

Farmakokinetika i farmakodinamika analgetika

Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Analgesics

SUZANA MIMICA MATANOVIĆ

KBC Osijek, 31000 Osijek, Huttlerova 4

SAŽETAK Dvije su glavne skupine analgetika: neopioidni i opioidni. Neopioidne analgetike dijelimo na nesteroidne protuupalne lijekove, unutar kojih posebnu kategoriju čine salicilati i selektivni inhibitori ciklooksigenaze 2 te na druge neopioidne analgetike, poput paracetamola i metamizola. Opioidne analgetike dijelimo na snažne agoniste, blage do umjerene agoniste, opioide s miješanim učinkom na receptore te na ostale opioide (poput tramadola). Osim ovih lijekova u radu su prikazani i najvažniji „pomoćni“ lijekovi za liječenje određenih vrsta boli, poput nekih antidepresiva i antiepileptika. Prikazana su zajednička farmakodinamska i farmakokinetička svojstva nesteroidnih protuupalnih lijekova, ali i specifičnosti pojedinih predstavnika, s naglaskom na najnovije spoznaje o kardiovaskularnoj toksičnosti. U skupini opioidnih analgetika opisana su zajednička farmakodinamska i farmakokinetička svojstva te specifičnosti pojedinih lijekova koji se nalaze na našem tržištu, uključujući i transdermalne pripravke. Pri odluci o primjeni vrste analgetika važno je procijeniti o kakvoj je vrsti boli riječ, ali je ključno i uzeti u obzir druge čimbenike koji mogu modificirati odgovor na lijek: npr. oštećenje bubrežne ili jetrene funkcije, dob, kronične bolesti, polimorfizam gena koji sudjeluju u metabolizmu, interakcije lijekova itd. Dobro poznavanje farmakologije lijekova omogućuje kvalitetnu procjenu koristi i rizika tijekom njihove primjene.

KLJUČNE RIJEČI: farmakodinamika, farmakokinetika, analgezija, opioidni analgetici, nesteroidni protuupalni lijekovi, adjuvantni analgetici

SUMMARY Non-opioid and opioid agents are the two main categories of analgesics. Non-opioid agents include non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), which further include salicylates and selective cyclooxygenase-2 inhibitors, and other non-opioid agents, e.g. acetaminophen and metamizole. Opioid agents include strong agonists, mild to moderate agonists, opioids with mixed receptor actions and miscellaneous opioids (e.g. tramadol). Other drug classes that are used as "secondary" analgesics are also included in this review, e.g. certain antidepressants and anticonvulsive agents. Pharmacodynamic and pharmacokinetic properties that are common to all NSAIDs are described, as well as specific characteristics of individual NSAIDs, including new data on their cardiovascular risk. In the section describing opioid agents, pharmacodynamic and pharmacokinetic properties that are common to all opioids are presented, as well as specific characteristics of individual agents, including transdermal drug delivery systems. When making a decision on which analgesic to use, it is essential not just to assess a type of pain, but equally important, to consider all the factors that could modify a patient's response, e.g. renal or hepatic impairment, age, chronic diseases, gene polymorphism affecting drug metabolism, drug-drug interactions, etc. The knowledge about analgesics pharmacology is essential for balancing the risks and benefits of their use.

KEY WORDS: pharmacodynamics, pharmacokinetics, analgesic, opioid agents, non-steroidal anti-inflammatory drugs

Farmakokinetika i farmakodinamika analgetika



Dvije su glavne skupine analgetika: neopioidni i opioidni. Neopioidne analgetike dijelimo na nesteroidne protuupalne lijekove, unutar kojih posebnu kategoriju čine salicilati i selektivni inhibitori ciklooksigenaze 2 te na druge neopioidne analgetike, u koje ubrajamo paracetamol i metamizol. Opioidne analgetike dijelimo na snažne agoniste, blage do umjerene agoniste, opioide s miješanim učinkom na receptore te na ostale opioide (poput tramadola). Osim ovih lijekova u ovom ćemo radu prikazati i neke od najvažnijih „pomoćnih“

lijekova za liječenje boli, poput nekih antidepresiva i antiepileptika, s naglaskom na lijekove koji su dostupni na našem tržištu.

Nesteroidni protuupalni lijekovi

Nesteroidni protuupalni lijekovi ili nesteroidni antireumatici (NSAR) mogu se podijeliti u nekoliko kemijskih skupina:

- derivati propionske kiseline: ibuprofen, ketoprofen, naproksen
- derivati feniloctene kiseline: diklofenak
- derivati indola: indometacin
- oksikami: meloksikam, piroksikam.

Zajednička farmakokinetička svojstva: _____

Iako kemijska različitost među pojedinim lijekovima uzrokuje i razlike u farmakokinetici, neke su farmakokinetičke osobine zajedničke svim predstavnicima ove skupine. Svi su slabe organske kiseline, većina ih se dobro apsorbira iz probavnog sustava i hrana ne utječe znatno na njihovu bioraspoloživost. Većina ih se opsežno metabolizira, neki preko faze I nakon koje slijedi faza II, a neki izravno preko faze II (glukuronidacija). Izoenzimi citokroma preko kojih se metaboliziraju jesu CYP3A ili CYP2C. Izlučuju se uglavnom putem bubrega glomerularnom filtracijom i tubularnom sekrecijom, ali gotovo svi se djelomično izlučuju i putem žuči, uz reapsorpciju u crijevu (enterohepatička cirkulacija). Stoga kod uznapredovale jetrene ili bubrežne bolesti može doći do povišenja koncentracije ovih lijekova i povećanog rizika od nuspojava. Većina se ovih lijekova znatno veže za bjelančevine plazme, pretežno za albumin (95–99%). Uglavnom dolaze kao racemične smjese (npr. ibuprofen, ketoprofen); naproksen dolazi kao jedan enantiomer, a neki nemaju kiralni centar (npr. diklofenak) (1, 2).

Tablica 1. prikazuje farmakokinetička svojstva pojedinih lijekova iz ove skupine.

Farmakodinamika nesteroidnih protuupalnih lijekova _____

Svoj analgetski, protuupalni i antipiretski učinak ostvaruju inhibicijom enzima ciklooksigenaze, što kao posljedicu ima inhibiciju biosinteze prostaglandina. Ciklooksigenaza postoji u obliku dvaju izoenzima: ciklooksigenaza 1 (COX-1) konstitutivni je enzim i nalazi se npr. u želucu, trombocitima i bubregu, dok se ciklooksigenaza 2 (COX-2) kao inducibilni enzim nalazi u upalnim stanicama, ali postoji i konstitutivno u stanicama endotela te u bubregu. Acetilsalicilna kiselina (ASK) jedini je lijek iz ove skupine koji ireverzibilno inhibira oba izoenzima ciklooksigenaze, dok svi ostali nesteroidni protuupalni lijekovi ciklooksigenazu 1 i 2 inhibiraju na reverzibilan način. Važno je istaknuti da kod pojedinih lijekova postoji određeni stupanj selektivnosti za COX-1 ili COX-2. Diklofenak i meloksikam djeluju jače na COX-2, indometacin i ketoprofen na COX-1, dok ibuprofen i naproksen djeluju podjednako na obje izoforme (3, 4). S obzirom na to da se gastrotoksični učinak povezuje s inhibicijom COX-1, dizajnirani su selektivni COX-2 inhibitori, poput rofekoksiba i celekoksiba, s ciljem smanjenja gastrotoksičnosti. Ovi su lijekovi pokazali sličnu učinkovitost kao neselektivni COX inhibitori, ali uz manje gastrointestinalnih nuspojava (5–8). Međutim, kod primjene ovih lijekova primijećena je povećana incidencija tromboembolijskih incidenata jer inhibicija COX-2 dovodi do smanjene sinteze prostaciklina (P_gI₂) u endotelu, uz nepromijenjenu sintezu tromboksana. Posljedično, povećava se agregacija trombocita. Zbog ovih kardiovaskularnih nuspojava s tržišta su povučeni rofekoksib i valdeoksib (9–12). Celekoksib je ostao na tržištu jer je uz nj primijećeno manje kardiovaskularnih događaja, međutim, postoje stroga ograničenja pri njegovoj primjeni (13). Ovaj je lijek

registriran u nas, ali se ne nalazi na Listi lijekova HZZO-a. Neke su epidemiološke studije i metaanalize pokazale povećan rizik od moždanog i srčanog udara i uz primjenu klasičnih, neselektivnih COX inhibitora, stoga je Europska agencija za lijekove (EMA) preporučila da sve upute za ovu skupinu lijekova moraju sadržavati upozorenja o kardiovaskularnim nuspojavama (14, 15). Osim toga, u uputama stoji preporuka da se primjenjuje u što nižoj dozi i u što kraćem razdoblju.

Zajedničke nuspojave nesteroidnih protuupalnih lijekova: _____

- *gastrointestinalni sustav*: bol u trbuhu, mučnina i povraćanje, a rjeđe oštećenje sluznice, ulceracije, krvarenje; potrebno je naglasiti da pojedini lijekovi iz ove skupine imaju različit rizik od gastrotoksičnosti: najmanji je uz ibuprofen, dok je uz piroksikam i ketoprofen nekoliko puta veći (16–20)
- *urogenitalni sustav*: nefrotoksičnost je opisana uza sve lijekove iz ove skupine, prije svega kod bolesnika s već kompromitiranom funkcijom bubrega, a posljedica je smanjene sinteze prostaglandina koji kod ovih bolesnika imaju važnu ulogu u autoregulaciji bubrežnog protoka; ovaj nepovoljni učinak na bubrege može se manifestirati kao oštećenje bubrežne funkcije, hiperkalemija i proteinurija
- *jetra*: hepatotoksičnost se može dogoditi uz bilo koji lijek iz ove skupine; simptomi su povišenje jetrenih enzima i, rijetko, zatajenje jetrene funkcije
- *središnji živčani sustav*: glavobolja, tinitus, omaglica
- *kardiovaskularni sustav*: retencija tekućine, hipertenzija, edem i, rijetko, infarkt miokarda i kongestivno zatajenje srca; interakcija NSAR-a s antihipertenzivima može uzrokovati smanjeni učinak antihipertenziva, zbog čega je potrebno dodatno pratiti pacijente (21)
- *hematološke*: rijetko se mogu javiti trombocitopenija, neutropenija ili aplastična anemija
- *plućne*: astma
- *koža*: sve vrste osipa, svrbež.

Primjena u trudnoći: Nesteroidni protuupalni lijekovi tijekom prva dva trimestra imaju kategoriju B u trudnoći prema FDA (ni eksperimenti na životinjama ni primjena kod čovjeka nisu pokazali teratogeni učinak). Međutim, uočena je povećana incidencija spontanih pobačaja. U 3. trimestru ova skupina lijekova ima kategoriju D (i eksperimenti na životinjama i primjena kod čovjeka pokazali su štetne učinke) zbog učinka na prijevremeno zatvaranje *ductusa Botalli* (22).

