



Aleksandar Rašković

# LEKOVI U LEČENJU BOLA - NSAIL

# Lekovi u lečenju bola - NSAIL

terminologija:

NSAIL, blagi analgetici, analgoantipiretici,  
neopijatni analgetici

razlika u odnosu na opijate –

mehanizam delovanja

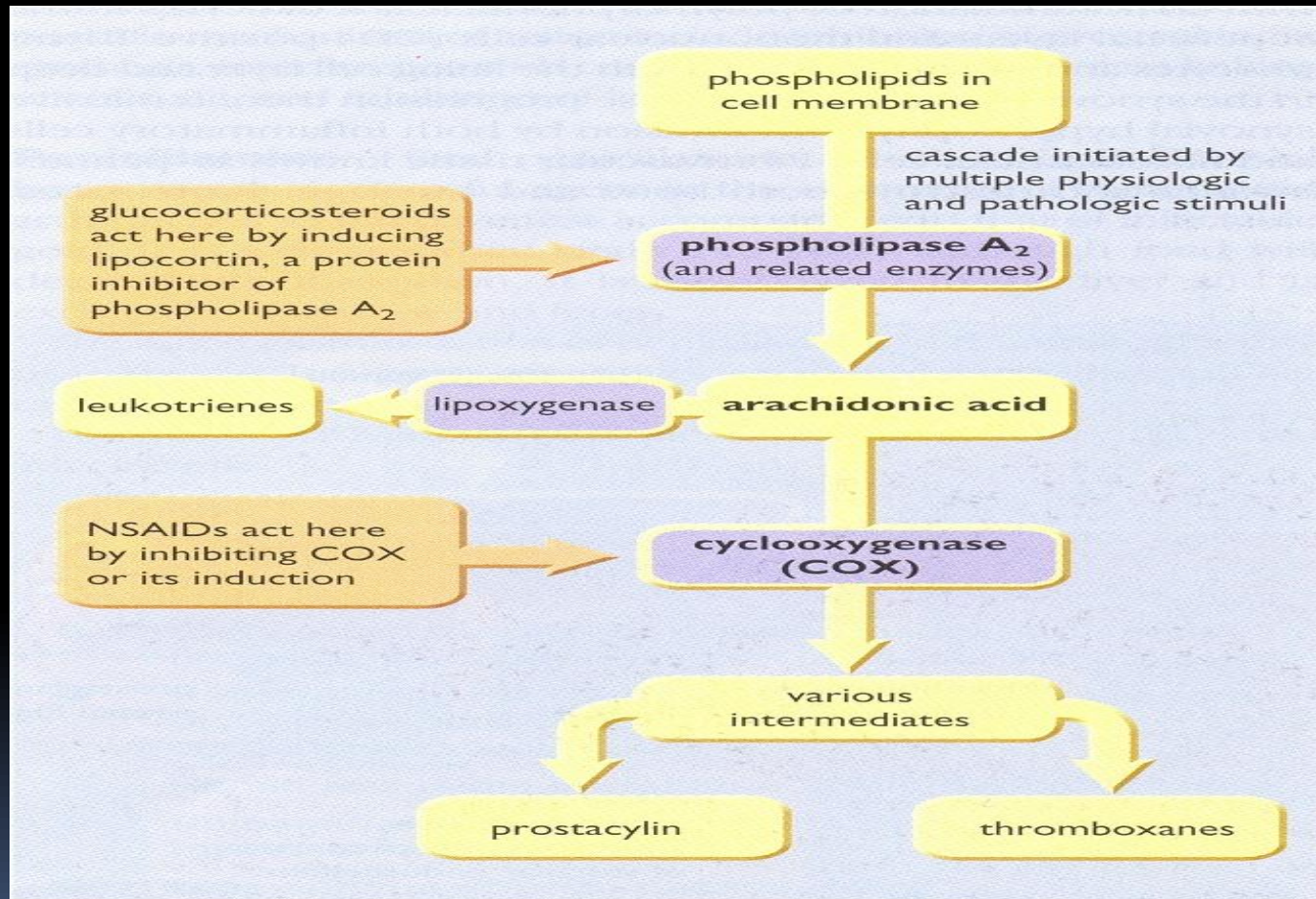
efikasnost

bezbednost (podnošenje)

