

# Nuspojave nesteroidnih antiinflamatornih lijekova

---

Žgrablić, Iva

Undergraduate thesis / Završni rad

2016

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Rijeka, Faculty of Medicine / Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:184:396539>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-19**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the University of Rijeka, Faculty of Medicine - FMRI Repository](#)



SVEUČILIŠTE U RIJECI  
MEDICINSKI FAKULTET  
PREDDIPLOMSKI SVEUČILIŠNI STUDIJ  
SANITARNOG INŽENJERSTVA

Iva Žgrablić

NUSPOJAVE NESTEROIDNIH ANTIINFLAMATORNIH LIJEKOVA

Završni rad

Rijeka, 2016.

SVEUČILIŠTE U RIJECI  
MEDICINSKI FAKULTET  
PREDDIPLOMSKI SVEUČILIŠNI STUDIJ  
SANITARNOG INŽENJERSTVA

Iva Žgrablić

NUSPOJAVE NESTEROIDNIH ANTIINFLAMATORNIH LIJEKOVA

Završni rad

Rijeka, 2016.

Mentor rada: prof. dr. sc. Jasenka Mršić-Pelčić, dr.med.

Završni rad obranjen je dana \_\_\_\_\_ na \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_, pred povjerenstvom u sastavu:

1. \_\_\_\_\_

2. \_\_\_\_\_

3. \_\_\_\_\_

Rad ima \_\_\_\_\_ stranica, \_\_\_\_\_ slika, \_\_\_\_\_ tablica, \_\_\_\_\_ literaturnih navoda.

## SAŽETAK

Korištenje bilo kakvog lijeka može dovesti do različitih neželjenih učinaka, tj. nuspojava. U ovom radu biti će riječ o nuspojavama koje su uzrokovane nesteroidnim antiinflamatornim lijekovima. To su lijekovi koji se koriste za smanjenje boli, ublažavanje febrilnih stanja te smanjivanje edema. Njima se liječe kronične te akutne boli. Imaju tri učinka djelovanja, a to su analgetičko, antipiretičko i protuupalno. Njihovo djelovanje zasniva se na inhibiciji izoenzima ciklooksigenaze koja ima jasni protuupalni učinak. Nuspojave ovih lijekova mogu pogađati više sustava u organizmu. U probavnom sustavu dovode do boli, ulceracije ili krvarenja, zatim urinarni sustav pogađaju na način da dolazi do bubrežne disfunkcije. U kombinaciji s određenim lijekovima mogu izazvati u rijetkim slučajevim i infarkt miokarda. U većini slučajeva su ovi lijekovi sigurni i svakodnevno su u primjeni, ali uvijek postoje iznimke pa se stoga provode istraživanja da utvrdimo sigurnost i međusobnu korelaciju lijekova. Na temelju takvih prijašnjih istraživanja ja ću u ovom radu opisati i objasniti neželjene efekte NSAID lijekova.

**KLJUČNE RIJEČI:** nuspojave, nesteroidni antiinflamatorni lijekovi, bol, primjena

## SUMMARY

Using any kind of drug can cause different and unwanted side effects. This paper is about side effects caused by nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). These drugs relieve pain, decrease fever and reduce swelling. They provide analgesic, antipyretic and anti-inflammatory effect, and are often used to cure chronic and acute aches. NSAIDs inhibit isoenzyme cyclooxygenase which helps the reactions that produce prostaglandins. The NSAIDs side effects affect many systems in human organism. They can cause pain, ulcerations or bleeding in the digestive system. Furthermore, they can affect the urinary system causing renal dysfunction. In rare cases (combination with other specific drugs) they can induce heart attack. Generally these drugs are safe to use and are used on a daily base, but there are always the exceptions. Therefore, there are numerous researches which determine the safety and correlations of the NSAIDs and the other drugs. Based on these researches I will describe and explain the unwanted side effects of the NSAIDs.

**KEY WORDS:** side effects, non steroidal anti-inflammatory drugs, pain, use

## KAZALO

UVOD.....	7
PREGLED PODRUČJA ISTRAŽIVANJA.....	8
2.1. Nesteroidni protuupalni lijekovi.....	8
2.1.1. Derivati salicilne kiseline .....	11
2.1.2. Derivati pirazolona.....	13
2.1.3. Derivati propionske kiseline .....	13
2.1.4. Derivati aminofenil octene kiseline i indola .....	17
2.1.5. Noviji nesteroidni protuupalni lijekovi .....	18
2.1.6. Interakcije nesterodinih protuupalnih lijekova s nekim lijekovima .....	19
CILJ ISTRAŽIVANJA .....	21
MATERIJALI I METODE.....	22
REZULTATI .....	23
RASPRAVA .....	26
ZAKLJUČAK.....	28
LITERATURA.....	29

