

NSAR in paracetamol: izzivi in pasti?

NSAID and paracetamol: challenges and pitfalls

Igor Locatelli, Mihaela Tršinar, Aleksander Stepanovič

Povzetek: Paracetamol in nesteroidni antirevmatiki (NSAR) se uporabljajo za lajšanje blagih oblik bolečin. Čeprav je paracetamol manj učinkovit od NSAR je zaradi večje varnosti prva izbira pri analgetični terapiji. Kljub temu pa je paracetamol potencialno nevarna učinkovina, saj se pri previsokih odmerkih (nad 4 g dnevno) pojavijo resni neželeni učinki na jetra s potencialno smrtnim izidom. Po drugi strani pa imajo NSAR dodatno protivnetno delovanje, kar je dobrodošlo pri zdravljenju tistih bolečinah, ob katerih nastajajo tudi vnetni procesi. Njihova uporabnost pa je okrnjena zaradi pojavnosti resnih neželenih učinkov na prebavilih in srčno-žilnem sistemu. S poznavanjem podrobnega mehanizma vzroka za pojav neželenih učinkov NSAR in proučevanjem vplivov različnih dejavnikov na pojavnost neželenih učinkov lahko opredelimo situacije, ko je aplikacija NSAR popolnoma varna, ali povezana z večjim tveganjem za pojav neželenih učinkov, ki ga lahko zmanjšamo z dodatno terapijo, ali pa je kontraindicirana. V članku je predstavljena optimizacija kliničnih izidov pri zdravljenju blage akutne bolečine z zdravili.

Ključne besede: Akutna bolečina, paracetamol, NSAR, nesteroidne protivnetne učinkovine.

Abstract: Paracetamol and nonsteroidal antiinflammatory drugs (NSAID) are used for treatment of mild acute pain. Despite better efficacy observed for NSAIDs in comparison to paracetamol, the later is the drug of choice as it is characterized as a very safe drug. However, serious and potentially fatal adverse effects on liver can occur when using daily doses above 4 g. On the other hand, NSAIDs also have an antiinflammatory effect that has some additional benefit in the treatment of pain caused by inflammation. Despite this, serious gastrointestinal and cardiovascular adverse effects are the cause of limited use of NSAIDs. Several studies were performed in which the mechanism of these adverse effects was proposed and factors for higher risk for developing these adverse effects were evaluated. Consequently, three different situations for NSAID administration were discussed. Completely safe NSAID use, contraindicated use, and conditionally safe use, where the risk is reduced if co-administration of other drugs is implemented. In this article the optimization of clinical outcomes for the pharmacological treatment of mild acute pain is presented.

Key words: Acute pain, paracetamol, acetaminophen, NSAID, nonsteroidal antiinflammatory drugs.

1 Uvod

Verjetno je bila ravno akutna bolečina tisto zdravstveno stanje, ki je botrovalo k temu, da je pračlovek z izostrenim čutom za opazovanje in eksperimentiranje ugotovil, da zaužitje nekaterih snovi lahko bolečino odpravi in izboljša počutje. Smo pa zaradi dosedanjega razvoja znanosti in tehnologije deležni vedenja o delovanju teh snovi, poimenovanih analgetiki, vse tja do molekulskega nivoja. S strani svetovne zdravstvene organizacije (SZO) je bila za odpravo bolečin definirana tristopenjska analgetična lestvica, ki za odpravo blagih bolečin (prva stopnja) predlaga uporabo ne-opioidnih analgetikov. Med takšne analgetike sodijo paracetamol ter nesteroidne protivnetne oz. antirevmatične učinkovine (NSAR), kamor po mehanizmu delovanja spada tudi prvi uporabljeni analgetik – acetylsalicilna kislina v visokih odmerkih (ASK). Vsi ti analgetiki pa se uporabljajo tudi pri zdravljenju hujših oblik bolečin, in sicer kot dopolnilna terapija (1).

Kljub kopici dognanj na področju razvoja in uporabe analgetikov pa zdravljenje bolečine z zdravili lahko, paradoksalno, povzroči novo bolečino, saj se zaradi dolgotrajnega jemanja zdravil s NSAR lahko pojavijo bolečine v trebuhu, ki jih kasneje največkrat diagnosticiramo kot ulkusna bolezen. Tudi paracetamol zaradi svoje potencialne hepatotoksičnosti v prevelikih odmerkih ni nič manj problematičen.

Kako torej odpraviti akutno bolečino na najpogosteje uporabljeni način, to je z aplikacijo zdravil z NSAR ali paracetamolom, ne da bi s tem povzročili nastanek nove bolečine? Sta gastrointestinalna toksičnost in hepatotoksičnost edini pasti? Na kaj mora biti oseba, ki je podkovana z znanjem o zdravilih, pozorna in kaj mora ukreniti, da bo zapletov pri uporabi teh zdravil čim manj?

2 Uporaba paracetamola pri akutni bolečini

O uporabi, učinkovitosti in varnosti paracetamola ter njegovih interakcijah z drugimi učinkovinami je bilo pred nekaj leti že veliko napisanega tudi v slovenski literaturi (2-5). V nadaljevanju bodo izpostavljene ključne točke predhodnih pregledov, podrobneje pa bodo zaznamovana nekatera nova dognanja povezana z zdravljenjem bolečine s paracetamolom in njegovim delovanjem.