# Lekovi u lečenju bola - NSAIL

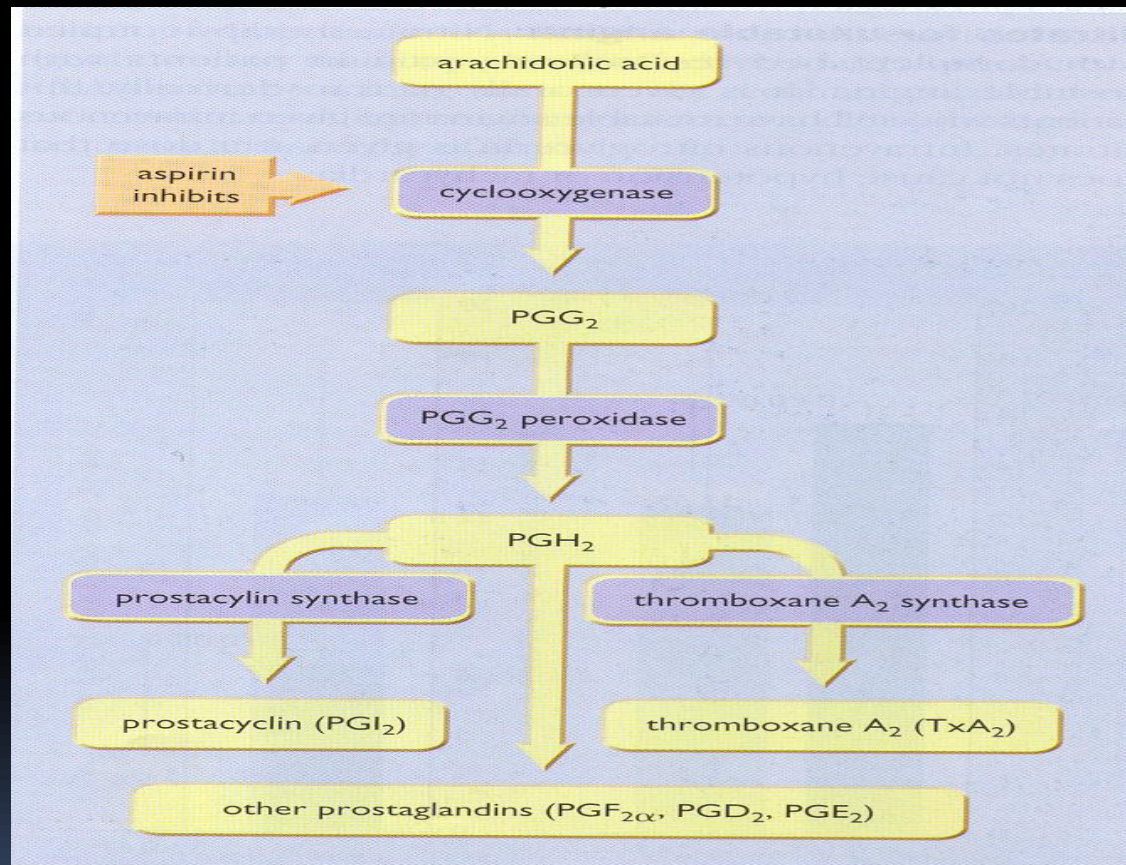
- 1) salicilati (ASK, Na-salicilat, salicilamid)
- 2) pirazoloni
- 3) paracetamol
- 4) ostali NSAIL (derivati sirćetne kiseline, propionske, oksikami)
- 5) selektivni inhibitori ciklooksigenaze

# Lekovi u lečenju bola - NSAIL



**Fig. 17.7 Arachidonic acid and its metabolites.** (NSAIDs, nonsteroidal anti-inflammatory drugs)

# Lekovi u lečenju bola - NSAID



**Fig. 8.21 Mechanism of action of aspirin.** Aspirin blocks the activity of cyclooxygenase and reduces the formation of prostacyclin and thromboxane A<sub>2</sub>. PGG<sub>2</sub> and PGH<sub>2</sub> are both prostaglandin cyclic endoperoxides and are unstable intermediates.