## UVOD

Našu svakodnevicu čini niz stvari koje nam mogu zadati neki stres, bavimo se raznim problemima te to na kraju dovodi do raznih bolova u organizmu kao što su glavobolja, zubobolja te ostale stvari. U takvim trenucima većina ljudi prvo poseže za nekakvim lijekom kako bi ublažili bol. Lijekovi koji nam služe za smanjenje boli nazivaju se protuupalni tj. antiinflamatorni lijekovi. Postoje dvije vrste takvih lijekova, a to su nesteroidni te steroidni. Ta podjela nam služi kako bismo razlikovali steroidne koji utječu na psihičko stanje čovjeka, te nesteroidne koji djeluju samo na upalu te ne remete psihičnu osobu. Postoji puno vrsta tih lijekova zbog određenih sastojaka koji variraju zavisno o upalnom stanju organizma. U ovom radu biti će govora o nesteroidnim antiinflamatornim lijekovima, te opisano na temelju određenih istraživanja i uz pomoć literature do kojih sve neželjenih učinaka mogu dovesti takvi lijekovi.



## PREGLED PODRUČJA ISTRAŽIVANJA

### 2.1. Nesteroidni protuupalni lijekovi

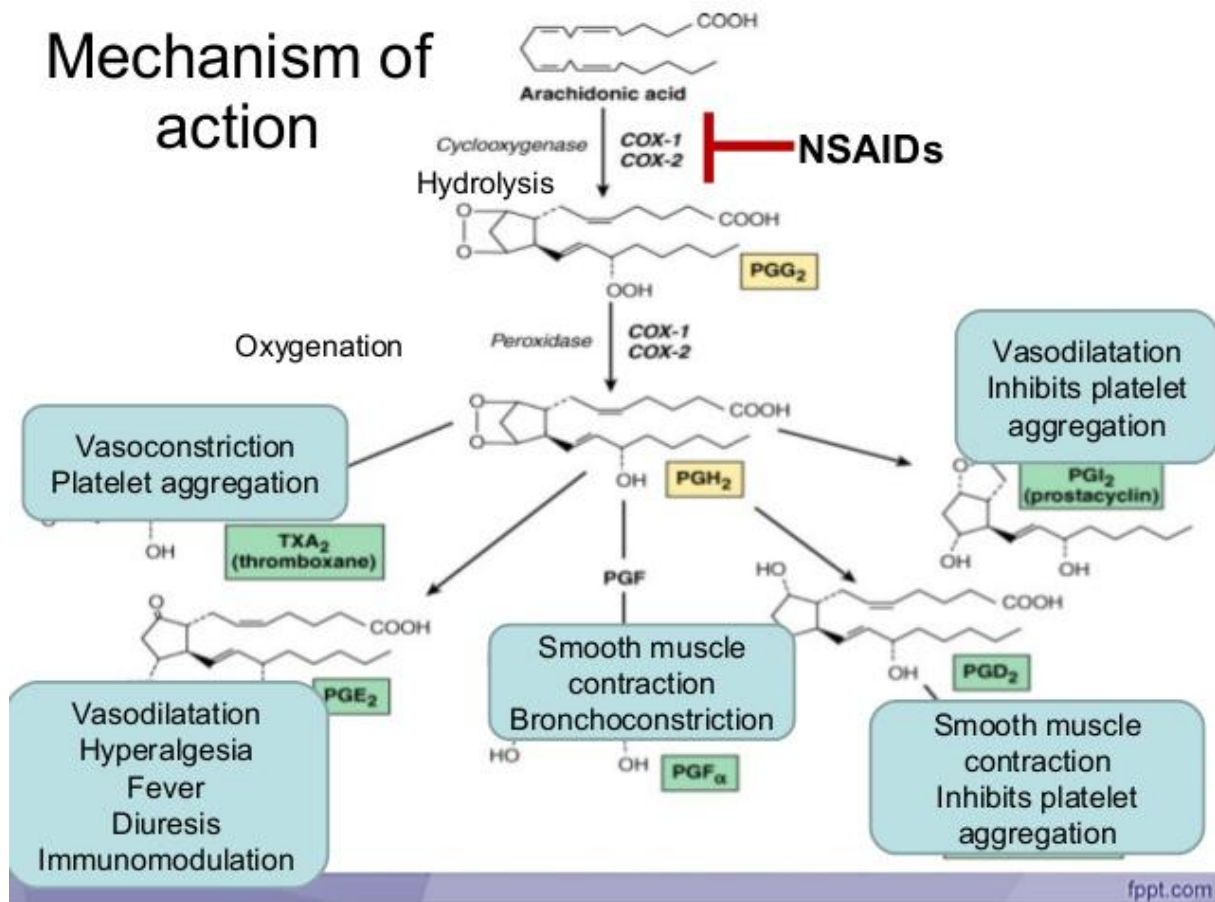
Nesteroidni antiinflamatorni lijekovi (NSAID) se također nazivaju nesteroidnim antireumaticima, te nesteroidnim analgeticima. Obilježje NSAID-a je da su svi po kemijskom sastavu organske kiseline koje se vrlo dobro apsorbiraju iz probavnog sustava iako im farmakokinetika nije svima jednaka. Izlučuju se glomerularnom filtracijom i tubularnom sekrecijom, te putem žuči (enterohepatična cirkulacija). Znatno se vežu za proteine plazme, a posebno za albumin (1).

