, iznosi između 9 i 25 sati. Ova varijabilnost najviše ovisi o starosti pacijenta i povezanoj slabijoj bubrežnoj funkciji. (Brunton i sur, 2017) Zbog slabije bubrežne funkcije poluvijek u starijih može se dvostruko produljiti. (Mimica Matanović, 2014) Starijima bi se trebale propisivati niske doze. (Brunton i sur, 2017)

Metabolizira se u jetri te oko 95% doze izlučuje urinom. Naproksen prolazi placentalnu barijeru te se izlučuje u mlijeku. (Brunton i sur, 2017)

Terapijska primjena

Naproksen je indiciran za juvenilni i reumatoidni artritis, osteoartritis, ankilozni spondilitis, bol, primarnu dismenoreju, tendonitis, burzitis i akutni giht. (Brunton i sur, 2017)

Nuspojave

Gastrointestinalne nuspojave javljaju se gotovo jednakom učestalošću kao kod indometacina, ali su manje teške. Incidencija krvarenja iz gornjeg dijela probavnog sustava uz niske je doze relativno malena, ali dvostruko veća nego uz niske doze ibuprofena. Osim uobičajenih nuspojava koje se javljaju uz druge NSAIL-e, uz naproksen su opisani alergijski pneumonitis, leukocitoklastični vaskulitis i pseudoporfirija. Mogu se javiti i nuspojave središnjega živčanog sustava, poput pospanosti, glavobolje, omaglice, depresije i ototoksičnosti. Prema epidemiološkim podacima naproksen je pokazao manji kardiovaskularni rizik u usporedbi s ostalim NSAIL-ima, što bi se moglo objasniti činjenicom da naproksen jače smanjuje nastanak tromboksana A₂ nego nastanak prostaciklina. Unatoč tomu FDA je uz uputu o naproksenu naveo ista upozorenja kao i uz ostale lijekove iz skupine. U Europskoj uniji Sažetak opisa svojstava naproksena objašnjava blago povećan rizik od arterijske tromboze uz koksibe i neke NSAIL-e; naglašava se da primjena naproksena u dozi od 1000 mg na dan uzrokuje vjerojatno manji rizik, ali se postojanje toga rizika ne može isključiti. (Mimica Matanović, 2014)

4.9. Farmakološke posebnosti paracetamola

Paracetamol je netoksični metabolit fenacetina, koji je zbog nefrotoksičnosti napušten. (Huzjak, 2001). To je jedan od najkorištenijih ne-narkotskih analgetika-antipiretika te je dio različitih bezreceptnih pripravaka.

Paracetamol ima slično antipiretsko i analgetsko djelovanje kao NSAIL-i kao što su ASK i ibuprofen. Ono što ga razlikuje od NSAIL-a je to što ima jako malo protuupalno djelovanje te ne pokazuje antitrombotske i gastrotoksične nuspojave. Iz tog razloga se paracetamol ne ubraja u NSAIL-e. (Kis i sur, 2005; Rang i sur, 2016)

Mehanizam djelovanja

Paracetamol u terapijskim dozama djeluje analgetski i antipiretski. Smatra se da se mehanizam analgetskog učinka paracetamola odnosi na inhibiciju sinteze prostaglandina u središnjem živčanom sustavu (SŽS), ali ne i na periferiji. Naime, zna se da se sinteza prostaglandina odvija na periferiji na mjestu upale, a također i u mozgu te oni sudjeluju u hiperalgeziji. U prilog pretpostavci o centralnom djelovanju paracetamola govore i nalazi da

je na paracetamol osjetljivija središnja od periferne ciklooksigenaze, što je prema dosadašnjim saznanjima vjerojatno posljedica prodiranja paracetamola kroz krvno-moždanu barijeru. Neki drugi nalazi upućuju na periferni analgetski učinak paracetamola u smislu blokiranja bradikininских receptora na mjestu upale, a bradikinin je jedan od najsnažnijih stimulatora osjeta boli. Nisu isključeni niti neki drugi, do sada još nepoznati periferni i središnji mehanizmi analgetskog učinka paracetamola. (Graham i sur, 2013)

Antipiretički učinak paracetamola posljedica je djelovanja na centar za regulaciju temperature u hipotalamusu. On se očituje u perifernoj vazodilataciji s posljedičnim pojačanim protokom krvi kroz kožu i znojenjem, uslijed čega se snizuje povišena tjelesna temperatura.