Paracetamol je učinkovit analgetik in antipiretik brez protivnetnega delovanja. Na voljo je v farmacevtskih oblikah za peroralno in rektalno aplikacijo. Se hitro absorbira iz prebavnega trakta in se obsežno presnavlja v jetrih v neaktivne konjugate z glukuronsko in sulfonsko kislino. V telesu poteka tudi oksidacija paracetamola z encimi iz družine

citokromov P450 (CYP). Oksidacija paracetamola z izoencimom CYP2E1 vodi do nastanka toksičnega metabolita, N-acetil-p-benziknonimina (NAPKI), ki povzroča nekrozo jetrnih celic in tudi ledvičnih tubulov. Pri tej oksidativni poti presnove paracetamola so verjetno udeleženi tudi drugi izoencimi iz družine CYP, med njimi ima največjo vlogo CYP3A4. Pri terapevtskih odmerkih paracetamola se običajno 5% paracetamola pretvori v ta metabolit, katerega nastala količina je dovolj majhna, da se v celoti reducira z glutationom do netoksičnega konjugata. (6). Odmerjanje v skladu z navodili - maksimalni dnevni odmerek pri odraslem človeku je 4 g, pri čemer mora biti razmah med posameznimi odmerki vsaj 4 ure - le redko povzroča neželene učinke. Pri prekoračitvi maksimalnih dnevnih odmerkov pa se lahko pojavijo resni neželeni učinki ali celo smrt zaradi jetrne okvare.

2.1 Povezava med farmakokinetiko (FK) in farmakodinamiko (FD) paracetamola

Povezava med plazemsko koncentracijo učinkovine in kliničnim učinkom nam omogoča opredeliti bistvene dejavnike, ki vplivajo na časovni potek kliničnega učinka nekega zdravila, ki je največkrat različen med posameznimi skupinami ljudi. S pomočjo pristopa, ki je osnovan na farmakokinetičnem – farmakodinamičnem (FK-FD) modeliranju paracetamola, so opredelili vpliv različnega odmerjanja paracetamola na potek analgetičnega učinka. Časovni potek plazemskih koncentracij paracetamola ne sledi časovnemu poteku analgetičnega učinka paracetamola. Zakasnitev maksimalnega analgetičnega učinka za maksimalnimi plazemskimi koncentracijami (centralni prostor), ki se dosežejo od 0,5 do 1 ure po peroralni aplikaciji, je približno 1 ura (7). Tak odnos med koncentracijo in učinkom lahko opišemo z modelom prostora učinka, kjer prostor učinka največkrat predstavlja koncentracije učinkovine na mestu delovanja – torej koncentracije v biofazi. Pri paracetamolu lahko koncentracije v biofazi opredelimo s koncentracijami v cerebrovaskularni tekočini, zamik v časovnem poteku učinka pa nastane zaradi prehoda paracetamola na mesto delovanja. Ta zamik opišemo s razpolovnim časom ekvibracije med centralnim prostorom in prostorom učinka. S FK-FD modelom lahko opredelimo parametre, ki vplivajo na hitrost nastanka maksimalnega analgetičnega učinka, kar je pri vsaki analgetični terapiji bistvenega pomena. Tako so ugotovili, da je razpolovni čas ekvibracije krajši pri otrocih v primerjavi z odraslimi, kar pomeni, da se pri otrocih analgetični učinek hitreje doseže (7). Krajši čas nastopa analgetičnega učinka pri terapiji s paracetamolom dosežemo z zvečanjem začetnega (prvega) odmerka paracetamola ter zvečanjem hitrosti absorpcije paracetamola (6,7). Hitrost absorpcije je odvisna tako od farmacevtske oblike kot tudi od fizioloških pogojev (6):

- pri rektalni aplikaciji je počasnejša kot pri peroralni,
- pri peroralnih oblikah lahko hrana bistveno zmanjša hitrost absorpcije.

2.2 Zastrupitev s paracetamolom

Po podatkih iz Registra zastrupitev R Slovenije med letoma 2001 in 2005 je med zdravili, s katerimi so se odrasli ljudje zastrupili z namenom samomorilnosti, paracetamol zasedel 12. mesto (8). Delež bolnikov zastrupljenih s paracetamolom z namenom samomorilnosti,

je relativno majhno (4%), vendar je zelo verjetno, da bi se število zastrupitev močno povečalo, če bi bila prodaja paracetamola omogočena tudi izven lekarn (2,4).