Ti lijekovi inhibiraju enzim COX koji je služi za pretvorbu arahidonske kiseline u prostanglandine i tromboksane (eikozanoide). Arahidonska kiselina se nalazi u staničnoj membrani gdje je vezana za fosfolipide. Fizikalna, kemijska i mehanička oštećenja tkiva dovode do otpuštanje i metabolizacije arahidonske kiseline, a metaboliti utječu na gotovo sve organe i tkiva. Prostanglandini su vazodilatatori, te povećavaju propusnost krvnih žila s izlaskom tekućine i bijelih krvnih stanica i nastanka fenomena koji dovode do upale. Stoga, inhibicija ciklooksigenaze pospješuje jasni protuupalni učinak. U identifikaciji imamo dva važna i različita oblika ciklooksigenaze: ciklooksigenaza-1 (od engl. *cyclooxygenase-1*, COX-1) i ciklooksigenaza-2 (engl. *cyclooxygenase-2*, COX-2). COX-1 se nalazi u većini organa i tkiva te održava homeostazu, a COX-2 se samo pojavljuje kao reakcija na određene podražaje (1).

Većina NSAID-ova vrši inhibiciju oba izoenzima, ali postoje razlike u jakosti inhibicije svakog od njih. Jedini lijek iz skupine NSAID-ova koji ireverzibilno inhibira i COX-1 i COX-2 jest acetilsalicinska kiselina, dok ostali lijekovi imaju reverzibilan način djelovanja. Pojedini lijekovi snažnije djeluju na COX-1 kao npr. indometacin i ketoprofen, a diklofenak i meloksikam na COX-2. Ibuprofen i naproksen djeluju podjednako na oba izoenzima. Protuupalni učinak je posljedica inhibicije COX-2 enzima, tako da postoje lijekovi koji djeluju samo na COX-2 izoenzim. Takvi lijekovi se koriste kod bolesnika kojima se zbog određenih nuspojava ne mogu primijeniti ostali NSAID-ovi, ali se rijetko koriste jer također izazivaju druge opasne nuspojave (1, 2).

NSAID-ovi imaju tri glavna učinka: protuupalni, analgetički i antipiretički. Do protuupalnog djelovanja dolazi zbog smanjene količine protuupalnih prostanglandina, koje prati smanjenje edema, dok nakupljanje upalnih stanica nije smanjeno. Analgetički učinak se postiže sa smanjenom osjetljivošću nociceptornih živčanih završetaka na medijatore upale kao što su bradikinin i serotonin. Antipiretski učinak se ostvaruje zbog smanjene sinteze prostanglandina u hipotalamusu koji nastaju zbog oslobađanja pirogenih interleukina. Ti prostanglandini reguliraju centar za termoregulaciju na višu razinu podižući tjelesnu temperaturu (3)

# Mechanism of action



SLIKA 1. Mehaizam NSAID-a

Izvor: [www.slideshare.net](http://www.slideshare.net)

NSAID-ovi su lijekovi koji se primjenjuju kod boli umjerenog do jakog intenziteta. Za kraće djelovanje preporučuje se ibuprofen i acetilsalicilna kiselina, dok se kod nešto jačih bolova, osobito kroničnih preporučuju diflunisal, naproksen, piroksikam i diklofenak. Ukoliko želimo djelovati protuupalno, daje se veća doza lijeka nego što je potrebna kod postizanja analgezije. Samim time je trajanje liječenja u takvim slučajevima dulje, a također su i češće nuspojave. Na tržištu postoje i kombinacije analgetika-antipiretika uz pretpostavku da se

kombinacijom dva ili tri takva analgetika dobiva sinergistički učinak (*Caffetin, Kafan, Plivadon*). U takve se pripravke također dodaju i opioidni analgetici (kodein) i kofein (2).