On ima vrlo slabo protuupalno djelovanje jer visoke koncentracije peroksida (pojavljuju se u mjestima upale), smanjuju njegovu COX-inhibitornu aktivnost. (Brunton i sur, 2017)

Drugi mogući mehanizam djelovanja paracetamola je aktivacija kanabinoidnih CB1 receptora. U mozgu i kralježničnoj moždini dolazi do deacetilacije paracetamola u primarni amin p-aminofenol koji se konjugira s arahidonskom kiselinom te tvori N-arahidonoilfenolamin (AM404). AM404 je agonist na TRPV1 receptorima i inhibitor ponovne pohrane anandamida, što dovodi do povećane razine endogenih kanabinoida. CB1 antagonisti u potpunosti sprječavaju analgetski učinak paracetamola. (Bertolini i sur, 2006)

Izostanak inhibicije prostaglandina na periferiji daje važna farmakološka svojstva poput održavanja protektivnih prostaglandina unutar gastrointestinalnog trakta. Stoga je paracetamol prikladan za bolesnike u kojih nije poželjna periferna inhibicija prostaglandina zbog bolesti ili lijekova u istodobnoj terapiji (npr. bolesnici s krvarenjem u gastrointestinalnom traktu u anamnezi i stariji bolesnici).

Farmakokinetika

Oralno primijenjen paracetamol ima izvrsnu bioraspoloživost. Vršnu plazmatsku koncentraciju postiže nakon 30 do 60 minuta, a $t_{1/2}$ mu je oko 2 h. (Brunton i sur, 2017) Brzina apsorpcije ovisi o brzini pražnjenja želuca. Svega 15-20 % cirkulirajućeg lijeka vezano je za bjelančevine.

U jetri se 95% lijeka metabolizira preko dva metabolička puta faze II: konjugacijom s glukuronskom kiselinom ili sa sumpornom kiselinom (tako nastaju inaktivni metaboliti). Mali dio paracetamola (manje od 4%) metabolizira se putem citokroma P450 (CYP1E2 i CYP3A4) do reaktivnog međuspoja N-acetil-p-benzokinonimina (NAPQI), koji se inače vrlo brzo konjugira s glutationom i izlučuje urinom (nakon konjugacije s cisteinom i merkapturnom kiselinom). Pri dozama koje su više od terapijskih, put konjugacije s glukuronskom ili sumpornom kiselinom postaje zasićen i sve se više lijeka metabolizira putem citokroma CYP450 do toksičnog metabolita N-acetil-p-benzokinonimina. (Graham i sur, 2013) Jetrene su stanice zaštićene sve dok postoji dovoljno glutaciona. Međutim, kad se količine glutaciona iscrpe, dolazi do vezanja N-acetil-p-benzokinonimina s nukleofilnim skupinama staničnih makromolekula, što dovodi do oštećenja jetre. Antidot pri predoziranju je N-acetilcistein, koji je donator -SH skupine. Primjena ovog antidota unutar 8 – 16 sati od ingestije toksične količine paracetamola može spriječiti nastanak fulminantnog hepatitisa i smrti. (Mimica Matanović, 2014)

Terapijska primjena

Paracetamol se koristi kao analgetik i antipiretik. Preporučuje se za liječenje većine bolnih i febrilnih stanja: npr glavobolje, uključujući migrenu i tenzijsku glavobolju, zubobolje, bolova u leđima, reumatske i mišićne boli, dismenoreje, grlobolje, povišene tjelesne temperature i bolova uzrokovanih prehladom i gripom. Preporučuje se i za uklanjanje boli kod blagog artritisa kojeg je dijagnosticirao liječnik. (<http://www.almp.hr/lijekovi/SPC/UP-I-530-09-12-01-293.pdf>)

Doze kod oralne primjene paracetamola su obično 325-650 mg svakih 4-6 sati; maksimalna dnevna doza je 4g (2g/dan kod kroničnih alkoholičara, jer je etanol induktor CYP2E1 preko kojeg nastaje toksični metabolit N-acetil-p-benzokinonimin). Doza za djecu 2-11 godina ovisi o dobi i težini (10-15 mg/kg); ne bi se smjelo primiti više od 5 doza u 24 sata. (Brunton i sur, 2017)

Interakcije

Metoklopramid i domperidon mogu povećati brzinu apsorpcije paracetamola, a kolestiramin može smanjiti apsorpciju paracetamola.