Pri akutni zastrupitvi se klinični znaki hepatotoksičnosti (spremenjene vrednosti biokemičnih kazalcev jetrne funkcije, npr. povečana aktivnost serumskih transaminaz, podaljšan protrombinski čas) pokažejo šele po 2 do 4 dneh. Intenziteta je odvisna od zaužitega odmerka. Enkratni odmerek, ki povzroči zastrupitev pri odraslih ljudeh, je med 10 in 15 g. Nastanek hepatotoksičnosti je povezan z izrabo tkivnih zalog glutationa, kar privede do kumulacije toksičnega metabolita NAPKI, ki povzroča nekrozo jetrnih celic. Glutacion je tripeptid sestavljen iz cisteina, glutamata ter glicina. Majhna količina cisteina v jetrnih celicah v primerjavi s količino ostalih dveh aminokislin je omejujoči faktor pri hitrosti obnove izrabljenih zalog glutationa. Aplikacija N-acetilcisteina kot specifičnega antidota pri zastrupitvah s paracetamolom poveča zaloge izrabljenega glutaciona v jetrnih celicah, saj je N-acetilcistein donor cisteina ter posledično prekurzor glutaciona (9,10). N-acetilcistein je brez recepta dostopen v obliki zrnca za peroralno raztopino (Fluimukan®), urgentno pa ga običajno aplicirajo intravensko in sicer 6-12 ur po zaužitju prevelikega odmerka paracetamola. Prednost intravenske aplikacije pred peroralno je v hitrejšem dosegu učinka ter lažjem dajanju pri bolnikih, ki bruhaajo, saj N-acetilcistein pri zelo velikih odmerkih povzroča slabost (9). Pri akutni zastrupitvi s paracetamolom je priporočeni prvi odmerek peroralno apliciranega N-acetilcisteina 140 mg/kg telesne mase (cca. 10 g) in nato še 17 odmerkov po 70 mg/kg na vsake 4 ure – skupaj 3 dni. Odmerek intravensko apliciranega N-acetilcisteina pa je 150 mg/kg telesne mase v obliki kratkotrajne infuzije (15 – 60 min), nakar sledi 4-urna infuzija s hitrostjo 12,5 mg/kg na uro, za tem pa še 16-urna infuzija s hitrostjo 6,25 mg/kg na uro (9).

Aplikacija N-acetilcisteina do 12 ur po zaužitju prekomernega odmerka paracetamola popolnoma zaščiti bolnika pred poškodbami jeter (11). V tem času pa se prvi klinični znaki zastrupitve še sploh ne pojavijo. Znak povečanega tveganja za poškodbo jeter je močno povišana plazemska koncentracija paracetamola, ki jo začnejo spremljati 4 ure po zaužitju večjega odmerka paracetamola. Če je plazemska koncentracija paracetamola 4 ure po zaužitju prevelikega odmerka večja od 150 µg/mL, obstaja povečano tveganje za pojav poškodb jeter (Rumack-Matthew nomogram) (9). Tudi aplikacija N-acetilcisteina v kasnejšem obdobju (npr. več kot 24 ur po zastrupitvi) zmanjša tveganje za pojav zapletov zaradi hepatotoksičnosti, vendar je potrebno bolniku skrbno spremljati bolnikovo jetrno funkcijo; protrombinski čas ter aktivnosti serumskih transaminaz (ALT in AST) (9,11).

Toksičen metabolit NAPKI pa ne nastaja samo v jetrnih celicah, temveč tudi v ledvičnih tubulih. Čeprav se pri hudih zastrupitvah s paracetamolom običajno poleg hepatotoksičnosti pojavi tudi nefrotoksičnost, je mehanizem nastanka toksičnega metabolita v jetrih malenkostno različen kot pri ledvicah. Nastanek NAPKI v ledvicah verjetno ni povezan samo z aktivnostjo CYP2E1, temveč tudi z aktivnostjo encima prostaglandin-endoperoksid sintazo (PGES) (10). Na to nakazuje tudi dejstvo, da se nefrotoksičnost lahko pojavi tudi neodvisno od hepatotoksičnosti. Očitno je količina nastanka toksičnega metabolita v ledvicah do neke mere neodvisna od količine nastale v jetrih. Prav tako se lahko ledvična odpoved pojavi že pri nižjih odmerkih paracetamola in ni odvisna od odmerka. Tudi vloga N-acetilcisteina kot

antidota za zmanjševanje toksičnosti na ledvici še ni povsem potrjena. Vsekakor velja, da je bolnikom pri zastrupitvah s paracetamolom potrebno spremljati tudi ledvično funkcijo (12).

Pri nekaterih ljudeh lahko pride do pojava resnih neželenih učinkov tudi ob jemanju paracetamola v priporočenih odmerkih. Dejavniki tveganja so (13):

- predhodna jetrna ali ledvična odpoved,
- kronično uživanje prekomernih količin alkohola zaradi indukcije izoencima CYP2E1,
- sočasno jemanje učinkovin, ki inducirajo izoencima CYP2E1 ter CYP3A4,
- stradanje oz. močno zmanjšan vnosa hrane zaradi zmanjšanih zalog glutaciona,
- Gilbertov sindrom.

Pri teh ljudeh jemanje paracetamola ni priporočljivo oziroma je odmerek paracetamola potrebo zmanjšati.

2.3 Farmakokinetične interakcije s paracetamolom

Glavna in najpomembnejša farmakokinetična interakcija paracetamola z ostalimi sočasno apliciranimi učinkovinami je interakcija z učinkovinami, ki so induktorji izoencima CYP2E1 in ostalih encimov iz družine CYP. Med temi sta najpomembnejša izoniazid ter fenitoin, sledijo pa še rifampicin, karbamazepin in barbiturati. Mehanizem te interakcije temelji na povečani hepatotoksičnosti paracetamola zaradi povečanega nastanka toksičnega metabolita NAPKI. Ta interakcija ima pomen le pri predhodnem dolgotrajnem jemanju omenjenih učinkovin. Ravno obraten učinek – torej zmanjšanje nastanka toksičnega metabolita – pa se zgodi, ko se omenjene učinkovine začne jemati ob predhodnem kroničnem jemanju paracetamola, saj je prvi učinek teh učinkovin zaviranje encimov CYP in šele kasneje začne prevladovati indukcijski učinek (2,3).