**Table 1.** Classification of NSAIDs

<b>Salicylates</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Acetylsalicylic acid (aspirin)</li> <li>• Amoxiprin</li> <li>• Benorylate/Benorilate</li> <li>• Choline magnesium salicylate</li> <li>• Diflunisal</li> <li>• Ethenzamide</li> <li>• Faislamine</li> <li>• Methyl salicylate</li> <li>• Magnesium salicylate</li> <li>• Salicyl salicylate</li> <li>• Salicylamide</li> </ul>	<b>Arylalkanoic acids</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Diclofenac</li> <li>• Aceclofenac</li> <li>• Acemethacin</li> <li>• Alclofenac</li> <li>• Bromfenac</li> <li>• Etodolac</li> <li>• Indomethacin</li> <li>• Nabumetone</li> <li>• Oxametacin</li> <li>• Proglumetacin</li> <li>• Sulindac</li> <li>• Tolmetin</li> </ul>	<b>2-Arylpropionic acids (profens)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ibuprofen</li> <li>• Alminoprofen</li> <li>• Carprofen</li> <li>• Dexibuprofen</li> <li>• Dexketoprofen</li> <li>• Fenbufen</li> <li>• Fenoprofen</li> <li>• Flunoxaprofen</li> <li>• Flurbiprofen</li> <li>• Indoprofen</li> <li>• Ketorolac</li> <li>• Loxoprofen</li> <li>• Naproxen</li> <li>• Oxaprozin</li> <li>• Pirprofen</li> <li>• Suprofen</li> <li>• Tiaprofenic acid</li> </ul>	<b>N-Arylanthranilic acids (fenamic acids)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mefenamic acid</li> <li>• Flufenamic acid</li> <li>• Meclofenamic acid</li> <li>• Tolfenamic acid</li> </ul>
<b>Pyrazolidine derivatives</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Phenylbutazone</li> <li>• Ampyrone</li> <li>• Azapropazone</li> <li>• Clofezone</li> <li>• Kebuzone</li> <li>• Metamizole</li> <li>• Mofebutazone</li> <li>• Oxyphenbutazone</li> <li>• Phenazone</li> <li>• Sulfinpyrazone</li> </ul>	<b>Oxicams</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Piroxicam</li> <li>• Droxicam</li> <li>• Lornoxicam</li> <li>• Meloxicam</li> <li>• Tenoxicam</li> </ul>	<b>[COX]-2 inhibitors</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Celecoxib (FDA alert)</li> <li>• Etoricoxib (FDA withdrawn)</li> <li>• Lumiracoxib TGA cancelled registration</li> <li>• Parecoxib FDA withdrawn</li> <li>• Rofecoxib (withdrawn from market)</li> <li>• Valdecoxib (withdrawn from market)</li> </ul>	

Dimensions OF DENTAL HYGIENE

NOVEMBER 2008

SLIKA 2. Klasifikacija NSAID-a

Izvor: [www.dimensionsofdentalhygiene](http://www.dimensionsofdentalhygiene)

### 2.1.1. Derivati salicilne kiseline

Acetilsalicilna kiselina (ASK) je jedan od najstarijih i najranije sintetiziranih lijekova. Prvo zaštićeno ime joj je bilo Aspirin. Dovodi do ireverzibilne inhibicije COX-1 i COX-2 acetilacijom aktivnog mjesta enzima, pa djeluje analgetički, antipiretički i protuupalno. Koristi se kao analgetik kod blage i srednje jake boli, pri febrilnim stanjima te u liječenju reumatske vrućice i artritisa. Koristi se u liječenju infarkta miokarda jer sprječava agregaciju trombocita . Taj

učinak traje 8-10 dana, koliko i životni ciklus trombocita (1,2,3). ASK produljuje vrijeme krvarenja acetilacijom ciklooksigenaze u trombocitima i inhibira sintezu tromboksana, te prema tome kod opsežnijih zahvata gdje se očekuje obilnije krvarenje, treba prekinuti uzimanje salicilata tjedan dana prije tog istog zahvata.

Što se tiče nuspojava, vrlo je često podraživanje želučane sluznice (dispepsije, pečenje, mučnina) pa taj lijek nije primjenjiv kod pacijenata koji imaju problema sa želucom. U velikim dozama izaziva tinitus (zujanje u ušima), gluhoću i vrtoglavicu. Može izazvati i alergijske reakcije, posebno kod astmatičara. Zbog blokiranja sinteze prostaglandina, metabolizam arahidonske kiseline usmjerava se ka stvaranju više leukotrijena koji djeluju bronhokonstriktorski i tako uzrokuju napade astme. Također se ne preporučuje djeci mlađoj od 12 godina jer postoji sumnja o uzročnoj vezi između uzimanja ASK kod viroza i Reyea sindroma (progresivne akutne neupalne encefalopatije). Često uzrokuje akutno otrovanje, pogotovo kod djece, te može izazvati tešku metaboličku acidozu i smrt. Terapija se otrovanja sastoji od ispiranja želuca uz dodatak medicinskog ugljena, a protiv krvarenja se primjenjuje vitamin K.

Salicilati se ne bi smjeli primjenjivati uz oralne antikoagulanse zbog opasnosti od krvarenja u probavnom sustavu, a u plazmi mogu povećati razinu bilirubina, fenitoina, naproksena, tiopentalna, tiroksina i trijodtironina.

ASK se kao analgetik najčešće uzima u dozi od 325 do 1000 mg svakih 4 do 6 sati s tim da je maksimalna dnevna doza 4 g. Acetilsalicilnu kiselinu u Hrvatskoj možemo u ljekarnama pronaći pod imenom *Aspirin*, *Andol* i *Cardiopirin* (2, 3).