Antikoagulacijski učinak varfarina i ostalih kumarina može biti pojačan zbog produljenog svakodnevnog uzimanja paracetamola pri čemu se povećava rizik od krvarenja; u tom slučaju potrebno je redovito pratiti INR. Povremeno uzete doze nemaju značajan učinak.

Ako se paracetamol primjenjuje istodobno sa zidovudinom, toksičnost oba lijeka može se povećati (neutropenija i hepatotoksičnost). Istodobna primjena antiepileptika (npr. karbamazepina, fenitoina, fenobarbitala) koji su induktori jetrenih enzima, smanjuje raspoloživost paracetamola zbog povećane glukuronidacije i povećava rizik od hepatotoksičnosti.

Pri istodobnom uzimanju probenecida potrebno je razmotriti smanjenje doze paracetamola, budući da probenecid smanjuje klirens paracetamola gotovo za pola djelujući putem inhibicije njegove konjugacije s glukuronskom kiselinom.

Alkohol i lijekovi koji potiču jetrene mikrosomalne enzime (barbiturati, triciklički antidepresivi, gospina trava) mogu pojačati hepatotoksičnost paracetamola. (<http://www.almp.hr/lijekovi/SPC/UP-I-530-09-12-01-293.pdf>)

Nuspojave

Dakle, iako je paracetamol relativno siguran lijek u preporučenim dozama, predoziranje može biti fatalno. Doza od 4 do 6 g može dovesti do povišenja transaminaza, a doza viša od 10 - 15 g primijenjena odjednom može uzrokovati akutno zatajenje jetre, s centrolobularnom nekrozom, katkad udruženom s akutnom tubularnom nekrozom bubrega. (Graham i sur, 2013; Mimica Matanović, 2014)

Hepatotoksičnost je, dakle, rezultat nastanka velike količine NAPQI-ja, toksičnog metabolita, koji se kovalentno veže za makromolekule, dovodi do disfunkcije enzima te na kraju do oksidativnog stresa i apoptoze hepatocita. (Brunton i sur, 2017)

Kao što je već rečeno, za razliku od nesteroidnih protuupalnih lijekova, paracetamol ima malu incidenciju gastrointestinalnih nuspojava, ne povećava rizik od krvarenja iz probavnog sustava i može se primjenjivati kod pacijenata s ulkusnom bolešću u anamnezi. U usporedbi s acetilsalicilnom kiselinom, paracetamol ne utječe na koncentraciju mokraćne kiseline niti na agregaciju trombocita. (Mimica Matanović, 2014)

Simptomi predoziranja paracetamolom u prva 24 sata su bljedilo, mučnina, povraćanje, gubitak apetita i bolovi u abdomenu. Oštećenje jetre može se primijetiti 12 do 48 sati nakon uzimanja paracetamola. Maksimalni poremećaj biokemijskih vrijednosti ne mora biti vidljiv 72 do 96 sati nakon ingestije prekomjerne doze. Može doći do poremećaja u metabolizmu glukoze uz metaboličku acidozu. Kod teškog trovanja, zatajenje jetre može napredovati do encefalopatije, krvarenja, hipoglikemije, moždanog edema, pa i smrti. Akutno zatajenje bubrega s akutnom nekrozom bubrežnih kanala koje nagovještava bol u slabinama, hematurija i proteinurija, može se razviti i bez teškog oštećenja jetre. Prijavljena je pojava srčanih aritmija i pankreatitisa. (Graham i sur, 2013)

Liječenje predoziranja paracetamolom potrebno je provesti što prije. Potrebno je razmotriti davanje aktivnog ugljena ako je prekomjerna doza uzeta unutar 1 sata. U liječenju N-acetilcistein može se dati do 24 sata nakon uzimanja paracetamola, no maksimalni terapijski učinak postiže se u vremenu do 8 sati nakon uzimanja paracetamola. Učinkovitost antidota vrlo brzo opada s vremenom proteklom od ingestije. Ako je potrebno, bolesniku se može dati intravenski N-acetilcistein, prema propisanoj shemi doziranja. Ako nema poteškoća s povraćanjem, oralno primijenjeni metionin također je učinkovit ako je dan unutar 10 do 12 sati od predoziranja. Potrebno je pažljivo pratiti funkciju jetre i bubrega, pokazatelje zgrušavanja krvi te status elektrolita i tekućine u organizmu (<http://www.almp.hr/lijekovi/SPC/UP-I-530-09-12-01-293.pdf>)