Podobno tudi uživanje alkohola vpliva na metabolizem paracetamola. Kronično uživanje večjih količin alkohola povzroči zmanjšanje zalog glutaciona v jetrnih celicah ter indukcijo jetrnih encimov, med drugim tudi izoencima CYP2E1, kar oboje poveča tveganje za pojav hepatotoksičnosti pri sočasnem jemanju paracetamola. Pri akutni zastrupitvi z alkoholom pa le-ta zavira encim CYP2E1, kar sicer deluje protektivno, vendar le dokler se etanol ne izloči iz telesa (14,15).

3 Uporaba NSAR pri akutni bolečini

Nesteroidni antirevmatiki so skupina učinkovin z analgetičnim, antipiretičnim in protivnetnim (antirevmatičnim) delovanjem. Slednji učinek je posledica njihovega perifernega delovanja; po tem se tudi razlikujejo od paracetamola. NSAR delimo v dve skupini; neselektivni zaviralci ciklooksigenaze (COX) oz. klasični NSAR ter selektivni zaviralci COX-2 oz. koksibi, ki so novejša skupina učinkovin. Nekateri klasični NSAR izkazujejo v *in vitro* pogojih večjo afiniteto do COX-1 kot do COX-2, npr. ketoprofen, naproksen in ibuprofen. Po drugi strani pa drugi klasični NSAR v pogojih *in vitro* izkazujejo večjo afiniteto do COX-2 kot do COX-1, npr. nabumeton, nimesulid, etodolak in meloksikam, vendar ne spadajo v skupino selektivnih zaviralcev COX-2, za katere je

potrjeno, da tudi v terapevtskem koncentracijskem območju, torej *in vivo*, selektivno zavirajo samo COX-2. Rezultati *in vitro* raziskav selektivnosti COX-2 inhibicije so namreč zelo različni in so odvisni od metode, s katero se afiniteta določi. (16-17).

V Registru zdravil RS so navedene naslednje učinkovine, ki po mehanizmu delovanja (zaviranje encima COX) spadajo v skupino NSAR:

- M01AB: diklofenak, etodolak, indometacin,
- M01AC: meloksikam,
- M01AE: deksketoprofen, ibuprofen, ketoprofen, naproksen, oksaprozín,
- M01AH: celekoksib, etorikoksib, parekoksib, valdekoksib (prodaja umaknjena I. 2005),
- M01AX: nabumeton, nimesulid,
- N02BA: acetilsalicilna kislina (ASK), ki je ireverzibilni zaviralec COX-1.

Nekaj podatkov povezanih z uporabo NSAR je podanih v preglednici 1.

3.1 Neželeni učinki NSAR na prebavni trakt

Najpogostejši neželeni učinek neselektivnih zaviralcev COX so učinki na prebavni trakt. V blagi obliki se kažejo kot dispepsija. Dolgotrajno jemanje neselektivnih NSAR lahko privede do erozij ter razjed na želodcu ali dvanajstniku z možnim pojavom resnih zapletov; kot so perforacija, krvavitev in obstrukcija (PKO). Neželeni učinki na prebavni trakt so bolj izraženi pri višjih odmerkih NSAR (20). Niso vsi NSAR enako škodljivi; terapijo z ASK (protibolečinska terapija), naproksenom in ketoprofenom so povezali z največjim tveganjem za pojav krvavitev v zgornjem prebavnem traktu tudi pri nizkih odmerkih. Uporabo meloksikama in deksketoprofena so povezali s srednjim tveganjem, medtem ko so diklofenak, etodolak, nimesulid in ibuprofen učinkovine z nižjim tveganjem. V primerjavi s klasičnimi NSAR imajo selektivni zaviralci COX-2 manjšo pojavnost neželenih učinkov na prebavni trakt (17). Mehanizem vzroka pojava neželenih učinkov na prebavi trakt pri neselektivnih zaviralcih COX je moč pojasniti z njihovim perifernim zaviranjem izoencima COX-1, zaradi česar se zmanjša produkcija citoprotektivnih prostaglandinov v želodcu. Ti prostaglandini imajo namreč protisekrecijsko in zaščitno vlogo sluznice v prebavnem traktu (21). Njihova produkcija pa ni motena pri uporabi selektivnih zaviralcev COX-2, saj ta izoencim ni konstitutivno prisoten v prebavilih. Kljub temu pa so selektivni zaviralci COX-2 kontraindicirani pri že razviti ulkusni bolezni, saj je COX-2, ki je inducibilen, prisoten na mestu poškodbe sluznice prebavnega trakta in predstavlja sekundarno linijo obrambe. Tako bi aplikacija selektivnih zaviralcev COX-2 tudi poslabšala stanje ulkusne bolezni.

Dejavniki tveganja, ki pri jemanju teh NSAR povečajo možnost resnih PKO zapletov ulkusne bolezni, so:

- zaplet ulkusne bolezni v preteklosti (razmerje obetov 13,5),
- uporaba več različnih NSAR (razmerje obetov 9),
- visok odmerek NSAR (razmerje obetov 7),
- sočasno zdravljenje z antikoagulantmi (razmerje obetov 6,4),
- ulkusna bolezen v preteklosti (razmerje obetov 6,1),
- starost nad 70 let (razmerje obetov 5,6),
- sočasno zdravljenje s kortikosteroidi (razmerje obetov 2,2).

Preglednica 1: Nekateri podatki povezani z odmerjanjem NSAR pridobljenih iz posameznih povzetkov glavnih značilnosti zdravil (SPC) (18).

Table 1: Some data related to NSAIDs dosing regimens collected from the Summary of product characteristics (SPC) of each drug (18).