### 2.1.2. Derivati pirazolona

Propifenazon i metamizol su derivati pirazolona. Oni su najstariji sintetički analgoantipiretici. Djelotovorni su, ali imaju puno nuspojava pa su zabranjeni u SAD-u i većini razvijenih zemalja. Izazivaju jake alergijske reakcije te oštećenja koštane srži koja može dovesti do agranulocitoze. Koriste za suzbijanje intenzivnih bolova umjesto opioida u parenteralnom obliku, a sadržavaju ga preparati kao što su već spomenuti *Caffetin* i *Plivadon* (2, 4).

### 2.1.3. Derivati propionske kiseline

Predstavnici ove skupine su ibuprofen, naproksen i ketoprofen. Upotrebljavaju se za liječenje umjereno jake boli i upale. Inhibiraju ciklooksigenazu neselektivno, te sprječavaju sintezu prostanglandina (2). Dokumentirani su i ostali nezavisni učinci pa su u kliničkom ispitivanju

objasnili da ibuprofen također može djelovati središnje na oslobađanje prostanglandina ili imati izravan utjecaj na periferne živčane završetke.

Osim toga, pokazalo se u eksperimentalnim studijama više NSAID-ova, kao što su ibuprofen, ketorolak i flurbiprofen, da mogu inhibirati hidrolazu masnih kiselina (od engl. *fatty acid amide hydrolase*, FAAH), enzim koji razgrađuje anandamide, što dovodi do povećanja njihove razine (5, 6). Ova modulacija endogenih kanabinoida, blokiranjem FAAH-a, dala je bolji anti-nociceptivni učinak nego davanje samih endokanabinoida. U drugi mehanizam djelovanja uključeni su beta-endorfini koji se luče kao odgovor na kirurški stres i tijekom postoperativne boli. Istraživanja pokazuju da primjena ibuprofena nakon kirurških zahvata rezultira smanjenjem razine beta-endorfina u plazmi što se podudarilo sa smanjenjem boli. To se tumači tvrdnjom da ibuprofen potiskuje oslobađanje beta-endorfina iz hipofize i time proizvodi bržu i bolju analgeziju, vjerojatno potiskivanjem nociceptivne aktivacije hipotalamo-hipofizalno-adrenalne osi (7, 8).

Ibuprofen ima učinak i na smanjenje edema, koji je tipičan znak upale tkiva uzrokovane ozljedom. Ibuprofen, u dozi od 1200 mg dnevno tijekom tri dana ili 2400 mg dnevno dva dana znatno potiskuje stvaranje edema 48 sati nakon zahvata, a iznad 2400 mg dnevno ima protuupalni učinak (5, 6).

Ibuprofen se općenito koristi za blage do umjerene bolove različite etiologije. Najupotrebljiviji je lijek iz ove skupine NSPUL-ova. Brzo se reapsorbira, veže za proteine plazme (99%), metabolizira se u jetri i izlučuje putem bubrega.

Pokusima je dokazano da dugotrajna upotreba u visokim dozama može povećati rizik od arterijskih trombotskih incidenata kao što su moždani i srčani udar (7, 8). Ibuprofen može ući u interakciju s ASK-om kod istovremene primjene (antiagregacijsko liječenje), pa može smanjiti kardioprotektivni učinak ASK-a, pa se takvim bolesnicima za kontrolu boli radije preporučuje primjena paracetamola.

Oralna doza ibuprofena iznosi od 200 do 400 mg svakih 4 do 6 sati, a maksimalna dnevna doza je 3200 mg. Na hrvatskom tržištu ga se može naći pod imenom *Ibuprofen*, *Neofen*, *Brufen*, *Nurofen*, *Rapidol* i sl. U dozi ispod 600 mg može se nabaviti bez recepta. (2).

Naproksen ima gotovo istu farmakokinetiku kao ibuprofen. Uglavnom se koristi kod reumatoloških bolesti, ali i sve više kao sredstvo za kontrolu postoperativne boli. Koristi se kod ublažavanja menstrualne boli(dismenoreja) (6). U istraživanjima je dokazano da ima veći analgetički učinak od ibuprofena (9, 10). Međutim, naproksen ima nešto učestalije želučane nuspojave u odnosu na ibuprofen, a povezuje ga se i sa alergijskim pneumonitisom, leucitoklastičnim vaskulitisom i pseudoporfirijom. Što se tiče srčanožilnog rizika, naproksen pokazuje manji rizik od ostalih NSAID-ova budući da jače smanjuje nastanak tromboksana A2



nego prostaciklina (7, 8). Uobičajena početna doza 550 mg, a nakon 8 sati uzima se pola od te doze (275 mg) koja se nastavlja uzimati svakih 6 do 8 sati, a dnevna doza ne bi smjela preći više od 1500 mg. U Hrvatskoj ga se može kupiti pod imenom *Nalgesin*, *Naprosyn*, i *Anaprox*, te se poput ibuprofena također može nabaviti bez recepta u nižim dozama, u ovom slučaju dozama manjim od 550 mg.