4.10. Uloga ljekarnika u izdavanju NSAIL-a i provođenju samoliječenja

Samoliječenje se definira kao upotreba lijekova kojima se liječe samodijagnosticirani poremećaji ili simptomi. Većina NSAIL-a može se pronaći u bezreceptnom režimu. Pacijenti se vrlo često upuštaju u samoliječenje koristeći se ovim lijekovima bez savjetovanja sa zdravstvenim djelatnicima te često ne poznaju rizike povezane sa samoliječenjem (pogrešne doze, nuspojave i moguće interakcije).(<http://www.apps.who.int/medicinedocs/en/d/Js2218e/>)

Ljekarnik prvi komunicira s pacijentom o potrebi samoliječenja, te ima važnu ulogu u savjetovanju pacijenata o izboru i primjeni NSAIL-a. Tijekom savjetovanja ljekarnik može uočiti i spriječiti moguće probleme povezane s lijekovima, povećati adherenciju i omogućiti da svaki pacijent dobije najbolju skrb. Dakle, pacijenti u razgovoru s ljekarnikom dobivaju upute o pravilnoj upotrebi lijekova, mjerama opreza, mogućim neželjenim učincima i eventualnim interakcijama primijenjenih lijekova.

Prije nego ljekarnik izda NSAIL, potrebno je provjeriti uzima li pacijent još koji lijek (bilo da je lijek na recept ili u bezreceptnom režimu) kako bi se izbjegle neželjene interakcije s mogućim negativnim posljedicama. Također je pacijenta potrebno informirati o potencijalnim neželjenim učincima NSAIL-a, posebice onim najčešćim, kao što su različite gastrointestinalne smetnje koje mogu biti blage, ali i ozbiljne (krvarenja, perforirajući ulkusi). Kako bi se gastrotoksičnost smanjila, od izuzetne je važnosti pacijenta savjetovati o pravilnom načinu primjene lijeka, intervalu doziranja te načinima smanjenja nuspojave, koje mogu uključivati i farmakološke mjere. Pacijente s kardiovaskularnim rizicima ili postojećim kardiovaskularnim bolestima potrebno je upozoravati na primjenu najnižih učinkovitih doza tijekom što kraćeg vremenskog razdoblja kako bi se izbjegle neželjene kardiovaskularne nuspojave. Mogući su i neželjeni učinci NSAIL-a na bubrege, posebno ako se primjenjuju u visokim dozama i kod pacijenata s već postojećom renalnom bolešću. (Arbanas, 2017)

Pacijentu je potrebno naglasiti da doza veća od preporučene ne doprinosi značajno većoj učinkovitosti, ali povećava spomenute rizike. Maksimalne preporučene dnevne doze ne smiju se prekoračiti, niti je poželjno istovremeno koristiti više od jednog NSAIL zbog povećanog rizika od štetnih učinaka.

Ljekarnik mora prepoznati situacije kada je neophodno savjetovati pacijentu da odmah prekine upotrebu NSAIL-a i potraži pomoć liječnika, a one su: pojava krvi u stolici ili crno obojena stolica, povraćanje krvavog sadržaja, bol u grudima, kratak dah ili opća malaksalost, otok lica, vrata, šaka ili stopala. Ovi problemi mogu se javiti tijekom terapije s NSAIL bez upozoravajućih simptoma i u najtežim slučajevima mogu imati fatalan ishod. Rizik je povećan ukoliko osoba koristi NSAIL-e kontinuirano u dužem vremenskom periodu, kombinira više NSAIL-a, ako je starije životne dobi, lošijeg zdravstvenog statusa i istovremeno koristi lijekove propisane za terapiju već prisutnih kroničnih bolesti. (Arbanas, 2017)