Učinkovina	Odmerjanje	Maksimalni dnevni odmerek	Jemanje s hrano	Načini aplikacij(-e)	$t_{1/2}$ ⁽¹⁹⁾
celekoksib	200 mg 1x/dan	400 mg	ni potrebno	PO	8-12 h
etorikoksib	30-60 mg 1x/dan	120mg	ni potrebno	PO	22 h
parekoksib	20-40 mg 2-3x/dan	80 mg	/	IV ali IM	22 min
diklofenak	50-75 mg 1-2x/dan (IR, duo) 75 oz. 100 mg 1x/dan (SR)	150 mg	ni potrebno ^d DA (za SR)	PO (IR, SR), REC, IM, LO, LT	1-2 h
etodolak	300-600 mg 2x/dan	1200 mg	DA	PO (IR, SR)	7 h
meloksikam	7,5-15 mg 1x/dan	15 mg	DA	PO, REC, IM	13-20 h
naproksen	275-550 mg 1-3x/dan ^a 375-500 mg 1-2x/dan ^b	1650 ^a (875 ^{a,c}) mg 1500 ^b mg	ni potrebno	PO	12-15 h
ibuprofen	200-400 mg 2-4x/dan	2400 (1200 ^c) mg	DA	PO	2-2.5 h
ketoprofen	50 mg do 4x, 100 mg 2x/dan (IR) 150 ali 200 mg 1x/dan (SR)	200 mg	DA	PO (IR, SR), REC, IV, IM, LT	2 h
deksketoprofen	12,5 mg do 6x, 25 mg 3x/dan	75 mg	ni potrebno	PO, IV, IM	1.7 h
nimesulid	100 mg 2x/dan	200 mg	DA	PO	3,2-6 h
ASK	500-1000 mg do 4x/dan	4000 mg	DA ^d	PO	20 min

ASK; acetilsalicilna kislina, PO; peroralno, IR; hitro sproščanje, SR; podaljšano sproščanje, REC; rektalno, IV; intravensko, IM; intramuskularno, LT; lokalno transdermalno, LO; lokalno okularno, $t_{1/2}$; razpolovni čas eliminacije,

^a za natrijev naproksenat,

^b za naproksen,

^c za samozdravljenje,

^d pri gastrorezistentnih oblikah je nujno jemanje pred obrokom, na prazen želodec.

3.1.1 Preprečevanje neželenih učinkov NSAR na prebavila

Zaviralci protonске črpalke (ZPČ) učinkovito preprečujejo in zdravijo razjede želodca in dvanajstnika ter lajšajo dispeptične težave pri bolnikih, ki jemljejo neselektivne NSAR. Z zaviranjem protonске črpalke v steni želodca, zmanjšajo izločanje želodčne kisline. V študijah so se izkazali za učinkovitejše od placeba in H₂ antagonistov. Z dvigom pH želodčnega soka je zmanjšano tudi nastajanje pepsina iz pepsinogena. Zaradi lažje odločitve o uvedbi ZPČ ob zdravljenju z neselektivnimi NSAR bolnike glede na dejavnike tveganja za pojav neželenih učinkov na prebavila razvrstimo v tri skupine (21,22):

- bolniki z majhnim tveganjem:
 - sem uvrščamo bolnike brez dejavnikov tveganja,
- bolniki s povečanim tveganjem:
 - starejši bolniki (> 70 let),
 - bolniki z ulkusno boleznijo v preteklosti,
 - bolniki, ki prejemajo visoke odmerke NSAR,
- bolniki, ki jemljejo majhen odmerek acetilsalicilne kisline oz. druge antiagregacijske učinkovine, kortikosteroide ali prejemajo antiokagulantno zaščito,
 - bolniki z velikim tveganjem:
 - bolniki z zapletom ulkusne bolezni v preteklosti.

Večina dejavnikov tveganja je med seboj primerljivih. Izjema so bolniki z zapletom ulkusne bolezni v preteklosti, pri katerih je tveganje veliko. Starost bolnika je relativni dejavnik tveganja. Tveganje je povečano pri starosti nad 70 let, pri tistih starih med 65 in 70 let pa se za zaščito odločamo individualno. Veliko bolnikov jemlje poleg NSAR, ki ga predpiše zdravnik, še kak drug NSAR, ki ga kupijo v lekarni. V ZDA je takih bolnikov okoli 40 %. Zato je potrebna natančna anamneza o zdravilih, ki se dobijo brez recepta. Okužba s bakterijo *H. pylori* je pomemben dejavnik tveganja za nastanek zapletov na zgornjih prebavilih. Ker je testiranje vseh bolnikov pred uvedbo zdravljenja z NSAR nemogoče, je smiselno testiranje in eventualna eradikacija bakterije pri tistih z ulkusno boleznijo v preteklosti.

Terapijo z ZPČ uvedemo za preprečevanje neželenih učinkov NSAR na prebavila in sicer glede na prisotnost dejavnikov tveganja in sočasno jemanje nizkega odmerka acetilsalicilne kisline (Preglednica 2). Sočasno jemanje neselektivnih NSAR in nizkih odmerkov ASK pa ne prinaša kardiovaskularnih koristi, če se aplicirajo istočasno (3). Na primeru interakcije ASK in ibuprofena so namreč ugotovili, da ibuprofen kot reverzibilni inhibitor COX-1 alosterično prepreči kovalentno vezavo ASK na COX-1 v trombocitih ter s tem izniči antiagregacijsko delovanje ASK. Zato so predlagali časovni zamik pri aplikaciji teh dveh učinkovin, in sicer na vsaj 0,5 urno zakasnitev aplikacije ibuprofena za zadnjim odmerkom ASK oz. 8 urno zakasnitev aplikacije ASK za zadnjim odmerkom ibuprofena (3, 23).