Ketoprofen je nelesektivni inhibitor ciklooksigenaze (jače utječe na COX-1) i lipooksigenaze. Iako smanjuje razinu kako prostanglandina tako i leukotriena, nema bolju djelotvornost od drugih lijekova ove skupine. Izuzetno je dobar u ublažavanju postoperativne boli, pogotovo nakon kirurških zahvata (11, 12). Metabolizira se u jetri, a izlučuje mokraćom. Kod 30% bolesnika uzrokuje blaže želučane probleme zbog čega ga se preporučuje uzimati s hranom, te u odnosu na druge NSAID-ove predstavlja nešto veći rizik od krvarenja u probavnom sustavu (6). U Hrvatskoj ga se može pronaći pod imenom *Knavon* i *Ketonal* koji se oralno daju u dozi od 25 do 50 mg svakih 6 do 8 sati. Maksimalna dnevna doza je 300 mg.

Lijekovi ove skupine izazivaju bubrežne i želučane nuspojave, pa su kontraindicirani kod ljudi s aktivnim ulkusom. Osim toga se ne preporučuju ljudima koji boluju od astme i onima koji imaju problema sa zgrušavanjem krvi. Ibuprofen je analgetik iz ove skupine koji izaziva najmanje nuspojava (13).

#### 2.1.4. Derivati aminofenil octene kiseline i indola

Analgetici iz ove skupine NSAID-ova su učinkoviti kod umjerene do jake boli različitog podrijetla. Najpoznatiji predstavnici su diklofenak i indometacin (2).

Diklofenak se može proizvesti koristeći dvije različite soli – soli natrija ili soli kalija. Diklofenak s kalijevim solima je sintetiziran za oslobađanje u želucu, dok se onaj s natrijevim solima oslobađa u tankom crijevu gdje je viši pH, dok želučanu kiselinu tolerira i u njoj se ne disocira. Diklofenak-natrij ima odgođeno i produljeno djelovanje, primjer za njega je *Voltaren retard*, dok diklofenak-kalij ima brzo djelovanje, primjer za njega je *Voltaren rapid* (6, 13, 14).

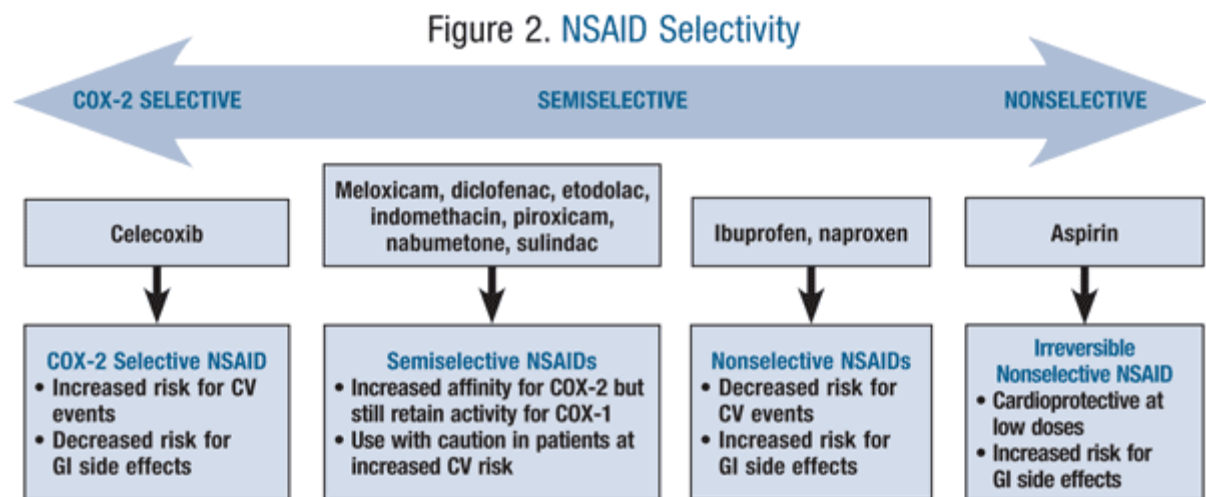
Diklofenak kao i ketoprofen inhibira enzim lipooksigenazu koja sudjeluje u sintezi leukotriena, i ima jače djelovanje na COX-2, te je po tome sličan selektivnim COX-2 inhibitorima- koksibima. Godine 2013., analiza Europske agencije za lijekove je zaključila da diklofenak ima jednak rizik za razvoj tromboze kao i koksibi, što se posebice odnosi na njihovu kontinuiranu upotrebu, tako da bolesnici sa srčanožilnim bolestima u medicinskoj anamnezi (zatajenje srca, preboljen infarkt miokarda, moždani udar i sl.) ne bi smjeli uzimati ovaj lijek. Podražuju želučanu sluznicu, pa su kontraindicirani i kod ulkusne bolesti. Preporučene doze za diklofenak-natrij su od 75 do 150 mg na dan (podjeljeno u 3 doze, a 200 mg maksimalno), za diklofenak-kalij od 50 do 200 mg na dan (također u 3 doze) (2, 6, 13).