# Efekti metabolita arahidonske kiseline nastalih delovanjem ciklooksigenaze

trombociti - TXA<sub>2</sub> – agregacija trombocita i vazokonstrikcija

vaskularni epitel - PGI<sub>2</sub> – sprečavanje agregacije trombocita i vazodilatacija

git: PGI<sub>2</sub>, PGE<sub>2</sub>, PGE<sub>1</sub> – lučenje sluzi i HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>  
(mizoprostol -analog PGE<sub>1</sub> - smanjuje ošteć.

sluznice želuca pri hroničnoj primeni NSAID)

bubreg: PGI<sub>2</sub>, PGE<sub>2</sub> – poveć. protok krvi kroz bubreg i diurezu

PGF<sub>2</sub>α – kontrakcija materice

# Lekovi u lečenju bola - NSAIL

COX<sub>1</sub> – konstitutivna (sintetiše zaštitne PG)

COX<sub>2</sub> – inducibilna – stimulisana patološkim primenama  
(citokinima, endoperoksidima, lizozomalnim enzimima)

Delovanja NSAIL

Antiinflamatorno

Prostaglandini omogućavaju ispoljavanje efekata endogenih medijatora zapaljenja kao što su bradikinin, C<sub>3</sub> i C<sub>5</sub> komponente komplementa, degradacioni produkti fibrina i faktor aktivacije trombocita:

vazodilatacija, edem i oštećenje tkiva uzrokovano hemotaksom

oslobađanje histamina i serotonina

oslobađanje lizozomalnih enzima

# Lekovi u lečenju bola - NSAID

## Analgetski efekt

-PGE<sub>1</sub>, PGE<sub>2</sub> i PGI<sub>2</sub> povećavaju osetljivost senzitivnih nerava na bolne impulse, medijatore zapaljenja – hiperalgezija

## Antipiretički efekt

-endotoksini bakterija, patološke promene malignih procesa, tromboembolizam, hronična zapaljenja - pirogene supstance → makrofagi → (IL-1) → hipotalamus (pov. PGE<sub>1</sub>, PGE<sub>2</sub>, PGE<sub>2</sub>) =  
↑ tel. temp.



# Indikacije za NSAID

bol umereno jakog intenziteta (glavobolja, zubobolja)

zapaljenski procesi u zglobovima i mekim tkivima (reumatizam, upala mišića)

postoperativni bol

kolike

dismenoreja

kao antipiretici u febrilnim stanjima

niske doze aspirina za antiagregaciono delovanje

polipi kolona; redukcija karcinoma kolona

# Lekovi u lečenju bola - NSAID

## 1) Acetilsalicilna kiselina (ASK)

ireverzibilni inhibitor COX<sub>1</sub> i COX<sub>2</sub>

Delovanje:

-antiagregacijsko (70-100 mg) – (u prevenciji kardiovaskularnih komplikacija, sekundarna prev. infarkta)

-analgetičko (4 x 500 mg) (glavobolja, artralgijske, mialgijske)

# Lekovi u lečenju bola - NSAID

antipiretičko (4-6 x 500 mg)

antiinflamatorno (6-8 gr), u lečenju  
reumatske groznice, reumatskog artritisa,  
juvenilnog (u dečijem uzrastu)

epidemiološke studije: redukcija Ca kolona!

interakcije – posledica FK osobina

% vezivanja za proteine plazme visok (OAL,  
derivati sulfoniluree)

kontraindikacije -

# Lekovi u lečenju bola - NSAID

pirazoloni

aminofenazon, metamizol (noraminofenazon),  
propifenazon

kolike i postoperativni bol

neželjena dejstva: agranulocitoza

(Analgin<sup>®</sup>, Baralgin M<sup>®</sup>, Novalgetol<sup>®</sup>)

kratkotrajna primena kod jakih bolova

(postoperativni, posttraumatski bol, kolike)!

propifenazon, paracetamol, kofein, kodein

(Caffetin<sup>®</sup>)

# Lekovi u lečenju bola - NSAID

paracetamol

deluje na ciklooksigenazu u CNS-u

analgetik, antipiretik (centralno dejstvo)

nema antiinflamatorno i antiagregaciono dejstvo

doze – ne više od 4 – 6 g/dan

metabolizam – glukuronidacija; 3A4 N acetil  
benzokinin imin – hepatotoksičan!