Preglednica 2: Priporočena terapija z NSAR pri bolnikih z različnim tveganjem za pojav neželenih učinkov na prebavila glede na predhodno antiagregacijsko terapijo z ASK (21,22).

Table 2: Recommended use of NSAID according to previous treatment with low-dose aspirin for patients with different risk of serious gastrointestinal adverse effects (21,22).

	Bolniki z majhnim tveganjem	Bolniki s povečanim tveganjem	Bolniki z visokim tveganjem
brez ASK	zaščita z ZPČ ni potrebna	neselektivni NSAR + ZPČ ali zaviralec COX-2	zaviralec COX-2 + ZPČ
ASK-AG	zaščita z ZPČ ni potrebna	neselektivni NSAR + ZPČ	zdravljenje z NSAR ni priporočljivo

ASK; acetilsalicilna kislina, AG; antiagregacijska terapija, ZPČ; zaviralec protonske črpalke.

3.2 Neželeni učinki NSAR na srčno-žilni sistem

Mehanizem vzroka pojava trombotičnih zapletov pri selektivnih zaviralcih COX-2 je moč razložiti ravno s selektivnostjo zaviranja izoencima COX-2, ki je inducibilen encim, katerega aktivnost se na periferiji lokalno poveča na samem mestu vnetnega procesa. Zaradi zaviranja tega encima se zmanjša sinteza PGE₂ in PGI₂. Slednji zavira agregacijo trombocitov. Po drugi strani pa agregacijo trombocitov spodbuja tromboksan A₂, ki nastaja v trombocitih z izoencimom COX-1. Pri aplikaciji NSAR z večjo afiniteto do COX-2 kot do COX-1 se poruši ravnovesje med zaviranjem in spodbujanjem agregacije trombocitov v korist slednjega (24). To pa lahko vodi do pojava nevarnih trombotičnih zapletov.

Po umiku rofekoksiba s trga l. 2004 zaradi povečanega tveganja za pojav trombotičnih dogodkov, kot sta miokardni infarkt ter možganska kap, je Evropska agencija za zdravila (EMA) začela intenzivno zbirati podatke o srčno-žilni varnosti ostalih NSAR, tudi neselektivnih zaviralcev COX. Podatki zbrani s strani Odbora za zdravila za humano uporabo (CHMP) namreč nakazujejo na to, da selektivno zaviranje COX-2 ni bistveni dejavnik pri pojavu trombotičnih dogodkov. Ugotovili so, da je jemanje visokih odmerkov *neselektivnih* NSAR tudi povezano s povečanim tveganjem za nastanek trombotičnih dogodkov. Konkretno so za etorikoksib, ketoprofen, diklofenak in ibuprofen podali oceno povečanega tveganja za pojav trombotičnih dogodkov, če se dalj časa jemljejo v visokih dnevni odmerkih; to je 90 mg za etorikoksib, 200 mg za ketoprofen, 150 mg za diklofenak ter 2400 mg za ibuprofen. Pri nižjih odmerkih pa je uporaba teh učinkovin relativno varna (25,26). Pri uporabi naproksena v odmerku 1000 mg/dan je bilo tveganje za pojav trombotičnih dogodkov bistveno manjše kot pri selektivnih zaviralcih COX-2.

Pri ljudeh, ki imajo povečano tveganje za pojav trombotičnih dogodkov (ishemična bolezen srca ter srčno-žilne in možganske žilne bolezni), se uporaba NSAR ne priporoča. Izjema je naproksen. Le-ta se lahko uporablja tudi pri teh ljudeh, vendar le če nimajo povečanega tveganja za pojav neželenih učinkov na prebavni trakt (22, 27). Hudo srčno popuščanje je kontraindicirano z jemanjem vseh NSAR (tudi naproksena). Za varno uporabo NSAR z vidika neželenih učinkov na srčno-žilni sistem so vključena še naslednja priporočila s strani CHMP (25,26):

1. pri zdravilih z NSAR, ki se izdajajo brez recepta, je potrebno bolnika še posebej opozoriti na nevarnost pojava resnih neželenih učinkov pri prekoračitvi priporočenega dnevnega odmerka za samozdravljenje,

2. pri predpisovanju zdravila z NSAR naj se upošteva celotni varnostni profil, ki je opisan v povzetku glavnih značilnosti zdravil,
3. uporabljaj naj se najnižji učinkovit odmerki v najkrajšem možnem trajanju zdravljenja, ki je potrebno za lajšanje simptomov,
4. preklop na drugi NSAR naj se ne zgodi brez predhodne ocene celotnega varnostnega profila takšne spremembe terapije.

3.3 Neželeni učinki NSAR na ledvica

Vsi NSAR vplivajo na delovanje ledvic tako, da posredno preko zaviranja sinteze prostaglandinov spreminjajo renalno hemodinamiko (premer krvnih žil v ledvicah). Tudi selektivni zaviralci COX-2 imajo tu enak učinek, saj je izoencim COX-2 v ledvicah konstitutivno prisoten. Vpliv NSAR na spremenjeno delovanje ledvic (blaga akutna ledvična odpoved) se zgodi dokaj pogosto, vendar le redko privede do kliničnih znakov ledvične odpovedi (npr. pojav edemov).