Kao najdostupniji zdravstveni djelatnici ljekarnici imaju važnu ulogu u provođenju učinkovitog i sigurnog samoliječenja manjih i povremenih zdravstvenih tegoba, pri čemu je bol jedan od najčešćih razloga zbog kojeg im se pacijenti obraćaju. Uzevši u obzir složene mehanizme nastanka boli, farmakološke različitosti dostupnih lijekova, sve prednosti i nedostatke farmakološke terapije opisane u ovom radu, svojim profesionalnim pristupom temeljenom na stručnim kompetencijama ljekarnici će znati odabrati pravi lijek u potrebnoj dozi za svakog pacijenta, a svojim savjetovanjem i aktivnim uključivanjem u farmakoterapiju doprinijet će sigurnosti liječenja, boljoj suradljivosti pacijenata te postizanju željenih ishoda liječenja.

5. ZAKLJUČAK

- Nesteroidni protuupalni lijekovi primjenjuju se za liječenje boli različite etiologije, upale, vrućice, reumatoidnih oboljenja.
- Jedni su od najizdavanijih lijekova uopće. S obzirom na velik broj dostupnih lijekova i farmaceutskih oblika na tržištu, kao i na činjenicu da se često primjenjuju u svrhu samoliječenja (acetilsalicilna kiselina, paracetamol, ibuprofen i naproksen), ljudi ih često uzimaju neracionalno, ne vodeći računa o mogućim nuspojavama.
- (Ne)selektivnom inhibicijom enzima ciklooksigenaze (COX-1 i COX-2) smanjuju nastajanje prostanoida: prostaglandina, prostaciklina i tromboksana, što je temelj njihovog analgetskog, antipiretskog i protuupalnog djelovanja, ali i brojnih štetnih učinaka.
- Primjena nesteroidnih protuupalnih lijekova najčešće se povezuje s gastrointestinalnim, kardiovaskularnim i bubrežnim nuspojavama. Pritom, selektivni inhibitori COX-2 pokazuju manje gastrointestinalnih nuspojava, ali više kardiovaskularnih. Svaki lijek također nosi određene rizike o kojima treba voditi računa, a koji su često ovisni o dozi i dužini primjene lijeka.
- Ljekarnici razgovorom s pacijentom, praćenjem terapije te savjetovanjem o izboru „pravog“ lijeka doprinose učinkovitom i sigurnom samoliječenju te mogu spriječiti moguće neželjene posljedice neracionalne primjene lijekova.

6. LITERATURA

- Ahel V, Čače N, Dessardo S, Ržmanić, V, Uloga rane dijagnostike i liječenja prirodnih srčanih grešaka *Paediatr Croat* 2004, 48, 111.-116.
- Antonucci R, Zaffanello M, Puxeddu E, Porcella A, Cuzzolin L, Piloni MD, Fanos V. Use of non-steroidal anti-inflammatory drugs in pregnancy: impact on the fetus and newborn. *Curr Drug Metab*, 2012,13(4), 474.-90.
- Arbanas D. Bol u mišićima i kostima. U: Priručnik za samoliječenje. 1. izdanje, Zagreb, Hrvatska udruga proizvođača bezreceptnih lijekova, 2017., 169.-177.
- Awtry EH, Loscalzo J. Aspirin. *Circulation*, 2000, 101, 1206.-1211.
- Bertolini A, Ferrari A, Ottani A, Guerzoni S, Tacchi R, Leone S, Paracetamol: New Vistas of an Old Drug, *CNS Drug Rev*, 2006, 12, 250.-75.
- Bielen L, Knežević A, Niske doze acetilsalicilne kiseline: pregled indikacija, *Medicus*, 2015, 24(2), 115.-120.
- Brouwers J, deSmet P, Pharmacokinetic-Pharmacodynamic Drug Interactions with Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs. *Clin Pharmacokin* 1994, 27, 462.-485.
- Brune K, Patrignani P. New insights into the use of currently available non-steroidal anti-inflammatory drugs. *J Pain Res*, 2015, 8, 106.-114.
- Brunton LL, Knollmann BC, Hilal-Dandan R. Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 13th edition, McGraw Hill Education, 2017, 687.-698.
- Crofford LJ, Use of NSAIDs in treating patients with arthritis, *Arthritis Res Ther*, 2013, 15, 1.-10.
- Ćoso V, Rajić Ž, Zorc B, Inhibitori ciklooksigenaze i lipooksigenaze kao lijekovi, *Farm glasnik* 2009, 65, 499.-512.
- Galešić K, Morović-Vergles J, Jelaković B, Nesteroidni antireumatici i bubreg, *Reumatizam*, 2005;52(2):1-97, 61.-64.
- Glasgow JF. Reye's syndrome: the case for a causal link with aspirin. *Drug Saf*, 2006, 29, 1111.-1121.
- Graham GG, Davies MJ, Day RO, Mohamudally A, Scott KF. The modern pharmacology of paracetamol: therapeutic actions, mechanism of action, metabolism, toxicity and recent pharmacological findings. *Inflammopharmacol*, 2013, 21, 201.-232.