Specifičnosti pojedinih nesteroidnih protuupalnih lijekova _____

Diklofenak _____

Diklofenak ima analgetski, antipiretski i protuupalni svojstva. Brzo se apsorbira, snažno se veže za bjelančevine

plazme i ima kratak poluvijek eliminacije. Zbog izraženog učinka prvog prolaza bioraspoloživost mu je 50%. Nakuplja se u sinovijalnoj tekućini nakon oralne primjene, zbog čega je i trajanje njegova učinka znatno dulje nego poluvijek eliminacije iz plazme. Metabolizira se u jetri putem CYP2C, a nakon glukuronidacije i sulfatacije metaboliti se izlučuju u urinu (65%) i žuči (35%) (1, 2).

Diklofenak u dozi od 150 mg može smanjiti protok kroz bubrege i brzinu glomerularne filtracije. Umjereno povišenje serumskih transaminaza javlja se u 5 – 15% pacijenata. Iako je povišenje obično blago, u malog dijela pacijenata transaminaze mogu biti trostruko povišene. Povišenje transaminaza uglavnom je reverzibilno. Tijekom prvih 8 mjeseci liječenja diklofenakom potrebno je odrediti razinu transaminaza u krvi, a liječenje treba prekinuti ako je povišenje perzistentno ili se pojave simptomi oštećenja jetre. Bromfenak je derivat feniloctene kiseline koji je povučen s tržišta zbog jake, ireverzibilne hepatotoksičnosti.

Kardiovaskularni rizik: Prema novijim istraživanjima selektivnost diklofenaka prema COX-2 slična je onoj celekoksiba. Stoga se i gastrointestinalne nuspojave javljaju rjeđe nego uz neke druge nesteroidne protuupalne lijekove. Međutim, kardiovaskularni je rizik povećan: analiza Europske agencije za lijekove iz 2013. godine zaključila je da diklofenak ima jednak rizik od razvoja tromboze kao i koksibi. To se osobito odnosi na primjenu visokih doza (150 mg) i na dugotrajno liječenje. Također se zaključuje da se iste mjere opreza koje se poduzimaju za smanjenje rizika od tromboembolije uz koksibe moraju primijeniti i na diklofenak! Pacijenti s teškim kardiovaskularnim bolestima poput zatajenja srca, prethodnog infarkta miokarda ili moždanog udara ne smiju uzimati diklofenak. Pacijenti koji imaju kardiovaskularne čimbenike rizika (povišen krvni tlak, šećerna bolest, pušenje) smiju uzimati ovaj lijek samo nakon procjene rizika i koristi. Liječnik koji propisuje ovaj lijek treba periodički procijeniti potrebu za nastavkom liječenja (23, 24).

Ibuprofen

Uobičajene doze za liječenje blage do umjerene boli, kao primjerice kod dismenoreje, jesu 400 mg svaka 4 do 6 sati. Za liječenje reumatoidnog artritisa mogu se primijeniti doze do 800 mg svakih 6 sati. U dozama ispod 2400 mg ibuprofen ima analgetski, ali nema protuupalni učinak. U niskim dozama (200 – 400 mg) nalazi se na tržištu i kao bezreceptni lijek (25).

Ibuprofen se brzo apsorbira, znatno se veže za bjelančevine plazme (99%!). Metabolizira se u jetri (90% lijeka metabolizira se u 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.

Lokalni pripravak u obliku kreme apsorbira se u mišić i fas-

ciju. Krema se pokazala učinkovitijom od placeba u liječenju primarnog osteoartritisa koljena. Tekući gel ibuprofena primjenjuje se u liječenju postoperativne dentalne boli.

U usporedbi s indometacinom ibuprofen donosi manji rizik od nastanka retencije tekućine. Ibuprofen je relativno kontraindiciran kod pacijenata s nosnim polipima, angioedemom i bronhospazmom uz acetilsalicilnu kiselinu.

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 (1, 2).

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 (\leq 1200 mg na dan) (14, 25).

Važno je naglasiti da ibuprofen kod istodobne primjene može smanjiti antiagregacijski učinak acetilsalicilne kiseline (ASK). Stoga liječenje ibuprofenom kod bolesnika s povećanim kardiovaskularnim rizikom može smanjiti kardio-protektivni učinak acetilsalicilne kiseline. 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 nesteroidnih antireumatika osim ibuprofena (26).

Indometacin

Indometacin je na tržištu od 1963. godine. Ima izražena protuupalna i analgetsko-antipiretska svojstva, slična onima salicilata (s tim da je indometacin 20 puta potentniji od acetilsalicilne kiseline!). Obično se primjenjuje radi postizanja protuupalnog učinka, ali se zbog čestih nuspojava primjenjuje uglavnom tijekom kraćeg razdoblja. Neselektivni je inhibitor COX (potentniji od acetilsalicilne kiseline), ali također inhibira fosfolipazu A i C, smanjuje migraciju neutrofila te proliferaciju T i B-limfocita. Razlikuje se u indikacijama i nuspojavama od drugih NSAR-a.

Indometacin je djelotvoran u smanjenju boli i oticanja zglobova, a također smanjuje trajanje jutarnje zakočenosti. Ukupno oko dvije trećine bolesnika uz primjenu lijeka ima terapijski učinak. Djelotvorniji je od acetilsalicilne kiseline za liječenje ankilozantnog spondilitisa i osteoartritisa. Djelotvoran je i u liječenju akutnoga gihta (uloga) iako nije uriko-zurik (1, 2).

Kod peroralne primjene ima izvrsnu bioraspoloživost. Veže se oko 90% za bjelančevine plazme. U likvoru je koncentra-

cija lijeka niska, ali je 5 sati nakon primjene koncentracija u sinovijalnoj tekućini jednaka kao u plazmi. Između 10% i 20% indometacina izlučuje se nepromijenjeno putem urina, djelomično tubularnom sekrecijom. Većina lijeka metabolizira se u inaktivne metabolite. Slobodni i konjugirani metaboliti izlučuju se u urin, žuči i fecesu. Postoji enterohepatičko kruženje konjugata, ali vjerojatno i samog indometacina. Poluvijek je u plazmi varijabilan, što je možda povezano s enterohepatičkim kruženjem, ali u prosjeku iznosi 2,5 sati. Istodobna primjena probenecida povisuje koncentraciju indometacina u plazmi. Indometacin ne modificira izravno učinak varfarina, ali antiagregacijski učinak i iritacija sluznice želuca povećavaju rizik od gastrointestinalnog krvarenja; istodobna se primjena ne preporučuje.

Indometacin antagonizira natriuretski i antihipertenzivni učinak furosemida i tiazidskih diuretika te smanjuje antihipertenzivni učinak ACE inhibitora i antagonista AT₁ receptora.

U iznimno velikog postotka bolesnika koji primaju uobičajene terapijske doze indometacina čak se u 35 – 50% razvijaju nuspojave, a približno 20% bolesnika mora prekinuti liječenje zbog nuspojava. Nuspojave su uglavnom ovisne o dozi.

Uz indometacin se javljaju sve nuspojave zajedničke svim NSAR, međutim, gastrointestinalne su smetnje česte i mogu biti teške. Peptički ulkus u anamnezi kontraindikacija je za primjenu indometacina. Javlja se i proljev, a katkad je udružen s ulceracijama crijeva. Opisani su i slučajevi pankreatitisa i, rijetko, fatalni slučajevi hepatitisa. Rijetko, mogu se javiti neutropenija, trombocitopenija i aplastična anemija.

Najčešće vrste nuspojava koje se javljaju uz indometacin jesu simptomi središnjega živčanog sustava: čak 25 – 50% bolesnika koji dulje vrijeme uzimaju ovaj lijek ima teži oblik frontalne glavobolje, a mogu se javiti i omaglica, vrtoglavica, nesvjestica i konfuzija. Mogu se javiti i depresija, psihoza, halucinacije i sklonost suicidu, a i epileptički napadaji. Nuspojave središnjega živčanog sustava izraženije su u osoba starije životne dobi te kod osoba koje već boluju od epilepsije, psihijatrijskih bolesti ili Parkinsonove bolesti. Stoga je u ovih bolesnika potreban osobit oprez uz primjenu indometacina.

Ketoprofen

Ketoprofen je derivat propionske kiseline koji je neselektivni inhibitor ciklooksigenaze (s nešto jačim učinkom na COX-1) i lipooksigenaze. Unatoč ovom dualnom učinku, odnosno smanjenju sinteze prostaglandina i leukotrijena, ketoprofen nema bolju kliničku djelotvornost od drugih lijekova iz ove skupine. Najčešće nuspojave koje se javljaju uz ovaj lijek vezane su uz gastrointestinalni i središnji živčani sustav (1, 2). Poluvijek eliminacije ketoprofena iznosi 2 sata, ali je u starijih osoba nešto produljen. U jetri se konjugira s glukuronskom kiselinom, a konjugat se izlučuje urinom. Eliminacija lijeka usporena je u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega.

Približno 30% bolesnika ima blage gastrointestinalne nuspojave uz primjenu ovog lijeka, što se može umanjiti uzimanjem lijeka s hranom. Rizik od krvarenja iz probavnog sustava prema nekim je istraživanjima značajno veći uz ketoprofen nego uz druge NSAR (16–20). Ketoprofen može dovesti do retencije tekućine i povišenja razine kreatinina u plazmi, što se događa češće u osoba iznad 60 godina i kod pacijenata koji uzimaju diuretike. Stoga je u ovih bolesnika potrebno pratiti bubrežnu funkciju.

Naproksen

Naproksen je derivat naftilpropionske kiseline i jedini NSAR koji dolazi u obliku jednog enantiomera. Slobodna frakcija lijeka značajno je viša u žena nego u muškaraca, ali je poluvijek eliminacije sličan u oba spola.

Potpuno se apsorbira nakon peroralne primjene. Hrana usporava brzinu apsorpcije, ali ne i njezin opseg. Poluvijek eliminacije u mlađih osoba iznosi približno 14 sati, ali se zbog slabije bubrežne funkcije poluvijek u starijih može dvostruko produljiti. Metaboliti se izlučuju gotovo potpuno urinom. Gotovo potpuno se veže na bjelanjčevine plazme (99%).

Naproksen je djelotvoran u uobičajenim reumatološkim indikacijama. U niskoj dozi od 275 mg nalazi se na tržištu kao bezreceptni lijek (25).

Gastrointestinalne nuspojave javljaju se gotovo jednako 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 NSAR, 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.