Th: acetil cistein (donor SH grupa) -dati što pre,  
1-4h nakon trovanja

OTC preparat, ipak – trajanje lečenja?

# Lekovi u lečenju bola - NSAIL

NSAIL (ostali) – derivati sirćetne kiseline:

diklofenak, ketorolak, indometacin, etodolak\*, sulindak

indikacije: zapaljenski procesi u zglobovima praćeni bolom i otokom (reumatoidni artritis, osteoartritis, ankilozirajući spondilitis)

artralgije, mialgije

metastaze u kostima (inflamatorna komponenta),  
postoperativni bol

kolike – diklofenak, ketorolak (Zodol®)

oftalmologija – diklofenak, indometacin, ketorolak

sulindak (“renal-sparing effect”)

# Lekovi u lečenju bola - NSAID

Derivati propionske kiseline:

- ibuprofen, naproksen, flurbiprofen, ketoprofen

oksikami (duže  $t_{1/2}$ )

- piroksikam, tenoksikam, meloksikam (Movalis)

# Lekovi u lečenju bola - NSAIL

	Aspirin (moderate dose)	<u>paracetamol</u>	<u>indometacin</u>	Ibuprofen	<u>valdecoxib</u>
Analgesic	++	++	++	+	+
Anti-inflammatory	+	-	+++	+	+
Antipyretic	+	+	+	+	+
<u>Git</u> bleeding	+	-	+	low	low



# Lekovi u lečenju bola - NSAID

Selektivni inh. inducibilne COX2 se bolje podnose u odnosu na neselektivne

ne deluju antiagregacijski:

- meloksikam, etodolak – delimično selektivni
- koksibi – celekoksib, etorikoksib (rofekoksib i valdekoksib povučeni iz prometa)
- nimesulid – ograničeno trajanje terapije

# Neželjena delovanja NSAID

zbog blokade sinteze prostaglandina:

1. najčešće dozno zavisna gastrointestinalna  
ND

blokada sinteze PGE<sub>2</sub> and PGI<sub>2</sub> (inhibicija  
COX<sub>1</sub>)

osećaj bola u stomaku (pečenje) – dispepsija,  
mučnina

peptički ulkus

krvarenje

# Neželjena delovanja NSAID

2. Oštećenje funkcije bubrega – smanjenje GF –  
retencija natrijuma i vode

Povećanje krvnog pritiska

Značajno pogoršanje srčane slabosti

Smanjenje efikasnosti diuretika, ACE inhibitora  
i antagonista angiotenzinskih receptora

3. reakcije preosetljivosti

astma, urtikarija

4. pirazoloni – depresija kostne srži

# Neželjena delovanja NSAIL

## 5. Povezanost NSAIL i KV morbiditeta

Metanaliza 3829 publikovanih rezultata o ukviru baze podataka Medline u periodu 1991 – 2011:

“kod pacijenata sa ishemijskom bolešti srca, ili kada se primenjuju u visokim dozama, najčešće propisivani NSAIL, izuzev naproksena, povećevaju rizik od AIM diklofenak i rofekoksib – rizik postoji i pri primeni nižih doza”

# Neželjena delovanja NSAID

6. paracetamol – oštećenje jetre u slučaju predoziranja (14,4 mg/kg/ 6 sati)

ibuprofen 7 mg/kg/ 8 sati

7. oštećenje bubrega i jetre

8. trudnoća – paracetamol (B); ostali I C, II i II trimestar X

9. aspirin – Reye's syndrome – kontraindikovano kod dece 14 – 16 godina

# Preporuke za primenu paracetamola i ibuprofena

paracetamol sirup (120 mg/5 ml)

2 – 3 meseca 2.5 ml ne više od 2 doze

3 – 6 meseci 2.5 ml na 6 sati

6 – 24 meseca 5 ml na 6 sati

2 – 4 god – 7.5 ml na 6 sati

4 – 6 god – 10 ml na 6 sati

ibuprofen – 20 mg/kg/dan

uzrast deteta?