Huzjak N, Antipiretici i analgetici, *Paediatr Croat* 2001; 45 (Supl 1): 123-8, 124.-126.

Jukić A, Kaliterna DM, Radić M, Nesteroidni protuupalni lijekovi i kardiovaskularni rizik, *Reumatizam*, 2010, 57, 26.-28.

Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ, Temeljna klinička farmakologija. Zagreb, Medicinska naklada, 2011, 622.-626.

Kis B, Snipes JA, and Busija DW, Acetaminophen and the cyclooxygenase-3 puzzle: sorting out facts, fictions and uncertainties *J PharmacolExp Ther*, 2005, 315, 1.-7.

Krznarić Ž, Kunović A, Gastrointestinal Complications of NSAIDs and Anticoagulants, *Medicus*, 2012, 21, 223.-229.

Majerić Kogler V, Butković D, prim. Fingler M, Frković V, Kvolik S, Lončarić Katusin M, Perković M, Radoš I., Bol, *Hrvatsko društvo za liječenje boli*, 2013, 3 (6), 9.-14.

Mimica Matanović S, Farmakokinetika i farmakodinamika analgetika, *Medicus*, 2014, 23, 31.-46.

Moyle S. What is complex regional pain syndrome?
<http://www.ausmed.com/articles/what-is-complex-regional-pain-syndrome-crps/amp/>, pristupljeno 7.5.2018.

Palmer M, Chan A, Dieckmann T, Honek J., *Biochemical Pharmacology*, New York, Wiley, 2012, 204.-211.

Pilotto A, Sancarolo D, Addante F, Scarcelli C, Franceschi M, Nonsteroidal anti-inflammatory drug use in the elderly, *Surg Oncol*, 2010, 19, 167.-172.

Puljak L, Sapunar D, Fenomen boli – anatomija, fiziologija, podjela boli, *Medicus*, 2014, 23, 8.-10.

Rang HP, Ritter JM, Flower RJ, Henderson G. Rang and Dale's Pharmacology, 8th edition, London, Elsevier Churchill Livingstone, 2016, str 218., 317., 318., 323., 324.

Sabah JS. Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs Review. *ARJ* 2017, 1, 23.-41.

Saxena A, Balaramnavar VM, Hohlfeld T, Saxena AK, Drug/drug interaction of common NSAIDs with antiplatelet effect of aspirin in human platelets, *Eur J Pharmacol*, 2013, 721, 215.-224.

Sažetak opisa svojstava lijeka Andol 300 mg, <http://www.almp.hr/lijekovi/SPC/UP-I-530-09-14-02-456.pdf>, pristupljeno 8.4.2018.

Sažetak opisa svojstava lijeka Ibuprofen Belupo 400, <http://www.almp.hr/lijekovi/SPC/UP-I-530-09-15-02-459-13316.pdf>, pristupljeno 8.4.2018.

Sažetak opisa svojstava lijeka Nalgesin forte, <http://www.almp.hr/lijekovi/SPC/UP-I-530-09-10-02-413.pdf>, pristupljeno 9.5.2018.

Sažetak opisa svojstava lijeka Nalgesin L, <http://www.almp.hr/lijekovi/SPC/UP-I-530-09-11-01-524.pdf>, pristupljeno 9.4.2018.

Sažetak opisa svojstava lijeka Paracetamol PharmaS, <http://www.almp.hr/lijekovi/SPC/UP-I-530-09-12-01-293.pdf>, pristupljeno 7.4.2018.