Kardiovaskularni rizik: Prema epidemiološkim podacima naproksen je pokazao manji kardiovaskularni rizik u usporedbi s ostalim NSAR, što bi se moglo objasniti činjenicom da naproksen jače smanjuje nastanak tromboksana A₂ nego nastanak prostaciklina (24, 25). Unatoč tomu FDA je uz uputu o naproksenu naveo ista upozorenja kao i uz ostale lijekove iz skupine. U Europskoj uniji Sažetak opisa svojstva naproksena objašnjava blago povećan rizik od arterijske tromboze uz koksibe i neke NSAR; naglašava se da primjena naproksena u dozi od 1000 mg na dan uzrokuje vjerojatno manji rizik, ali se postojanje toga rizika ne može isključiti (24, 27, 28).

Piroksikam

Piroksikam ima dobar protuupalni učinak. Neselektivni je COX inhibitor i u visokim dozama inhibira i migraciju neutrofila (učinak neovisan o inhibiciji ciklooksigenaze), smanjuje stvaranje kisikovih radikala i inhibira funkciju limfocita. Dugi poluvijek eliminacije omogućuje primjenu u jednoj

dnevnoj dozi. Piroksikam se može primijeniti za uobičajene reumatološke indikacije.

Potpuno se apsorbira nakon oralne primjene i podliježe enterohepatičkoj recirkulaciji. Nakon apsorpcije intenzivno se veže na bjelančevine plazme. Kod postizanja stanja dinamičke ravnoteže (*steady state*), što se događa tek nakon 7 do 12 dana, koncentracije lijeka u plazmi i sinovijalnoj tekućini izjednačene su. Glavni metabolički put je hidrosilacija, uglavnom preko CYP2C, a ovaj neaktivni metabolit i njegov glukuronid čine oko 60% lijeka izlučenog urinom i fecesom (1, 2).

Zbog sporog nastupa učinka i odgođenog nastanka stanja dinamičke ravnoteže ovaj lijek nije prikladan za akutnu analgeziju iako se primjenjuje za liječenje akutnoga gihta.

Nuspojave se uz piroksikam javljaju često: približno 20% ispitanika ima nuspojave, a 5% bolesnika mora zbog toga prekinuti primjenu lijeka.

Gastrointestinalna toksičnost: Epidemiološke studije pokazuju da je rizik od nastanka peptičkog ulkusa i krvarenja iz želuca 9,5 puta veći uz piroksikam nego uz druge NSAR (npr. ibuprofen). Opasnost od gastrointestinalnih nuspojava osobito je velika kod primjene doza ≥ 20 mg (17 – 19).

Europska agencija za lijekove donijela je 2007. godine odluku o ograničenju primjene piroksikama zbog rizika od gastrointestinalnih i teških kožnih nuspojava (29). Prema toj odluci piroksikam se više ne smije primjenjivati za kratkotrajna bolna upalna stanja. Može se i dalje primjenjivati za simptomatsko liječenje osteoartritisa, reumatoidnog artritisa, ankilozantnog spondilitisa, ali ne kao lijek prvog izbora iz skupine nesteroidnih protuupalnih lijekova. Za liječenje piroksikamom treba propisati najnižu učinkovitu dozu (ne višu od 20 mg/dan) tijekom najkraćega mogućeg vremena.

Meloksikam

Meloksikam je enolkarboksamid sličan piroksikamu, koji snažnije inhibira COX-2 nego COX-1, osobito u najnižoj terapijskoj dozi od 7,5 mg na dan. Meloksikam nije tako selektivan kao celekoksib i stoga se ne može smatrati „visoko selektivnim“, već samo lijekom koji je „pretežno selektivan“, odnosno 10 puta je selektivniji za COX-2 (dok je celekoksib selektivniji 10 – 20 puta). Unatoč tomu što jače djeluje na COX-2 i meloksikam može izazvati gastrointestinalne nuspojave te ga ne bi trebalo davati bolesnicima s ulkusnom bolešću u anamnezi. Međutim, gastrointestinalni simptomi i komplikacije javljaju se rjeđe nego uz piroksikam, diklofenak i naproksen.

Preporučena doza za liječenje osteoartritisa je 7,5 do 15 mg jedanput na dan, a 15 mg na dan za liječenje reumatoidnog artritisa.

Doza lijeka povezana je i s incidencijom gastrointestinalnih nuspojava: dok se uz 7,5 mg meloksikama javlja značajno manje gastrointestinalnih nuspojava nego uz piroksikam, ova se prednost gubi uz 15 mg meloksikama (30). Kao što je

slučaj i s diklofenakom, meloksikam nije prikladna alternativa celekoksibu kod bolesnika s povećanim rizikom od infarkta miokarda ili moždanog udara (25).

Acetilsalicilna kiselina (ASK)

U nižim dozama od 80 do 325 mg na dan primjenjuje se zbog antiagregacijskog učinka. Pojedinačne su analgetske doze 300 – 600 mg, primjenjuju se svaka 4 – 6 sati, tako da je maksimalna dnevna doza 3,6 – 4,0 g (12 tableta od 300 mg ili 8 tableta od 500 mg). Danas se acetilsalicilna kiselina vrlo rijetko primjenjuje u visokim protuupalnim dozama, primjerice kod reumatoidnog artritisa, a te doze iznose čak 1 g svaka 4 – 6 sati, dakle, ukupno najviše 6 g na dan (24, 28). Acetilsalicilnu kiselinu sintetizirao je kemičar Felix Hoffmann 1897. godine, ali je proteklo nekoliko desetljeća prije nego što je 1971. otkriveno da je mehanizam djelovanja inhibicija nastanka prostaglandina i tromboksana. Za ovo je otkriće britanski farmakolog John Rober Vane dobio Nobelovu nagradu 1982. godine.

Protuupalni, analgetski i antipiretski učinak posljedica je ireverzibilnog inhibicijskog učinka na COX-1 i COX-2, acetilacijom aktivnog mjesta enzima. Antiagregacijski učinak posljedica je ireverzibilnog učinka na ciklooksigenazu u trombocitima. Učinak traje 8 – 10 dana, koliki je i životni vijek trombocita jer trombocit nema jezgru i ne može sintetizirati novi enzim (1, 2).

Acetilsalicilna kiselina organska je kiselina čiji je pKa 3,5. Brzo se apsorbira iz želuca (jer je u kiseloj sredini velik dio ovog lijeka neioniziran!) i gornjeg dijela tankog crijeva, ali se brzo hidrolizira na octenu kiselinu i salicilat preko esteraza u tkivu i krvi (poluvijek života u serumu je oko 15 minuta!). Snažno se veže za bjelančevine plazme (80 – 90%). Pri predoziranju se alkalizacijom urina može ubrzati izlučivanje lijeka (lijekovi koji su slabe kiseline u alkalnom su mediju jače disocirane, a polarne tvari teže prolaze kroz stanične membrane te se slabije iz urina reapsorbiraju u krv).

Biotransformacija salicilata zbiva se u mnogim tkivima, najviše u endoplazmatskom retikulumu i mitohondrijima u jetri. Izlučuju se urinom kao slobodna salicilna kiselina (10%), salicilurna kiselina (75%), salicil fenol glukuronid (10%) i acil glukuronid (5%). Važno je istaknuti da poluvijek eliminacije ovisi o dozi: uz dozu od 325 mg eliminira se kinetikom 1. reda, a poluvijek salicilata u plazmi iznosi 2 – 3 sata; kod visokih doza poluvijek eliminacije iz plazme može se produljiti na 15 – 30 sati jer kinetika postaje saturabilna. Razlog je ograničen kapacitet jetre za stvaranje salicilurne kiseline i fenol glukuronida, zbog čega se povećava udio nepromijenjenog lijeka koji se izlučuje urinom. Salicilati imaju slične neželjene učinke kao i drugi lijekovi iz skupine nesteroidnih protuupalnih lijekova, ali dodatno imaju i neke specifičnosti.

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 leukotrijena (jer je blokirana ciklooksigenaza pa ima više supstrata za djelovanje lipooksigenaze). Oko 20% pacijenata s astmom osjetljivo je na ovaj učinak ASK ili NSAR-a (31). Primjena acetilsalicilne kiseline povezana je i s nastankom Reyeve sindroma. Riječ je o oštećenju jetre i encefalopatiji koji se javlja kod djece s virusnom infekcijom. Stoga se acetilsalicilna kiselina ne preporučuje djeci mlađoj od 16 godina.

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 odstraniti hemodijalizom (32, 33).

COX-2 selektivni inhibitori – koksibi

COX-2 selektivni inhibitori ili koksibi razvijeni su s namjerom da se inhibira sinteza prostaglandina putem inducibilnog COX-2 izoenzima u područjima upale, bez zahvaćanja konstitutivnog COX-1 enzima, koji je odgovoran za nastanak nuspojava u području bubrega i probavnog sustava te za inhibiciju agregacije trombocita. COX-2 inhibitori imaju analgetski, antipiretski i protuupalni učinak sličan onomu neselektivnih COX inhibitora, dok je incidencija gastrointestinalnih nuspojava manja (ovi lijekovi, dakle, nisu potpuno bez gastrointestinalnog rizika!).

COX-2 ne utječu na agregaciju trombocita jer ne djeluju na nastanak tromboksana A₂, koji se stvara putem izoenzima COX-1. Međutim, smanjuju sintezu prostaciklina u endotelu jer se ona zbiva putem COX-2. Zbog toga COX-2 inhibitori imaju povećan rizik od razvoja tromboembolijskih incidenata (5, 6, 10, 11).

COX-2 je konstitutivno aktivan enzim u području bubrega i stoga preporučene doze COX-2 inhibitora mogu, slično kao i neselektivni COX inhibitori, uzrokovati oštećenje funkcije bubrega.

Rofekoksib i valdekoksib su zbog kardiotoksičnosti povučeni s tržišta, dok je lumirakoksib povučen s tržišta više zemaља zbog hepatotoksičnosti.

Celekoksib je peroralni lijek iz ove skupine koji se nalazi na tržištu EU-a i SAD-a, dok se parenteralni parekoksib nalazi samo na tržištu EU-a; uz oba lijeka potrebne su stroge mjere opreza, tj. kontraindicirani su kod bolesnika s kongestivnim zatajenjem srca (NYHA II-IV), s utvrđenom ishemijskom bolešću srca, perifernom arterijskom ili cerebrovaskularnom

bolešću. Parekoksib je kontraindiciran i za liječenje postoperativne boli nakon ugradnje aortokoronarne prenosnice (25, 28, 29).

Celekoksib

Kako je prethodno navedeno, učinci koji su posljedica smanjene sinteze prostaglandina u bubregu, kao što su edem i hipertenzija, javljaju se i uz celekoksib, ne samo uz neselektivne COX inhibitore, jer ovaj učinak ovisi o blokadi COX-2 izoenzima.