Škodljive vplive NSAR na ledvica je mogoče razložiti z vpletanjem NSAR v proces glukuronidacije mediatorjev arahidonske kisline (prostaglandini, leukotrieni in ostali). Vpliva na renalno hemodinamiko nimajo samo prostaglandini, temveč tudi ostali mediatorji arahidonske kisline (npr. leukotrieni), ki delujejo vazokonstriktivno. Pri aplikaciji NSAR sinteza teh mediatorjev ni zavirana, ker njihova sinteza poteka z drugimi encimi – pri leukotrieni je to lipooksigenaza. Večina NSAR ali njihovih metabolitov se v telesu glukuronidira, zato so to spojine, ki so potencialni zaviralci UDP-glukuronozil transferaz (UGT). Verjetno pride pri uporabi NSAR do zaviranja glukuronidacije prostaglandinov in leukotrienov. Po drugi strani pa zaradi zaviranja sinteze prostaglandinov nastaja več leukotrienov. Ker se le-ti obenem tudi počasneje presnavljajo, se njihova količina poveča. Posledično se lahko poruši homeostaza renalne hemodinamike, kar se lahko kaže kot blaga akutna ledvična odpoved (28). Zaradi neželenih učinkov NSAR na renalno hemodinamiko, se njihova uporaba pri ljudeh s hudo ledvično odpovedjo ne priporoča.

4 Primerjava učinkovitosti neopioidnih analgetikov pri akutni bolečini

Učinkovitost terapije z analgetiki se ocenjuje s pomočjo parametra NNT (ang. number needed to treat), ki je definiran kot število ljudi, ki jim je potrebno dati nek analgetik, da vsaj eden izmed njih doseže zmanjšanje občutenja bolečine za 50% v primerjavi s placebom. Na

primer, če je vrednost NNT enaka 4 za paracetamol, to pomeni, da na vsake 4 bolnike vsaj eden izmed njih občuti zmanjšanje bolečine za vsaj 50%. Ostali trije pa lahko tudi doživijo značilen upad bolečine (npr. za 30 ali 40 %), vendar te informacije NNT ne zajema. Drugi parameter, s katerim lahko ocenimo učinkovitost analgetikov, je zmanjšanje vrednosti na desetstopenjski analogni lestvici za ocenjevanje bolečine (VAS - visual analog scale) za več kot 1,3 mm (29).

Paracetamol v odmerku 500 ali 1000 mg velja za analgetik prvega izbora pri zdravljenju blage do zmerne akutne bolečine (29). Med posameznimi učinkovinami znotraj skupine NSAR ni bistvene razlike v učinkovitosti. Podatki o vrednostih NNT pri akutni pooperativni bolečini (preglednica 3) kažejo, da je analgetični učinek 1000 mg paracetamola primerljiv s 600 mg ASK ter 220 mg naproksena ter 200 mg ibuprofena. Močnejši analgetični učinek izkazujejo zdravila s 500 mg naproksena, 400 mg ibuprofena ter 50 mg diklofenaka (30).

Večanje optimalnih odmerkov NSAR, v primeru ko je akutna neregulirana bolečina še vedno prisotna, te bolečine ne bo zmanjšalo, poleg tega se bo povečalo tveganje za pojav neželenih učinkov. Tudi kombinacija dveh različnih NSAR analgetičnega učinka ne poveča, lahko pa poslabša varnost terapije (31). Rešitev za odpravo srednje hude bolečine je kombinacija paracetamola s šibkimi opioidi, npr.

Preglednica 3: Vrednosti NNT za enkratni odmerek paracetamola in nekaterih najpogosteje uporabljenih NSAR za blaženje akutnih bolečin (30).

Table 3: NNTs for single dose paracetamol and other commonly prescribed NSAIDs used for treatment of acute pain (30).

Učinkovina:	NNT [95% CI]
paracetamol 1000 mg	4,6 [3,8 – 5,4]
ASK 600 mg	4,4 [4,0 – 4,9]
naproksen 220 mg	3,4 [2,4 – 5,8]
ibuprofen 200 mg	3,7 [2,9 – 4,9]
naproksen 500 mg	2,7 [2,3 – 3,3]
ibuprofen 400 mg	2,7 [2,5 – 2,9]
diklofenak 50 mg	2,7 [2,4 – 3,1]

tramadolom.

NNT; število ljudi, ki jim je potrebno dati nek analgetik, da vsaj eden izmed njih doseže zmanjšanje občutenja bolečine za 50% v primerjavi s placebom ASK; acetilsalicilna kislina, 95%CI; 95% interval zaupanja.

5 Zaključek

Paracetamol je zdravilo izbora za zdravljenje blage do zmerne akutne bolečine, predvsem zaradi ugodnega profila varnosti. Pri terapevtskih odmerkih so neželeni učinki zelo redki. Po drugi strani so NSAR bolj učinkoviti analgetiki v primerjavi s paracetamolom in se uporabljajo, ko paracetamol ne zmanjšuje (več) občutka bolečine. Vendar se pri NSAR resni neželeni učinki lahko pojavijo tudi pri terapevtskih odmerkih, in sicer pri ljudeh z dejavniki tveganja za razvoj resnih neželenih učinkov NSAR, torej pri ljudeh z ulkusno boleznijo ali srčno-žilnimi boleznimi. V teh primerih so NSAR lahko tudi kontraindicirani. Bolnike je potrebno na neželene učinke NSAR še posebej opozoriti pri izdaji ibuprofena in

natrijevega naproksena. V primeru, ko zaradi večje stopnje akutne bolečine obe terapiji odpovesta, je kombinacija paracetamola z šibkimi opioidi naslednja izbira.