Indometacin ima svojstva slična salicilatima. Osim što neselektivno inhibira ciklooksigenazu, inhibira i fosfolipazu A i C, smanjuje migraciju neutrofila i proliferaciju T i B limfocita. Iritira sluznicu želuca, i ima antiagregacijsko djelovanje, pa povećava rizik od krvarenja u probavnom sustavu. Neželjeni učinci kod kontinuiranog uzimanja ovog lijeka veoma su česti, i to do u 50% slučajeva, a ovise o dozi. Uglavnom su to probavne tegobe koje mogu biti i izuzetno teške, s proljevima i ulceracijama crijeva, pa sve do pankreatitisa i hepatitisa. Vrlo česti su i neželjeni učinci u SŽS-u, tj. razni oblici glavobolja, vrtoglavice, omaglice, te poremećaji kao što su halucinacije, psihoze i depresivno raspoloženje. Preporuča se uzimati jednokratno 25 mg ili 150 mg u 3 pojedinačne doze. Maksimalna dnevna doza indometacina je 200 mg. Na tržištu ga se može pronaći pod imenom *Indometacin* (2, 13, 15).

#### **2.1.5. Noviji nesteroidni protuupalni lijekovi**

Selektivni inhibitori COX-2 nova su skupina NSAID-ova. Najpoznatiji su koksibi (*Celebrex*, *Arcoxia*), koji su upravo zbog djelovanja isključivo na COX-2 pogodni za korištenje kod bolesnika s ulkusnom bolešću, te želučano-crijevnim krvarenjima. U odnosu na druge nesteroidne analgetike imaju slijedeće prednosti: smanjena učestalost želučanih ulceracija, manji utjecaj na agregaciju trombocita, dulja trajanje analgezije u odnosu na ASK, paracetamol i ibuprofen, no u analgetičkom utjecaju u usnoj šupljini nemaju prednosti pred

ibuprofenom. Koksibi su međutim isplativi samo ako postoji visok rizik od probavnih komplikacija (ulkus, erozivni gastritis) zato što se pokazalo da uzrokuju ozbiljne srčanožilne i moždanožilne komplikacije, pa je indikacija za primjenu ovih lijekova vrlo sužena. Uzima se u dozi od 60 do 120 mg, jednom dnevno. Maksimalna dnevna doza je 400 mg.



*COX: cyclooxygenase; CV: cardiovascular; GI: gastrointestinal; NSAID: nonsteroidal anti-inflammatory drug. Source: References 3, 17.*

SLIKA 3. Selektivnost NSAID-a

Izvor: [www.uspharmacist.com](http://www.uspharmacist.com)

### 2.1.6. Interakcije nesterodinih protuupalnih lijekova s nekim lijekovima

Prilikom ordiniranja NSAID-ova potrebno je uzeti dobru medicinsku anamnezu i proučiti interakcije ordiniranog analgetika s lijekovima koje bolesnik inače uzima kako ne bi došlo do neželjenih reakcija i nanošenja štete bolesniku.

Opisane reakcije NSAID-ova i nekih lijekova:

- NSAID i antikoagulansi – može doći do krvarenja u probavnom sustavu
- NSAID i metotreksat – može doći do trovanja

- NSAID i alkohol - može izazvati krvarenja u probavnom sustavu
- NSAID i digoksin – opasnost od trovanja (osobito kod bubrežnih bolesnika)
- NSAID i ciklosporin – može izazvati trovanje
- NSAID i paracetamol – može izazvati oštećenje bubrega
- ASK i oralni hipoglikemici – može biti pojačan hipoglikemijski učinak
- ASK i antikonvulzivi – kombinacija s valproatom može dovesti do trovanja
- ASK i inhibitori karboanhidraze – može dovesti do trovanja (13)

## **CILJ ISTRAŽIVANJA**

Cilj rada bio je utvrditi, iz već poznatih izvora, koje su nuspojave korištenja nesteroidnih antiinflamatornih lijekova. NSAID su lijekovi koji se koriste za smanjivanje boli te snižavanje temperature te se koriste kod akutnih i krončnih boli. Okarakterizirani su kao nesteroidni zbog toga što ne djeluju na psihičko stanje. Prilikom korištenja takvih lijekova može doći do niza nuspojava. Nuspojave su nam, općenito, neželjeni efekti nekog lijeka.

Nuspojave izazvane ovim lijekovima su gastrointestinalne smetnje te smanjenja bubrežne funkcije, mogu dovesti do zatajenja jetre te imaju ponekad štetan utjecaj na SŽS.