Vršne koncentracije u plazmi postižu se 2 – 4 sata nakon primjene. Intenzivno se veže za bjelančevine plazme. Većina lijeka izlučuje se u obliku metabolita karboksilne kiseline i glukuronida u urinu i fecesu. Poluvijek eliminacije iznosi 11 sati, a lijek se može davati u jednoj ili dvije doze. Kod zatajenja bubrega može doći do blažeg sniženja koncentracije lijeka u plazmi, ali to nije klinički značajno. Kod pacijenata s blagim i umjerenim oštećenjem jetrene funkcije koncentracija lijeka u plazmi može se povisiti za 40%, odnosno 180%, stoga kod bolesnika s umjerenim oštećenjem jetrene funkcije dozu lijeka treba sniziti za barem 50% (1, 2).

Celekoksib se metabolizira pretežno putem CYP2C9 i može inhibirati metabolizam varfarina. Iako nije supstrat za CYP2D6, može ga inhibirati. Potreban je oprez ako se celekoksib primjenjuje zajedno s inhibitorima CYP2C9 ili s lijekovima koji se metaboliziraju putem CYP2D6 (poput nekih antidepresiva i antipsihotika).

Celekoksib može uzrokovati osip, vjerojatno stoga što je derivat sulfonamida.

U Europskoj uniji registriran je za simptomatsko liječenje osteoartritis, reumatoidnog artritisa i ankilozantnog spondilitisa. Preporučuje se primjena najniže doze tijekom najkraćega mogućeg vremena jer se kardiovaskularni rizik povećava kod duljeg liječenja i više doze (25, 29).

Važno je naglasiti da nijedan koksib nije pokazao bolju djelotvornost od klasičnih nesteroidnih protuupalnih lijekova.

OSTALI NEOPIOIDNI ANALGETICI

Paracetamol

Paracetamol je aktivni metabolit jednoga starijeg analgetika, fenacetina, koji je povučen s tržišta 80-ih godina zbog rizika od karcinoma urogenitalnog sustava, papilarne nekroze i hemolitičke anemije, s tim da paracetamol nema ove rizike.

Mehanizam djelovanja jest slaba inhibicija COX-1 i COX-2 u perifernim tkivima. Paracetamol nema značajan protuupalni učinak, ali djeluje kao analgetik i antipiretik.

Na našem tržištu postoje peroralni pripravci i parenteralni oblik. Peroralni oblik može se naći i u kombiniranim pripravcima za liječenje prehlade, zajedno s vazokonstriktorima, ali i u nekim kombiniranim analgeticima, u kombinaciji s kofeinom, kodeinom ili propifenazonom. Paracetamol

je indiciran za liječenje blage do umjerene boli te povišene tjelesne temperature. Parenteralni oblik primjenjuje se za kratkotrajno liječenje umjereno jake boli, npr. nakon kirurškog zahvata, kao i za antipirezu ako nije moguća peroralna primjena lijeka (25).

Vršne koncentracije u krvi postižu se nakon 30 do 60 minuta, a brzina apsorpcije ovisna je o brzini pražnjenja želuca. Svega 15 – 20% cirkulirajućeg lijeka vezano je za bjelančevine plazme.

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. Jetrene su stanice zaštićene sve dok postoji dovoljno glutatona. Međutim, kad se količine glutatona 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. Zanimljivo je da je predoziranje paracetamolom glavni uzrok akutnog zatajenja jetre u SAD-u, ispred virusnog hepatitisa! Kod kroničnih alkoholičara veći je rizik od oštećenja jetre jer je induciran izoenzim CYP3E1, putem kojega se stvara više reaktivnog metabolita (1).

Dakle, iako je paracetamol relativno siguran lijek u preporučenim dozama, predoziranje može biti fatalno. Preporučena maksimalna dnevna doza za odraslu populaciju je 4 g/dan (4 x 500 – 1000 mg). Doza od 4 do 6 g može dovesti do povišenja transaminaza, a doza viša od 10 do 15 g primijenjena odjednom može uzrokovati akutno zatajenje jetre, s centrolobularnom nekrozom, katkad udruženom s akutnom tubularnom nekrozom bubrega.

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.

Metamizol

Metamizol je analgetik i antipiretik bez znatnoga protuupalnog učinka. Poznat je i pod nazivom dipiron. Nije nikada bio

registriran u SAD-u i u Velikoj Britaniji, a s tržišta mnogih zemalja povučen je 70-ih godina zbog rizika od agranulocitoze. U Švedskoj je bio vraćen na tržište 1995. godine, ali je nakon pojave slučajeva agranulocitoze ponovno povučen 1999. godine jer je zaključeno da se u ambulantnih bolesnika agranulocitoza javlja u jednog na 1400 pacijenata (34, 35). Međutim, druga istraživanja pokazuju da kratkotrajno izlaganje metamizolu ne povećava rizik od agranulocitoze jer je potrebno neko vrijeme za njezin razvoj, a vjerojatno je i ovaj rizik različit ovisno o geografskom području (36 – 38).

Mehanizam djelovanja metamizola nije dovoljno razjašnjen, ali je vjerojatno riječ o inhibiciji sinteze prostaglandina i u perifernim tkivima i u središnjem živčanom sustavu. Zanimljivo je i da opioidni antagonist nalokson može blokirati analgetski učinak metamizola, ali nije poznato kakve su kliničke implikacije ove interakcije. Metamizol relaksira glatke mišiće cjevastih organa u abdomenu pa se može rabiti i kao spazmolitik.

Na masenoj osnovi (npr. 500 mg metamizola oralno) ima izraženiji učinak od paracetamola i acetilsalicilne kiseline, a jednak onomu ibuprofena.

Na tržištu se nalazi u obliku tableta i otopine za injekcije, a kod nas se više ne može nabaviti bez liječničkog recepta. Registriran je za liječenje jake akutne boli koja ne reagira na liječenje ostalim lijekovima, bilo da je riječ o posttraumatskoj boli ili boli koja se javlja u sklopu: neuralgije, neuritisa, herpesa zostera, žučnih ili bubrežnih kolika, ankilozantnog spondilitisa i tumora. Lijek se ne bi trebao primjenjivati za blaža bolna stanja, koja se mogu liječiti drugim skupinama lijekova.

Uz intravensku primjenu metamizola postoji rizik od nastanka anafilaktičke ili anafilaktoidne reakcije, kao i rizik od hipotenzivnih reakcija (25).

OPIOIDNI ANALGETICI

Naziv „opioid“ odnosi se na lijekove koji imaju učinak sličan učinku morfina, a koji se može antagonizirati naloksonom; u ovu skupinu ubrajamo i mnoge lijekove čija je struktura različita od one morfina, poput nekih neuropeptida i sintetskih analoga morfina. Nasuprot tomu, naziv „opijum“ je uži i odnosi se samo na tvari koje imaju učinak sličan onomu morfina, ali su i strukturalno slične morfinu. „Opijum“ je ekstrakt soka iz glavice maka koji se primjenjuje već tisućama godina zbog izazivanja euforije i analgezije; među mnogim alkaloidima u ovom soku najzastupljeniji je morfin (2, 32).

Prema **farmakodinamskim svojstvima** opioide dijelimo na:

- snažne agoniste
- blage do umjerene agoniste
- opioide s miješanim učinkom na receptore
- ostale opioide (poput tramadola).

Prema **kemijskim svojstvima** dijelimo ih na:

- analoge morfina, koji su strukturom slični morfinu:
 - agonisti: morfin, heroin, kodein

TABLICA 1. Usporedba farmakokinetičkih svojstava neopioidnih analgetika, preporučene i maksimalne doze (prilagođeno prema Katzung i sur. Basic and Clinical Pharmacology (1))

| Lijek | Poluvijek eliminacije (h) | Vrijeme do postizanja vršne koncentracije u plazmi (h) | Preporučena dnevna doza/Maksimalna doza |
|---------------------------|---------------------------|--|--|
| acetilsalicilna kiselina* | 0,25 | 0,39 ± 0,21 | 500 – 1000 mg 3 – 4 x na dan; maks. 4000 mg |
| celekoksib | 11 | 2,8 ± 1,0 | 200 mg 1 x na dan; maks. 400 mg/dan |
| diklofenak | 1,1 | EC 2,5 SR 5,3 | ukupno 100 – 150 mg na dan, podijeljeno u 2 – 3 doze; maks. 200 mg |
| ibuprofen | 2 | 1,6 ± 0,9 | 200 – 400 mg 3 – 4 x na dan; maks. 3200 mg |
| indometacin | 2,5 | 1,3 | ukupno 50 – 150 mg na dan; maks. 200 mg |
| ketoprofen | 1,8 | 1,4 | ukupno 100 – 150 mg na dan; maks. 200 mg |
| meloksikam | 20 | 5 – 9 | ukupno 7,5 – 15 mg na dan; maks. 15 mg |
| naproksen | 14 | IR 2 – 4 CR 5 | ukupno 550 – 1100 mg na dan, podijeljeno u 3 – 4 doze; maks. 1650 mg |
| paracetamol | 2 | 0,33 – 1,4** | 500 – 1000 mg 3 – 4 x na dan; maks. 4000 mg |
| piroksikam | 57 | 3 – 5 | ukupno 10 – 20 mg na dan; maks. 20 mg |

EC – ŽELUČANOOTPORNE TABLETE (ENGL. ENTERIC-COATED), SR – TABLETE S POSTUPNIM OTPUŠTANJEM (ENGL. SUSTAINED RELEASE), IR – TABLETE S TRENUTAČNIM OTPUŠTANJEM, CR – TABLETE S KONTROLIRANIM OTPUŠTANJEM

* ANALGETSKE I PROTUUPALNE DOZE

** BRZINA APSORPCIJE OVISI O UZIMANJU HRANE ILI LIJEKOVA KOJI USPORAVAJU PRAŽNENJE ŽELUCA

- parcijalni agonisti: nalorfin
- antagonisti: nalokson
- sintetske derivate, koji su strukturom različiti od morfina:
 - skupina fenilpiperidina: meperidin, fentanil, sufentanil
 - skupina metadona: metadon, dekstropoksifen
 - skupina benzomorfa: pentazocin
- semisintetski derivati tebaina: buprenorfin.

Farmakokinetička svojstva opioida

Apsorpcija

Većina opioidnih analgetika dobro se apsorbira nakon peroralne, supkutane ili intramuskularne primjene. Zbog izraženog učinka prvog prolaza kroz jetru (tj. dio lijeka metabolizira se pa manji dio dolazi u sustavnu cirkulaciju!), peroralna doza nekih opioida, npr. morfina, mora biti znatno viša od parenteralne za postizanje jednakog učinka. Bioraspoloživost oralnih preparata morfina u prosjeku iznosi oko 25%, iako između pacijenata postoji značajna varijabilnost u intenzitetu metabolizma prvog prolaza. Analgetici poput kodeina i oksikodona imaju manji metabolizam prvog prolaza, npr. bioraspoloživost kodeina je gotovo 90%, a oksikodona je 80 – 90%. Na tržištu postoje i transdermalni sustavi kojima se omogućuje primjena fentanila i buprenorfina.