# Principi u primeni NSAID

monoterapija (ne pojačava se analgetičko delovanje, a potenciraju se ND)

rezultati kliničkih studija u vezi sa primenom kombinovanih analgetičkih preparata?

početi sa najslabijim lekom

težina neželjenih delovanja proporcionalna stepenu inhibicije COX

izražena inhibicija COX – skretanje metabolizma arahidonske kiseline ka lipooksigenaznom putu i leukotrijenima!


individualni izbor i doziranje

- pratiti neželjena dejstva
- ne davati trudnicama



# antireumatici koji modifikuju bolest

suprimiraju pojedine faze zapaljenja  
mogu značajno da uspore razvoj bolesti  
ozbiljnija neželjena dejstva  
sporo nastupanje dejstva  
bez analgetičkog efekta





# antireumatici koji modifikuju bolest

1. glikokortikoidi (njima se leči 60 – 70% obolelih od RA)
2. hlorohin (antimalarik) - retinopatija i poremećaj vida  
kategorija C
3. sulfasalazin -
4. imunosupresivi – ciklosporin, azotioprin

# antireumatici koji modifikuju bolest

## 5. monoklonska antitela

infliksimumab - TNF $\alpha$ -blokator – *modulator delovanja citokina* )

rituksimumab – inhibitor aktivnosti B limfocita, efikasan kod pacijenata koji ne reaguju na TNF  $\alpha$ -blokatore

## 6. metotreksat

7. leflunomid – inhibitor sinteze pirimidina u imunim ćelijama – efikasniji od MTX

# Lekovi u lečenju gihta

Profilaksa:

1. Inhibitori reapsorpcije mokraćne kiseline:

Probenecid

2. Inhibitor sinteze mokraćne kiseline

Alopurinol

Lečenje akutnog napada:

Indometacin

Kolhicin – inhibiše leukocitima posredovano  
oštećenje zglobova uratima

# Istraživanja na Zavodu za farmakologiju vezana za NSAID

Horvat O et al .Outpatient utilization of non-steroidal anti-inflammatory drugs in three largest municipalities in South Backa district. Srp Arh Celok Lek. 2012;140(5-6):339-43

“diclofenac was NSAID with the highest consummation in all three municipalities, while ibuprofen, meloxicam and nimesulide were dispensed in much smaller amounts”

# Istraživanja na Zavodu za farmakologiju vezana za NSAID


- Eur J Drug Metab Pharmacokinet. 2009 Jan-Mar;34(1):11-7.
- Interaction of diclofenac and ketoprofen with cardioactive drugs in rats.
- Jakovljevic V, Sabo A, Tomić Z, Milijasević B, Popovic M, Vasovic V, Rasković A.

# Istraživanja na Zavodu za farmakologiju vezana za NSAID


Diklofenak je značajno smanjio koncentraciju natrijuma i povećao koncentraciju kalijuma u krvi laboratorijskih životinja.

Koncentracije diklofenaka iste na početku i kraju tretmana.

Koncentracije ketoprofena značajno manje na kraju, u odnosu na početak tretmana.



Aleksandar Raskovic et al (2013). Analgesic effects of rosemary essential oil and its interactions with codeine and paracetamol in mice.



Our findings support the folkloric use of rosemary in the management of pain and indicate a therapeutic potential of rosemary essential oil in combination with analgesic drugs. The mechanisms involved in analgesic effects of rosemary essential oil and the potential influence on cytochromes and drug metabolism should be more in-depth investigated.



***HVALA NA PAŽNJI!***