Sostres C, Gargallo CJ, Arroyo MT, Lanas A, Adverse effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs, aspirin and coxibs) on upper gastrointestinal tract, *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 2010, 24, 121.-132.

World Health Organization; 2000. Guidelines for the regulatory assessment of medicinal products for use in self-medication, <http://apps.who.int/medicinedocs/pdf/s2218e/s2218e.pdf>, pristupljeno 10.5.2018.

SAŽETAK

U ovom diplomskom radu opisana su farmakološka svojstva nesteroidnih protuupalnih lijekova. Poblje su opisani lijekovi koji su dostupni u bezreceptnom režimu izdavanja, kao što su acetilsalicilna kiselina, ibuprofen, naproksen te paracetamol.

Nesteroidni protuupalni lijekovi primjenjuju se za liječenje boli različite etiologije, upale, vrućice, reumatoidnih oboljenja. Jedni su od najizdavanijih lijekova uopće, a često se nabavljaju izvan ljekarni i primjenjuju neracionalno, bez preporuke i kontrole zdravstvenih djelatnika. (Ne)selektivno inhibiraju enzim ciklooksigenazu (dva izoenzima COX1 i COX2) smanjujući nastajanje prostanoida: prostaglandina, prostaciklina i tromboksana, što je temelj njihovog analgetskog, antipiretskog i protuupalnog djelovanja, ali i različitih štetnih učinaka. Primjena nesteroidnih protuupalnih lijekova najčešće se povezuje s gastrointestinalnim, kardiovaskularnim i bubrežnim nuspojavama. Pritom, selektivni inhibitori COX-2 pokazuju manje gastrointestinalnih, ali više kardiovaskularnih nuspojava. Posebnu pozornost prilikom odabira i primjene lijeka potrebno je posvetiti osjetljivim skupinama pacijenata, kao što su djeca, trudnice i dojilje te starija populacija. Ljekarnici razgovorom s pacijentom, praćenjem terapije te savjetovanjem o izboru „pravog“ lijeka doprinose učinkovitom i sigurnom samoliječenju te mogu spriječiti moguće neželjene posljedice neracionalne primjene lijekova.

SUMMARY

In this master thesis the pharmacological properties of nonsteroidal anti-inflammatory drugs are described. More specifically are described OTC drugs, such as acetylsalicylic acid, ibuprofen, naproxen, and paracetamol. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs are used to treat the pain of various etiologies, inflammations, fever, rheumatoid diseases. They are one of the oldest medicines at all, often purchased outside the pharmacy and applied irrationally, without the recommendation and control of healthcare professionals. They (non)selectively inhibit the enzyme cyclooxygenase (two isoenzyme COX1 and COX2), in that way they reduce prostanoid formation: prostaglandin, prostacyclin and thromboxane, which is the basis of analgesic, antipyretic and anti-inflammatory effects, but also various side effects. The use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs is most commonly associated with gastrointestinal, cardiovascular and renal side effects. On the other hand, selective COX-2 inhibitors show less gastrointestinal side effects, but more cardiovascular. Particular attention should be paid to vulnerable groups of patients, such as children, pregnant women and breastfeeding women, as well as older people. Pharmacist by talking to a patient, monitoring therapy, and counseling on choosing "right" medicines contribute to effective and safe self-medication and can prevent the possible unwanted consequences of irrational drug use.

Temeljna dokumentacija kartica

Sveučilište u Zagrebu
Farmaceutsko-biokemijski fakultet
Studij: Farmacija
Zavod za farmakologiju
A. Kovačića 1, 10000 Zagreb, Hrvatska

Diplomski rad

FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA NAJČEŠĆE KORIŠTENIH LIJEKOVA U (SAMO)LIJEČENJU BOLI

Maja Majić

SAŽETAK

U ovom diplomskom radu opisana su farmakološka svojstva nesteroidnih protuupalnih lijekova. Poblje su opisani lijekovi koji su dostupni u bezreceptnom režimu izdavanja, kao što su acetilsalicilna kiselina, ibuprofen, naproksen te paracetamol.