Distribucija

Unos opioida u organe i tkiva ovisi o fizikalnim i kemijskim čimbenicima. Opioidi brzo napuštaju krvotok i najviše kon-

centracije postižu u tkivima koja su dobro prokrvljena, kao što su mozak, pluća, jetra i bubrezi. Masno tkivo slabije je prokrvljeno, ali ondje se visoko lipofilni opioidi mogu nakupljati nakon primjene visokih doza (npr. fentanil).

Metabolizam

Opioidi se najčešće metaboliziraju u polarne metabolite (uglavnom glukuronide), koji se potom izlučuju putem bubrega. Morfin sadržava hidroksilne skupine, a najčešće se konjugira u morfin-3-glukuronid, koji ima neuroekscitacijska svojstva. Manji dio, oko 10%, konjugira se u morfin-6-glukuronid, aktivni metabolit koji ima analgetski učinak 4 – 6 puta jači od morfina. Kod uobičajene primjene ova dva metabolita teško prolaze barijeru krv-mozak i stoga ne pridonose značajno učinku morfina. Nakupljanje 3-morfina-glukuronida i 6-morfina-glukuronida moguće je kod oštećenja bubrežne funkcije ili kod primjene visokih doza morfina. Tada može doći do ekscitacijskog učinka (npr. konvulzije) ili do pojačanog i prolongiranog opioidnog učinka.

Esteri poput remifentanila brzo se hidroliziraju putem esteraza. Oksidativni metabolizam u jetri glavni je način razgradnje fenilpiperidinskih opioida, poput meperidina, fentanila, alfentanila i sufentanila. Nakupljanje demetiliranog metabolita meperidina, normeperidina, može se dogoditi kod bolesnika sa smanjenom bubrežnom funkcijom ili kod onih koji primaju visoke doze lijeka. U visokim koncentracijama meperidin može uzrokovati konvulzije. Do sada nisu regi-

strirani aktivni metaboliti fentanila. Fentanil se metabolizira putem izoenzima citokroma CYP3A4 u jetri, pri čemu dolazi do N-dealkilacije. CYP3A4 nalazi se i u stijenci crijeva i pridonosi metabolizmu prvog prolaza kada se fentanil primjenjuje *per os*.

Kodein, oksikodon i hidrokodon metaboliziraju se u jetri putem CYP2D6, što dovodi do stvaranja potentnijeg metabolita. Primjerice, putem tog enzima kodein se demetilira u morfin. Važno je naglasiti da postoji genski polimorfizam gena za CYP2D6, što može dovesti do različitog nastanka aktivnih metabolita. U slučaju oksikodona aktivni metaboliti nemaju veliko značenje, odnosno ishodišna molekula odgovorna je za glavnu analgetičku učinku. Oksikodon i njegovi metaboliti mogu se nakupljati kod pacijenata s oštećenom funkcijom bubrega, što može dovesti do produljenog učinka i sedacije.

Kada je riječ o kodeinu, potreban je puno veći oprez jer kodein ima malen afinitet za opioidne receptore, a pretvara se u potentniji morfin. Brzi metabolizatori CYP2D6 ne bi smjeli uzimati ovaj lijek jer može doći do toksičnog učinka morfina. Europska je agencija zbog slučajeva smrti kod primjene kodeina u dječjoj populaciji ograničila primjenu kodeina kao analgetika u toj populaciji na dob od 12 godina, odnosno na dob od 18 godina za liječenje boli nakon adenoidektomije ili tonzilektomije kod pacijenata s opstruktivnom apnejom u snu (jer je kod takvih bolesnika najveći rizik od fatalnog ishoda) (39).

Eliminacija

Polarni konjugati glukuronske kiseline izlučuju se uglavnom nepromijenjeni urinom. U urinu se mogu naći i vrlo malene količine nepromijenjenog lijeka. Konjugati glukuronida mogu se naći i u žuči, s tim da je enterohepatička cirkulacija samo mali dio eliminacije (1, 2).

Farmakodinamika opioida

Receptori

Opioidni receptori pripadaju skupini receptora spregnutih s G-proteinima. Nalaze se presinaptički i postsinaptički i djeluju na dva načina: presinaptički zatvaraju kalcijeve kanale ovisne o naponu i smanjuju otpuštanje neurotransmitera (npr. glutamata, acetilkolina), a postsinaptički otvaranjem kalijevih kanala hiperpolariziraju neurone.

Receptori se dijele u tri glavne skupine: μ , κ i δ . Različito su distribuirani u središnjem živčanom sustavu i imaju različite učinke. Učinak preko μ -receptora jest supraspinalna i spinalna analgezija, sedacija, depresija disanja, tjelesna ovisnost, smanjen gastrointestinalni motilitet, modulacija otpuštanja hormona i neurotransmitera. Putem δ -receptora dolazi do supraspinalne i spinalne analgezije i modulacije otpuštanja hormona i neurotransmitera, dok je učinak

κ -receptora supraspinalna i spinalna analgezija te smanjen gastrointestinalni motilitet. Tablica 2. prikazuje učinak pojedinih opioida na podskupine receptora.

Tolerancija

Uz primjenu opioida vezan je pojam tolerancije: uz ponovnu primjenu lijeka javlja se postupno smanjenje učinka, zbog čega je potrebno za jednak učinak primjenjivati sve višu dozu lijeka. Uz toleranciju se javlja i tjelesna ovisnost, pri čemu nastaje sindrom ustezanja kod prekida primjene lijeka ili kod primjene antagonista. Visok stupanj tolerancije javlja se na učinak analgezije, euforije, depresije disanja itd., dok se primjerice tolerancija ne javlja na konstipaciju, konvulzije i miozu.

Iako razvoj tolerancije započinje prvom dozom opioida, tolerancija postaje klinički zamjetna tek nakon 2 – 3 tjedna učestale primjene uobičajenih terapijskih doza. Ipak, perioperativna primjena ultrapotentnih opioidnih analgetika poput remifentanila može uzrokovati nastanak tolerancije već nakon nekoliko sati. Rizik od nastanka tolerancije smanjuje se ako se daju niže doze lijeka uz povećan interval između doza (1, 2).

Farmakodinamski učinci na organske sustave

Sljedeći učinci odnose se na morfin, ali se javljaju i kod primjene drugih opioidnih agonista, parcijalnih agonista i opioida s mješovitim učinkom na receptore (1, 2, 40).

1. Središnji živčani sustav (učinci μ -receptora):

- analgezija – opioidi djeluju i na osjetilnu i na emocionalnu komponentu boli
- euforija – kod primjene morfina javlja se ugodan osjećaj i smanjenje tjeskobe premda se katkada može sresti i *disforija*, odnosno vrlo neugodan osjećaj
- sedacija – izražena je kod starijih osoba; kombinacija s drugim depresorima SŽS-a može uzrokovati nastup dubokog sna
- depresija disanja:
 - svi opioidi mogu uzrokovati depresiju disanja inhibicijom centra za disanje u produljenoj moždini
 - depresija disanja ovisna je o dozi
 - pacijenti bez prethodne insuficijencije plućne funkcije mogu dobro tolerirati blaži pad respiratorne funkcije, ali to nije slučaj kod pacijenata s povišenim intrakranijalnim tlakom, astmom ili kroničnom opstruktivnom plućnom bolešću
- supresija refleksa kašlja – kao antitusik najčešće se primjenjuje kodein
- mioza – s obzirom na to da na ovaj učinak nema tolerancije, važna je kod dijagnoze predoziranja
- rigidnost trupa – posljedica je supraspinalnog učinka, a može dovesti do smetnji disanja; najčešće se javlja kod brze

intravenske primjene visokih doza lipofilnih opioida, poput fentanila, sufentanila ili remifentanila

- mučnina i povraćanje – posljedica su aktivacije kemoreceptorske okidačke zone
- regulacija tjelesne temperature – pod kontrolom je endogenih opioida

2. Periferni učinci:

- kardiovaskularni sustav:
 - učinak na ritam srca uglavnom je bradikardija
 - zbog antimuskularinskog učinka meperidin može uzrokovati tahikardiju
 - krvni tlak je obično očuvan, a kod pacijenata s hipovolemijom može doći do hipotenzije
 - ako dođe do depresije disanja, porast pCO₂ može uzrokovati cerebralnu vazodilataciju i povišen intrakranijski tlak
- gastrointestinalni sustav:
 - među učincima na ovaj organski sustav dominira konstipacija; s obzirom na to da se na ovaj učinak ne javlja tolerancija, konstipacija se neće smanjiti tijekom dulje primjene opioida
 - opioidni receptori brojni su u probavnom sustavu, a konstipacija je posljedica učinka putem SŽS-a i enteralnoga živčanog sustava
 - u području debelog crijeva smanjuju se propulzivni peristaltički valovi, a tonus je povišen; posljedica toga je usporenje prolaska fekalne mase, pojačana apsorpcija vode te konstipacija
 - zbog ovog učinka neki se opioidi koji slabo prolaze krvno-moždanu barijeru, poput loperamida, primjenjuju za liječenje proljeva
 - ako se istodobno s agonistima primijene antagonist opioidnih receptora koji djeluju samo periferno i stoga ne smanjuju analgetski učinak, to omogućuje prevenciju i/ili liječenje konstipacije uzrokovane opioidima (41, 42):
 - fiksna peroralna kombinacija opioidnog agonista oksikodona i antagonista naloksona:
 - opioidni antagonist nalokson ne apsorbira se iz probavnog sustava, već djeluje lokalno na receptore na glatkim mišićima crijeva sprječavajući konstipaciju, pri čemu se ne smanjuje analgetski učinak oksikodona
 - supkutane injekcije metilnaltreksona:
 - primjenjuju se kod pacijenata kod kojih se provodi palijativno liječenje opioidima
 - metilnaltrekson je selektivni antagonist opioidnih μ -receptora koji vrlo slabo prodiru u SŽS te djeluje periferno u području gastrointestinalnog sustava
- bilijarni sustav – može doći do kontrakcije glatkih mišića bilijarnog stabla, što može izazvati bilijarne kolike; može doći i do kontrakcije Oddijeva sfinktera

- renalni sustav:
 - može doći do smanjenja bubrežne funkcije, zbog smanjenog protoka kroz bubrege
 - pojačan tonus uretera može pogoršati kolike kod ureterolitijaze, a pojačan tonus mokraćnog mjehura može dovesti do retencije urina, osobito u postoperativnom razdoblju
- uterus – može doći do produljenog porođaja jer dolazi do relaksacije glatkih mišića
- pruritus:
 - terapijske doze opioida mogu uzrokovati crvenilo i toplinu kože, a katkad se javljaju znojenje i svrbež
 - ovi su učinci posljedica izravnog otpuštanja histamina i učinka putem SŽS-a
 - svrbež i urtikarija kod primjene opijata javljaju se češće pri parenteralnoj primjeni

Specifičnosti pojedinih opioida

1. Snažni agonisti

Meperidin

Riječ je o starijem pripadniku skupine fenilpiperidinskih opioida. Ima znatne antimuskularinske učinke i može dovesti do tahikardije. Ima i negativni inotropni učinak na srce. Nakupljanje metabolita normeperidina u pacijenata s bubrežnom insuficijencijom ili kod primjene visokih doza može uzrokovati konvulzije. Zbog ovih neželjenih učinaka danas je rijetko analgetik prvog izbora (1, 2). Ovaj lijek nije registriran u RH, ali se nabavlja putem interventnog uvoza, najčešće za analgeziju tijekom perioperativnog razdoblja ili tijekom porođaja.