6 Literatura

- Waterfield J. Non-opioid analgesics: prescribing rationale and uses. *Nurse prescribing* 2008; 6: 496-501.
- Dolinar T, Mrhar A. Paracetamol - učinkovito in varno zdravilo? *Farm Vestn* 2005; 56: 229-240.
- Tršinar M. Samozdravljenje glavobola. *Farm Vestn* 2007; 58: 45-57.
- Mlinarič A. Nekaj uporabnih zanimivosti o paracetamolu ali zakaj naj bi izdelki s paracetamolom ostali v lekarnah. *Farmakon* 2007; 26: 1.
- Mlinarič A. Interakcije med najpogosteje uporabljenimi analgetiki in drugimi zdravili. *Farmakon* 2005; 25: 2.
- Shinoda S, Aoyama T, Aoyama Y, Tomioka S, Matsumoto Y, Ohe Y. Pharmacokinetics/Pharmacodynamics of Acetaminophen Analgesia in Japanese Patients with Chronic Pain. *Biol Pharm Bull* 2007; 30: 157-161.
- Gibb IA, Anderson BJ. Paracetamol (Acetaminophen) pharmacodynamics: interpreting the plasma concentration. *Arch Dis Child* 2008; 93: 241-247.
- Brvar M, Možina M. Zastrupitve z zdravili v Sloveniji. *Zdrav Vestn* 2008; 77: 39-45.
- Heard KJ. Acetylcysteine for Acetaminophen Poisoning. *N Engl J Med* 2008; 359: 285-292.
- Bessems JGM, Vermeulen NPE. Paracetamol (Acetaminophen)-Induced Toxicity: Molecular and Biochemical Mechanisms, Analogues and Protective Approaches. *Crit Rev in Toxicol* 2001; 31: 55-138.
- Jones A. Over-the-counter Analgesics. A Toxicologic Perspective. *Am J Ther* 2002; 9: 245-257.
- Mazer M, Perrone J. Acetaminophen-Induced Nephrotoxicity: Pathophysiology, Clinical Manifestations, and Management. *J Med Tox* 2008; 4: 2-6.
- Lubel JS, Angus PW, Gow PJ. Accidental paracetamol poisoning. *MJA* 2007; 186: 371-372.
- Hersh EV, Pinto A, Moore PA. Adverse Drug Interactions Involving Common Prescription and Over-the-Counter Analgesic Agents. *Clin Ther* 2007; 29: 2477-2497.
- Anderson BJ. Paracetamol (Acetaminophen): mechanisms of action. *Pediatric Anesth* 2008; 18: 915-921.
- Coruzzi G, Venturi N, Spaggiari S. Gastrointestinal safety of novel nonsteroidal antiinflammatory drugs: selective COX-2 inhibitors and beyond. *Acta Biomed* 2007; 78: 96-110.
- Shi S, Klotz U. Clinical use and pharmacological properties of selective COX-2 inhibitors. *Eur J Clin Pharmacol* 2008; 64: 233-252.
- www.zdravila.net
- Davies NM, Skjoldt NM. Choosing the Right Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drug for the Right Patient. *Clin Pharmacokinet* 2000; 38: 377-392.
- Laport JR, Ibáñez L, Vidal X, Vendrell L, Leone R. Upper Gastrointestinal Bleeding Associated with the Use of NSAIDs. *Drug Saf* 2004; 27: 411-420.

21. Peng S, Duggan A. Gastrointestinal adverse effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Expert Opin. Drug Saf.* 2005; 4: 157-169.
22. Jones R, Rubin G, Berenbaum F, Scheiman J. Gastrointestinal And Cardiovascular Risks of Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs. *Am J Med* 2008; 121: 464-474.
23. WHO Pharmaceuticals Newsletter No. 5, 2006-4.
24. Waksman JC, Brody A, Philips SD. Nonselective Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs ad Cardiovascular Risk: Are They Safe? *Ann Pharmacother* 2007; 41:1163-1173.
25. EMEA: Public CHMP assessment report. Medicinal products containing non-selective non steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). <http://www.emea.europa.eu/htms/human/-opinion-gen/nsaids06.htm> (dostopno 10.4.2009)
26. Koprivšek J. Poročilo Evropske agencije za zdravila (EMA) po končani znanstveni oceni srčno-žilne varnosti neselektivnih nesteroidnih protivnetnih zdravil (NSAID). *Farmakon*; 26: 5-7.
27. Chan FKL, Abraham NS, Scheiman JM, Laine L. Management of Patients on Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs: A Clinical Practice Recommendation From the First International Working Party on Gastrointestinal and Cardiovascular Effects of Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs and Anti-platelet Agents. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 2908-2918.
28. Knights K, Tsoutsikos P, Miners JO. Novel mechanisms of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced renal toxicity. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2005; 1: 399-408.
29. Sachs CJ. Oral analgesics for acute nonspecific pain. *Am Fam Physician* 2005; 71: 913-918.
30. Toms L, McQuay HJ, Derry S, Moore RA. Single dose oral paracetamol (acetaminophen) for postoperative pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; 4: 1-2.
31. Phero JC, Becker DE, Dione RA. Contemporary trends in acute pain management. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2004; 12: 209-216.