Nesteroidni protuupalni lijekovi primjenjuju se za liječenje boli različite etiologije, upale, vrućice, reumatoidnih oboljenja. Jedni su od najizdavanijih lijekova uopće, a često se nabavljaju izvan ljekarni i primjenjuju neracionalno, bez preporuke i kontrole zdravstvenih djelatnika. (Ne)selektivno inhibiraju enzim ciklooksigenazu (dva izoenzima COX1 i COX2) smanjujući nastajanje prostanoida: prostaglandina, prostaciklina i tromboksana, što je temelj njihovog analgetskog, antipiretskog i protuupalnog djelovanja, ali i različitih štetnih učinaka. Primjena nesteroidnih protuupalnih lijekova najčešće se povezuje s gastrointestinalnim, kardiovaskularnim i bubrežnim nuspojavama. Pritom, selektivni inhibitori COX-2 pokazuju manje gastrointestinalnih nuspojava, ali više kardiovaskularnih. Posebnu pozornost prilikom odabira i primjene lijeka potrebno je posvetiti osjetljivim skupinama pacijenata, kao što su djeca, trudnice i dojilje te starija populacija. Farmaceuti razgovorom s pacijentom, praćenjem terapije te savjetovanjem o izboru „pravog“ lijeka doprinose učinkovitom i sigurnom samoliječenju te mogu spriječiti moguće neželjene posljedice neracionalne primjene lijekova.

Rad je pohranjen u Središnjoj knjižnici Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

Rad sadrži: 47 stranica, 5 grafičkih prikaza, 5 tablica i 35 literaturnih navoda. Izvornik je na hrvatskom jeziku.

Ključne riječi: Nesteroidni protuupalni lijekovi, bol, prostaglandini, ciklooksigenaze, acetilsalicilna kiselina, ibuprofen, paracetamol, naproksen

Mentor: **Dr. sc. Lidija Bach-Rojecky**, izvanredna profesorica Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

Ocjenjivači: **Dr. sc. Lidija Bach-Rojecky**, izvanredna profesorica Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.
Dr. sc. Višnja Drinovac Vlah, viša asistentica Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.
Dr. sc. Živka Jurčić, redovita profesorica Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

Rad prihvaćen: svibanj 2018.

Basic documentation card

University of Zagreb
Faculty of Pharmacy and Biochemistry
Study: Pharmacy
Department of pharmacology
A. Kovačića 1, 10000 Zagreb, Croatia

Diploma thesis

PHARMACOLOGICAL PROPERTIES OF THE MOST USED DRUGS IN (SELF)MEDICATION OF PAIN

Maja Majić

SUMMARY

In this master thesis the pharmacological properties of nonsteroidal anti-inflammatory drugs are described. More specifically are described OTC drugs, such as acetylsalicylic acid, ibuprofen, naproxen, and paracetamol. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs are used to treat the pain of various etiologies, inflammations, fever, rheumatoid diseases. They are one of the oldest medicines at all, often purchased outside the pharmacy and applied irrationally, without the recommendation and control of healthcare professionals. They (non)selectively inhibit the enzyme cyclooxygenase (two isoenzymes COX1 and COX2), in that way they reduce prostanoid formation: prostaglandin, prostacyclin and thromboxane, which is the basis of analgesic, antipyretic and anti-inflammatory effects, but also various side effects. The use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs is most commonly associated with gastrointestinal, cardiovascular and renal side effects. On the other hand, selective COX-2 inhibitors show less gastrointestinal side effects, but more cardiovascular. Particular attention should be paid to vulnerable groups of patients, such as children, pregnant women and breastfeeding women, as well as older people. Pharmacist by talking to a patient, monitoring therapy, and counseling on choosing "right" medicines contribute to effective and safe self-medication and can prevent the possible unwanted consequences of irrational drug use.

The thesis is deposited in the Central Library of the University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry.

Thesis includes: 47 pages, 5 figures, 5 tables and 35 references. Original is in Croatian language.

Keywords: Nonsteroidal antiinflammatory drugs, pain, prostaglandins, cyclooxygenases, acetylsalicylic acid, acetaminophen, ibuprofen, naproxen

Mentor: **Lidija Bach-Rojecky, Ph.D.** *Associate Professor*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

Reviewers: **Lidija Bach-Rojecky, Ph.D.** *Associate Professor*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry
Višnja Drinovac Vlah, Ph.D. *Assistant Professor*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry
Živka Jurčić, Ph.D. *Full Professor*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

The thesis was accepted: May 2018.