Fentanil, transdermalni pripravak

Primjenjuje se za liječenje snažne kronične boli. Ovaj se pripravak primjenjuje kod pacijenata koji su stekli određenu razinu tolerancije na opijate jer se tako smanjuje rizik od nuspojava, prije svega depresije disanja. Nema dovoljno iskustava s primjenom kod pacijenata koji nisu primali opioide. Ako je kod takvih bolesnika nužna primjena ovoga transdermalnog pripravka, preporučuje se prvo primijeniti *per os* niske doze opioida s trenutnim otpuštanjem (morfin, oksikodon, tramadol) te nakon toga primijeniti naljepak u ekvivalentskoj dozi (25).

Ovaj pripravak omogućuje otpuštanje fentanila tijekom 72 sata, nakon čega je potrebno staviti novi naljepak na drugo mjesto na koži.

Fentanil se otpušta stalnom brzinom. Nakon prve primjene koncentracija u krvi se postupno povisuje od 12. do 24. sata i nakon toga ostaje konstantna tijekom 72 sata. Ako se novi naljepak primijeni nakon 24 sata, umjesto preporučena 72 sata, koncentracija fentanila u krvi povisit će se 14%.

Fentanil se brzo i opsežno metabolizira u jetri putem CY-P3A4.

Nakon primjene tijekom 72 sata poluvijek eliminacije izno-

si 20 – 27 sati. Kontinuirana apsorpcija iz depoa u gornjim slojevima kože uzrok je sporijoj eliminaciji iz seruma nego nakon intravenske primjene. Zbog toga je pacijente s teškim nuspojavama potrebno pratiti barem još 24 sata nakon što se transdermalni pripravak ukloni! Također, važno je naglasiti da povišena temperatura kože može znatno povišati koncentraciju i ukupnu količinu lijeka u krvi, što može dovesti do fatalnih slučajeva predoziranja (1, 25, 28, 29)! Porast tjelesne temperature do 40 °C može povećati brzinu apsorpcije i do 30%.

Kod pacijenata s kaheksijom opisana je snižena koncentracija lijeka u krvi u usporedbi s osobama s normalnim indeksom tjelesne mase, što je posljedica smanjene apsorpcije. Zbog toga se kod takvih pacijenata može razmotriti povišenje doze (43).

Većina radova opisuje sličnu djelotvornost morfina i transdermalnih opioida, s tim da transdermalni pripravci izazivaju nešto manje nuspojava (npr. konstipacije) (44, 45).

2. Blagi do umjereni agonisti

Kodein

Ovaj parcijalni agonist manje je djelotvoran od morfina, a kao analgetik se obično primjenjuje u kombinaciji s paracetamolom ili acetilsalicilnom kiselinom. Kod nas se u bezreceptnom režimu nalaze kombinirani analgetici koji sadržavaju 10 mg kodeina uz paracetamol, propifenazon i kofein. Agencija za lijekove zbog opasnosti od razvoja ovisnosti uz ove lijekove ograničila je indikacije i duljinu liječenja (46).

Kao što je prethodno navedeno, putem CYP2D6 kodein se metabolizira u morfin, stoga brzi metabolizatori ovog izoenzima donose veći rizik od nuspojava (1, 38).

Oksikodon

Potentniji je od kodeina i pripravci s trenutačnim ili kontroliranim otpuštanjem primjenjuju se u visokim dozama za liječenje umjerene do teške boli. Za liječenje blage do umjerene boli primjenjuje se kombinacija s paracetamolom. Zbog opasnosti od zlorabe pripravka s produljenim otpuštanjem proizvode se novi farmaceutski oblici koji omogućavaju usitnjavanje ovih tableta.

3. Opioidi s miješanim učinkom na receptore

Buprenorfin

Potentan je i dugodjelujući opioid koji je prema mehanizmu djelovanja parcijalni agonist μ -receptora i antagonist κ -receptora. Preporučuje se sublingvalna primjena radi izbjegavanja metabolizma prvog prolaza kroz jetru. Dugotrajni učinak posljedica je dugotrajne disocijacije s opioidnih receptora, a to ga čini i neosjetljivim na učinak naloksona. U liječenju ovisnika o opioidima jednako je djelotvoran kao metadon. Postoji i pripravak koji je kombinacija s naloksonom, čime se izbjegava usitnjavanje i intravenska zloraba (jer će nalokson izazvati akutni sindrom ustezanja).

Transdermalni pripravak buprenorfina

Primjenjuje se za liječenje snažne kronične boli, a omogućuje polagano otpuštanje aktivne tvari tijekom tjedan dana. Pacijenti koji prethodno nisu primali opioide moraju započeti liječenje najnižom dozom (25, 28). Pripravak buprenorfina koji se nalazi na našem tržištu mora se zamijeniti nakon najdulje 96 sati.

Buprenorfin se metabolizira u jetri u *N*-dealkilbuprenorfin i u konjugate glukuronida. Dvije trećine aktivne tvari eliminiraju se nepromijenjene fecesom, a trećina urinom (nepromijenjena ili kao metaboliti).

Nakon primjene naljepka na kožu buprenorfin se apsorbira preko kože. Kontinuirana apsorpcija u sustavnu cirkulaciju posljedica je kontroliranog otpuštanja iz matriksa na bazi polimera. Nakon 12 – 24 sata koncentracija u plazmi doseže minimalnu učinkovitu koncentraciju. Nakon što se naljepak odstrani koncentracija buprenorfina u plazmi pada i eliminira se uz poluvijek od 30 sati. Zbog postojanja depoa u koži eliminacija je sporija nego nakon intravenske primjene. Bio-raspoloživost je kod transdermalne primjene 17%.

Neka istraživanja pokazuju da se mučnina i prekid terapije uzrokovan nuspojavama javljaju rjeđe uz transdermalni buprenorfin nego uz transdermalni fentanil (44, 45).

Pentazocin

Najstariji je opioid s miješanim učinkom. Djeluje kao κ -agonist i slabi μ -antagonist ili parcijalni agonist. Može se primijeniti *per os* ili parenteralno, a supkutana se primjena ne preporučuje zbog mogućeg iritirajućeg učinka.

4. Ostali opioidi

Tramadol

Kod nas je tramadol najpropisivaniji opioid, a primjenjuje se samostalno ili u kombinaciji s paracetamolom (što omogućuje primjenu nižih doza lijeka).

Tramadol je analgetik s centralnim učinkom čiji je glavni mehanizam djelovanja inhibicija ponovnog unosa serotonina. Inhibira i transporter za noradrenalin. Učinak tramadola samo se djelomično može antagonizirati naloksonom, zbog čega se smatra da djeluje kao parcijalni μ -agonist. Preporučena je doza 50 – 100 mg četiri puta na dan. Među mogućim nuspojavama važno je istaknuti konvulzije; stoga je ovaj lijek relativno kontraindiciran kod pacijenata s epilepsijom, a potreban je oprez kod primjene s drugim lijekovima koji mijenjaju prag nastanka konvulzija (1, 2).

Tramadol može uzrokovati serotoniniski sindrom, osobito ako se kombinira s drugim lijekovima koji povišuju razinu serotonina, kao što su selektivni inhibitori ponovnog unosa serotonina ili dualni inhibitori ponovnog unosa noradrenalina i serotonina (duloksetin, venlafaksin).

Druge česte nuspojave jesu mučnina i omaglica, ali se obično smanjuju nakon nekoliko dana primjene lijeka. Do sada nisu opisani klinički značajni štetni učinci na respiratorni ili kardiovaskularni sustav. S obzirom na to da je analgetski

TABLICA 2. Usporedba farmakokinetičkih i farmakodinamskih svojstava opioida (prilagođeno prema Katzung i sur. Basic and Clinical Pharmacology (1))

| Lijek | Receptor | | | Približna ekvivalentna doza (mg) | Omjer potentnosti oralne i parenteralne primjene | Trajanje analgezije (u satima) | Maksimalna učinkovitost |
|-------------|----------|----------|----------|----------------------------------|--|--------------------------------|-------------------------|
| | μ | δ | κ | | | | |
| morfin | ~ | + | ++ | 10 | nizak | 4 – 5 | visoka |
| oksimorfon | ~ | | | 1,5 | nizak | 3 – 4 | visoka |
| metadon | ~ | | | 10 | visok | 4 – 6 | visoka |
| mepredin | ~ | | | 60 – 100 | srednji | 2 – 4 | visoka |
| fentanil | ~ | | | 0,1 | nizak | 1 – 1,5 | visoka |
| sufentanil | ~ | + | + | 0,02 | samo parenteralna | 1 – 1,5 | visoka |
| kodein | ± | | | 30 – 60 | visok | 3 – 4 | malena |
| oksikodon | ++ | | | 4,5 | srednji | 3 – 4 | umjerena do visoka |
| pentazocin | ± | | + | 30 – 50 | srednji | 3 – 4 | umjerena |
| buprenorfin | ± | | | 0,3 | nizak | 4 – 8 | visoka |

učinak tramadola u velikoj mjeri neovisan o učinku na μ -receptore, kod liječenja neuropatske boli on se može kombinirati s čistim μ -agonistima.

Ostali lijekovi koji se primjenjuju za liječenje boli (adjuvantni analgetici)

1. ANTIEPILEPTICI

KARBAMAZEPIN

Djelotvoran je za liječenje neuropatske boli, kao što je neuralgija trigeminusa.

Prema svojoj tricikličkoj strukturi sličan je imipraminu. Mehanizam djelovanja jest blokada natrijevih kanala. Djeluje i presinaptički i inhibira sinaptičku transmisiju, a također pojačava struju kalija preko kanala ovisnih o naponu (1, 2). Lijek se dobro apsorbira iz probavnog sustava, a vršnu koncentraciju postiže nakon 6 – 8 sati. Vežan je 70% za bjelanjčevine plazme.

Vrlo izražena značajka karbamazepina jest indukcija mikrosomskih enzima jetre. Posljedica toga je ubrzan metabolizam drugih lijekova, ali i ubrzan vlastiti metabolizam. Tako se primjerice poluvijek eliminacije s početnih 36 sati skraćuje na 8 – 12 sati nakon dugotrajne primjene, zbog čega je potrebna pažljiva titracija doze tijekom prvih tjedana primjene.

Karbamazepin se potpuno metabolizira u nekoliko derivata. Jedan od metabolita, karbamazepin-10,11-epoksid, ima također antikonvulzivni učinak, ali je kliničko značenje toga nepoznato.

Najčešće su nuspojave diplopija i ataksija, a ovisne su o dozi. Mogu se javiti probavne smetnje, a u visokim dozama i pospanost. Potreban je osobit oprez zbog moguće idiosinkratičke krvne diskrazije, odnosno mogu se javiti aplastična anemija i agranulocitoza. Karbamazepin može izazvati različite kožne reakcije, između ostalih i Stevens-Johnsonov sindrom.

Liječenje neuralgije trigeminusa započinje se dozom od 200 do 400 mg na dan, uz postupno povišenje doze dok se ne postigne odgovarajuća kontrola boli. Kod većine bolesnika kontrola se boli postiže uz dozu od 200 mg 3 – 4 puta na dan. Kod nekih bolesnika potrebna je ukupna dnevna doza lijeka od 1600 mg. Kad se postigne stanje remisije, doza se može postupno snižavati do najniže moguće doze održavanja. Maksimalna je preporučena doza održavanja 1200 mg/dan (25, 28).

Kada se lijek primjenjuje kod starijih osoba, preporučena je početna doza od 100 mg dva puta na dan uz postupno povišenje doze dok se ne postigne odgovarajuća kontrola boli (obično je to doza od 200 mg 3 – 4 puta na dan). Kao i kod mlađih osoba i u ovom je slučaju nakon postizanja remisije potrebno postupno sniziti dozu do doze održavanja.

GABAPENTIN

Ova je aminokiselina morfološki slična GABA-i, ali ne djeluje izravno preko GABA receptora. Može modificirati sinaptičko ili nesinaptičko otpuštanje GABA-e, ali je glavni mehanizam djelovanja inhibicija utoka kalcija u stanicu putem kalcijevih kanala ovisnih o naponu.

Indiciran je za liječenje neuropatske boli i postherpetičke neuralgije (u dozi iznad 1800 mg).

Za razliku od drugih antiepileptika, ne metabolizira se i ne inducira enzime jetre. Apsorpcija je nakon oralne primjene spora, a vršne vrijednosti koncentracije u plazmi postižu se nakon 3 – 4 sata. Kod oralne primjene apsorpcija je saturabilna, odnosno nelinearna, što znači da se koncentracija ne povisuje proporcionalno povišenju doze. Bioraspoloživost pada sa 60% na 33% kod porasta ukupne dnevne doze s 900 mg na 3600 mg. Gabapentin se izlučuje nepromijenjen putem bubrega, a kinetika eliminacije je linearna. Poluvijek eliminacije iznosi 5 – 8 sati, a lijek se primjenjuje u 2 – 3 dnevne doze.

Najčešće su nuspojave pospanost, omaglica, ataksija, glavobolja i tremor (1, 2).

PREGABALIN

Prema morfologiji sličan je gabapentinu, odnosno također je analog GABA-e, a mehanizam djelovanja identičan je onomu gabapentina.

Indiciran je za liječenje neuropatske boli, uključujući dijabetičku polineuropatiju i postherpetičku neuralgiju. Poput gabapentina ne metabolizira se i nepromijenjen se izlučuje urinom. Međutim, pokazuje farmakokinetičke razlike u odnosu na gabapentin: apsorpcija je brža i vršna koncentracija u plazmi postiže se nakon jednog sata; apsorpcija je linearna i koncentracija se povisuje proporcionalno dozi; apsolutna bioraspoloživost nije ovisna o dozi i iznosi oko 90%. Ne ulazi u neželjene interakcije s drugim lijekovima. Izlučuje se putem bubrega, a poluvijek eliminacije iznosi 4,5 do 7 sati. Posljedično, obično se primjenjuje u dvije dnevne doze (1, 2, 47).

2. ANTIDEPRESIVI

TRICIKLIČKI ANTIDEPRESIVI – AMITRIPTILIN

Djeluje kao inhibitor ponovnog unosa noradrenalina i serotonina. Ima izražen sedativni i antimuskarinski učinak.

Ne apsorbira se potpuno i podliježe znatnom učinku prvog prolaza, tako da je bioraspoloživost 30 – 60%. Snažno se veže za bjelanjčevine plazme (82 – 96%). Ima vrlo velik prividni volumen raspodjele (5 – 10 L/kg). Metabolizira se u jetri monodemetilacijom u aktivni metabolit nortriptilin. Triciklički antidepresivi vrlo su opasni u slučaju predoziranja: može doći do kome, metaboličke acidoze, depresije disanja, agitacije, konvulzija i različitih kardijalnih poremećaja, uključujući aritmije i smetnje provođenja (1, 2). Starije osobe veoma su podložne nastanku antimuskarinskih nuspojava, koje u ovoj populaciji mogu biti ne samo periferne (suhoća usta, zamućen vid, konstipacija, retencija urina) već i centralne (konfuzija, halucinacije).

Za liječenje postherpetičke neuralgije početna je doza u pacijenata mlađih od 65 godina 25 mg, uz postupno povišenje do maksimalno 150 mg. Za osobe iznad 65 godina i osobe sklonije nuspojavama početna je doza 10 mg, uz eventualno povišenje doze po 10 mg. Isti se način doziranja primjenjuje i u dijabetičkoj polineuropatiji.

U Europskoj uniji i Republici Hrvatskoj ovaj je lijek registriran za liječenje depresije, depresije udružene s tjeskobom te noćnog mokrenja u krevet (enuresis nocturna) (25, 29).

SELEKTIVNI INHIBITORI PONOVOG UNOSA SEROTONINA I NORADRENALINA (SNRI)

Iako i triciklički antidepresivi djeluju na ovakav način, u ovu skupinu ubrajamo nove lijekove, koji nemaju tricikličku strukturu. Riječ je o duloksetinu i venlafaksinu (te njegovu metabolitu dezvenlafaksinu). Inhibicijski učinak na ponovni unos serotonina i noradrenalina sličan je onomu amitriptilina, ali ovi lijekovi imaju manje nuspojava i za razliku od tricikličkih antidepresiva, ne vežu se na druge receptore (npr. muskarinske, alfa adrenergičke i histaminske H1).

Osim za liječenje depresije primjenjuju se za liječenje neuropatske boli i fibromialgije.

Venlafaksin se u znatnoj mjeri metabolizira u jetri putem CYP2D6, pri čemu nastaje *O*-dezmetilvenlafaksin. Ishodišni lijek i metabolit imaju poluvrijeme eliminacije od 11 sati. Unatoč ovom nešto kraćem poluvijeku eliminacije obje su tvari dostupne u formulacijama koje se primjenjuju jedanput na dan.

Duloksetin se dobro apsorbira i ima poluvijek eliminacije oko 12 sati, a primjenjuje se jedanput na dan. Snažno se veže na bjelanjčevine plazme (97%), a intenzivno se metabolizira u jetri putem CYP2D6 i CYP1A2 (1, 2). Oštećenje jetre može znatno utjecati na koncentraciju duloksetina.

Nuspojave su slične onima selektivnih inhibitora ponovnog unosa serotonina, SSRI (glavobolja, mučnina, spolna disfunkcija), ali se mogu javiti i noradrenergičke nuspojave, poput povišenog tlaka i tahikardije. Može se javiti aktivacija SŽS-a, sa simptomima poput nesanicе, agitacije i tjeskobe. Porast krvnog tlaka ovisan o dozi češće se javlja uz venlafaksin s trenutačnim otpuštanjem. Također, kod predoziranja se kardiotoksičnost javlja češće uz venlafaksin nego uz druge SSRI ili SNRI.

Kod pacijenata s oštećenom jetrenom funkcijom duloksetin može uzrokovati hepatotoksičnost.

Kao i kod selektivnih inhibitora ponovnog unosa serotonina, potrebno je postupno prekinuti liječenje jer se može javiti sindrom ustezanja.

3. LOKALNI ANESTETICI

LIDOKAIN – LOKALNA PRIMJENA NA KOŽU

Naljepak koji sadržava lidokain indiciran je za liječenje neuropatske boli povezane s prethodnom herpeszosterskom infekcijom. Primjenjuje se na bolno mjesto, na intaktnu kožu tijekom 12 sati (odstranjuje se na sljedećih 12 sati i lijepi novi tijekom sljedećih 12 sati). Naljepak sadržava propilen glikol koji može uzrokovati iritaciju kože.

Potreban je oprez ako se lijek primjenjuje kod pacijenata s teškim oštećenjem funkcije srca, kao i s teškim oštećenjem funkcije bubrega ili jetre.

TABLICA 3. Usporedba farmakokinetičkih svojstava adjuvantnih analgetika, preporučene i maksimalne doze (prilagođeno prema 25 i 48)

| Lijek | Poluvijek eliminacije (h) | Vrijeme do postizanja vršne koncentracije u plazmi (h) | Početna/Maksimalna doza* |
|--------------|---------------------------|--|---|
| amitriptilin | 39 ± 8 | 5,4 – 8,0 | počinje se s 10 – 25 mg uvečer i povisuje po 10 – 25 mg do postizanja učinka; maks. 150 mg |
| duloksetin | 12 | 6 | početna doza i doza održavanja 60 mg 1 x na dan; maks. 120 mg/dan |
| venlafaksin | V: 5 ± 2 ODV: 11 ± 2 | IR: V 2, ODV 3 PR: V 5,5, ODV 9 | počinje se sa 75 mg na dan (PR), uobičajena doza održavanja 150 – 225 mg na dan; maks. 375 mg |
| gabapentin | 6,5 ± 1,0 | 2 – 3 | počinje se s 3 x 100 mg i povisuje do 3 x 300 mg ili više; maks. 3600 mg |
| pregabalin | 6,3 | 1 | počinje se s 2 x 75 mg na dan; maks. 600 mg |
| karbamazepin | 15 ± 5 | IR 4 – 8 | počinje se s 200 – 400 mg na dan, a kod starijih s 2 x 100 mg na dan; maks. 1600 mg |

* DOZIRANJE SE ODNOSI NA LIJEČENJE BOLNIH SINDROMA, A NE NA DRUGE INDIKACIJE U KOJIMA SE OVI LIJEKOVI INAČE RABE; IR – TABLETE S TRENUTAČNIM OTPUŠTANJEM, PR – TABLETE S PRODULJENIM OTPUŠTANJEM, V – VENLAFAKSIN, ODV – O-DEZMETILVENLAFAKSIN

Predoziranje je malo vjerojatno, ali se može dogoditi kod aplikacije više naljepaka odjednom ili kod aplikacije na oštećenu kožu. Nuspojave koje se tada mogu javiti jesu omaglica, povraćanje, pospanost, konvulzije, midrijaza, bradikardija, aritmija i šok (25, 28, 29).

ZAKLJUČAK

U zaključku, kod odluke o primjeni vrste analgetika važno je procijeniti o kakvoj je vrsti boli riječ, ali je ključno i uzeti u obzir druge čimbenike koji mogu modificirati odgovor na lijek: npr. oštećenje bubrežne ili jetrene funkcije, dob, postojanje kroničnih bolesti, polimorfizam gena koji sudjeluju u metabolizmu, interakcije lijekova itd. Dobro poznavanje farmakokinetike i farmakodinamike analgetika temelj je racionalne primjene analgetika jer će se na takav način najbolje optimizirati odnos rizika i koristi od lijeka.

LITERATURA

- Katzung i sur. *Basic and Clinical Pharmacology*. McGraw Hill Medical. 12. izd., 2011.
- Brunton L, Chabner B, Knollman B. *Goodman and Gilman's Pharmacological Basis of Therapeutics*. McGraw Hill Professional. 12. izd., 2012.
- Warner TD, Giuliano F, Vojnovic I i sur. Nonsteroid drug selectivities for cyclo-oxygenase-1 rather than cyclo-oxygenase-2 are associated with human gastrointestinal toxicity: a full in vitro analysis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999;96:7563–8.
- Furst DE. Meloxicam: selective COX-2 inhibition in clinical practice. *Semin Arthritis Rheum* 1997; 26 Suppl 1:21–7.
- Silverstein FE, Faich G, Goldstein JL i sur. Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: the CLASS study: A randomized controlled trial. *Celecoxib Long-term Arthritis Safety Study*. *JAMA* 2000;284:1247–55.
- Langman MJ, Jensen DM, Watson DJ i sur. Adverse upper gastrointestinal effects of rofecoxib compared with NSAIDs. *JAMA* 1999;282:1929–33.
- García Rodríguez LA, Barreales Tolosa L. Risk of upper gastrointestinal complications among users of traditional NSAIDs and COXIBs in the general population. *Gastroenterology* 2007;132:498–506.
- Hippisley-Cox J, Coupland C, Logan R. Risk of adverse gastrointestinal outcomes in patients taking cyclo-oxygenase-2 inhibitors or conventional non-steroidal anti-inflammatory drugs: population based nested case-control analysis. *BMJ* 2005;331:1310–6.
- Lenzer J. FDA advisers warn: COX 2 inhibitors increase risk of heart attack and stroke. *BMJ* 2005;330:440.
- Jüni P, Nartey L, Reichenbach S i sur. Risk of cardiovascular events and rofecoxib: cumulative meta-analysis. *Lancet* 2004;364:2021–9.
- Dieppe PA, Ebrahim S, Martin RM, Jüni P. Lessons from the withdrawal of rofecoxib. *BMJ* 2004;329:867–8.
- Bresalier RS, Sandler RS, Quan H i sur. Cardiovascular events associated with rofecoxib in colorectal adenoma chemoprevention trial. *N Engl J Med* 2005;352:1092–102.
- European Medicines Agency. Celecoxib (2011). Dostupno na: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Celecoxib/human_referral_000145.jsp. Datum pristupa: 17.2.2014.
- Trelle S, Reichenbach S, Wandel S i sur. Cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs: network meta-analysis. *BMJ* 2011;342:c7086.
- European Medicines Agency finalises review of recent published data on cardiovascular safety of NSAIDs. Dostupno na: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/public_health_alerts/2012/10/human_pha_detail_000067.jsp&mid. Datum pristupa: 17.2.2014.
- Lanas A, García-Rodríguez LA, Arroyo MT i sur; Asociación Española de Gastroenterología. Risk of upper gastrointestinal ulcer bleeding associated with selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors, traditional non-aspirin non-steroidal anti-inflammatory drugs, aspirin and combinations. *Gut* 2006;55:1731–8.
- Langman MJ, Weil J, Wainwright P i sur. Risks of bleeding peptic ulcer associated with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Lancet* 1994;343:1075–8.
- Henry D, Lim LL, Garcia Rodriguez LA i sur. Variability in risk of gastrointestinal complications with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs: results of a collaborative meta-analysis. *BMJ* 1996;312:1563–6.
- García Rodríguez LA, Jick H. Risk of upper gastrointestinal bleeding and perforation associated with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Lancet* 1994;343:769–72.
- Lewis SC, Langman MJ, Laporte JR i sur. Dose-response relationships between individual nonaspirin nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NNSAIDs) and serious upper gastrointestinal bleeding: a meta-analysis based on individual patient data. *Br J Clin Pharmacol* 2002;54:320–6.
- Floor-Schreuderling A, Smet PA, Buurma H i sur. NSAID-antihypertensive drug interactions: Which outpatients are at risk for a rise in systolic blood pressure? *Eur J Prev Cardiol* 2013 doi: 10.1177/2047487313505243.
- Briggs i sur. *Drug in pregnancy and lactation*. 7. izd. Lippincott, Williams and Wilkins 2005.
- European Medicines Agency. Diclofenac-containing medicines. Dostupno na: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Diclofenac-containing_medicines/human_referral_prac_000009.jsp&mid=WC0b01ac-05805c516f. Datum pristupa: 17.2.2014.
- McGettigan P, Henry D. Cardiovascular risk with non-steroidal anti-inflammatory drugs: systematic review of population-based controlled observational studies. *PLoS Med* 2011;8:e1001098.
- Hrvatska agencija za lijekove i medicinske proizvode. Baza lijekova. Dostupno na: <http://www.almp.hr/?ln=hr&w=lijekovi>. Datum pristupa: 17.2.2014.
- MacDonald TM, Wei L. Effect of ibuprofen on cardioprotective effect of aspirin. *Lancet* 2003;361:573–4.
- Vesterqvist O, Gréen K. Effects of naproxen on the in vivo synthesis of thromboxane and prostacyclin in man. *Eur J Clin Pharmacol* 1989;37:563–5.
- Rx list. The Internet drug index. Dostupno na: www.rxlist.com. Datum pristupa: 17.2.2014.
- Electronic Medicines Compendium (cMC). Dostupno na: <http://www.medicines.org.uk/emc/>. Datum pristupa: 17.2.2014.
- European Medicines Agency recommends restricted use for piroxicam. European Medicine Agency, 2007. Dostupno na: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2009/11/WC500012655.pdf. Datum pristupa: 15.11.2013.
- Castellsague J, Riera-Guardia N, Calingaert B i sur; Safety of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (the SOS project). Individual NSAIDs and upper gastrointestinal complications: a systematic review and meta-analysis of observational studies (the SOS project). *Drug Saf* 2012;35:1127–46.

32. Babu KS, Salvi SS. Aspirin and asthma. *Chest* 2000;118:1470–6.
33. Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Moore PK. Farmakologija (hrvatsko izdanje). Golden marketing, Zagreb, 2006.
34. Rainsford KD. Anti-inflammatory drugs in the 21st century. *Subcell Biochem* 2007;42:3–27.
35. Bäckström M, Hägg S, Mjörndal T, Dahlqvist R. Utilization pattern of metamizole in northern Sweden and risk estimates of agranulocytosis. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2002;11:239–45.
36. Hedenmalm K, Spigset O. Agranulocytosis and other blood dyscrasias associated with dipyrrone (metamizole). *Eur J Clin Pharmacol* 2002;58:265–74.
37. Ibáñez L, Vidal X, Ballarín E, Laporte JR. Agranulocytosis associated with dipyrrone (metamizol). *Eur J Clin Pharmacol* 2005;60:821–9.
38. Katzung i sur. Temeljna i klinička farmakologija. 11. (hrvatsko izdanje). Medicinska naklada, Zagreb, 2011.
39. European Medicines Agency. Restrictions on use of codeine for pain relief in children – CMDh endorses PRAC recommendation. Dostupno na: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2013/06/news_detail_001829.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1. Datum pristupa: 15.11.2013.
40. Labianca R, Sarzi-Puttini P, Zuccaro SM i sur. Adverse effects associated with non-opioid and opioid treatment in patients with chronic pain. *Clin Drug Investig* 2012;32 Suppl 1:53–63.
41. Leppert W. The role of opioid receptor antagonists in the treatment of opioid-induced constipation: a review. *Adv Ther* 2010;27:714–30.
42. Rauck RL. Treatment of opioid-induced constipation: focus on the peripheral μ -opioid receptor antagonist methylnaltrexone. *Drugs* 2013;73:1297–306.
43. Heiskanen T, Mätzke S, Haakana S i sur. Transdermal fentanyl in cachectic cancer patients. *Pain* 2009;144:218–22.
44. Wolff RF, Aune D, Truysers C i sur. Systematic review of efficacy and safety of buprenorphine versus fentanyl or morphine in patients with chronic moderate to severe pain. *Curr Med Res Opin* 2012;28:833–45.
45. Tassinari D, Sartori S, Tamburini E i sur. Adverse effects of transdermal opiates treating moderate-severe cancer pain in comparison to long-acting morphine: a meta-analysis and systematic review of the literature. *J Palliat Med* 2008;11:492–501.
46. Hrvatska agencija za lijekove i medicinske proizvode. Pismo ljekarnicima o povećanom nadzoru nad izdavanjem lijekova koji sadrže djelatnu tvar kodein zbog opasnosti razvoja ovisnosti. Dostupno na: http://www.almp.hr/upl/novosti/Pismo_kodein.pdf. Datum pristupa: 17.2.2014.
47. Bockbrader HN, Wesche D, Miller R i sur. A comparison of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of pregabalin and gabapentin. *Clin Pharmacokinet* 2010;49:661–9.
48. Brunton L, Chabner B, Knollman B. Goodman and Gilman's *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, Twelfth Edition. McGraw-Hill Professional 2010.



ADRESA ZA DOPISIVANJE:

Doc. dr. sc. Suzana Mimica Matanović, dr. med.
 specijalist kliničke farmakologije s toksikologijom
 KBC Osijek
 Huttlerova 4
 31000 Osijek
 tel.: 031-511-108
 e-mail: mimica.suzana@kbo.hr

PRIMLJENO/RECEIVED:

18. 11. 2013.

PRIHVAĆENO/ACCEPTED:

17. 2. 2014.