## **MATERIJALI I METODE**

Temelj završnog rada čini opisivanje nuspojava nesteroidnih antiinflamatornih lijekova.

Naime, tema rada je takva da bi eksperimentalno istraživanje, koje bi statistički bilo značajno, vremenski trajalo veoma dugo te bi, s druge strane, trebalo obuhvatiti veliki broj ispitanika. S obzirom na činjenicu da nisam mogla provesti eksperimentalno istraživanje takvog tipa, rad se temeljio na pronalasku informacija o nuspojavama antiinflamatornih lijekova iz različitih izvora, sve u svrhu da bi se moglo jasnije prikazati zadanu temu. Što se tiče strukture samoga rada, sastavljen je na način da su prikazani rezultati već obavljenih istraživanja, sve u svrhu kako bi se što preciznije objasnila zadana tema. Pokusi za ovakva dokazivanja provodili su se eksperimentalno iz humanih razloga te u dužem vremenskom periodu.

## REZULTATI

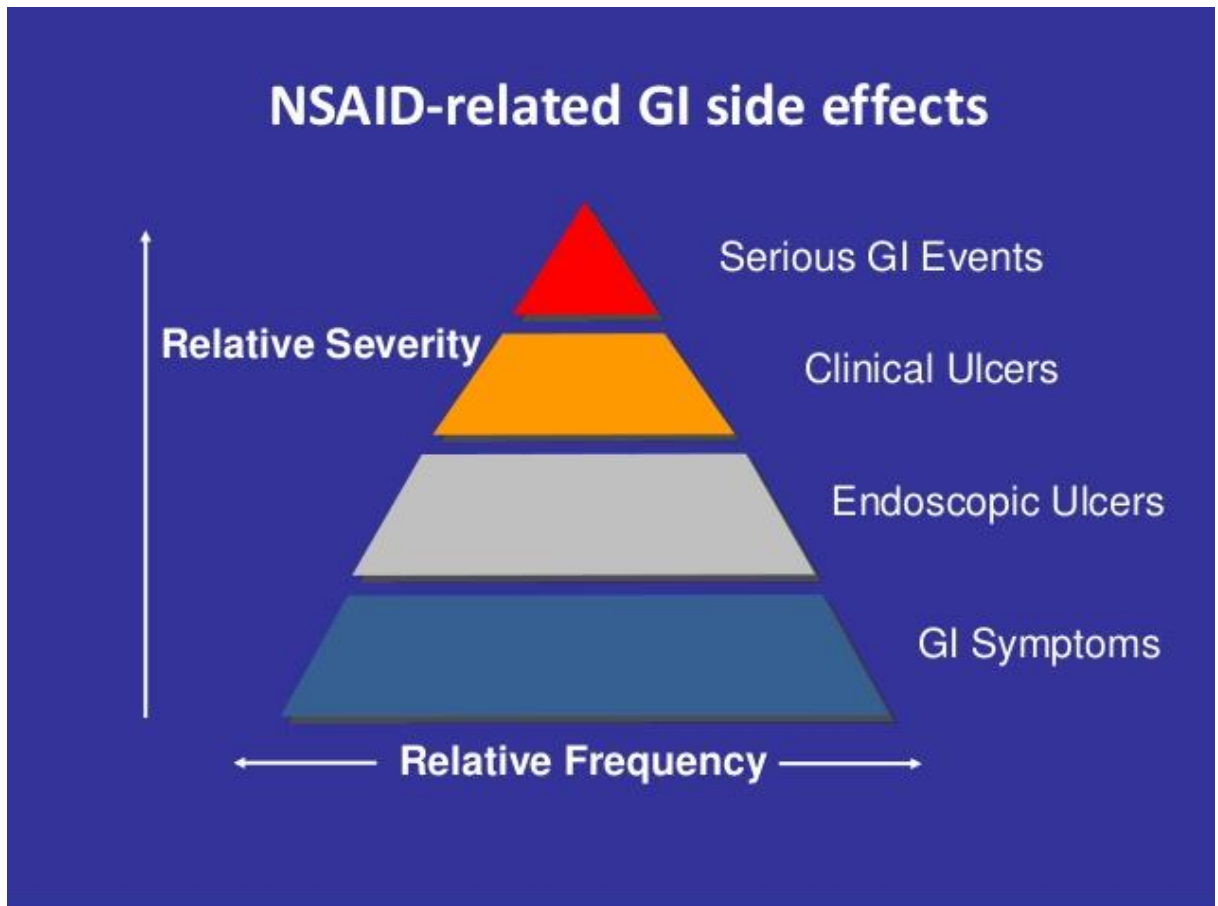
NSAID-i su skupina lijekova kod kojih se javljaju određene nuspojave. Često znaju uzrokovati bolove, krvarenja i ulceracije u probavnom sustavu. U tom je području najsigurniji ibuprofen, a ove navedene neželjene učinke najčešće izazivaju ketoprofen i piroksikam. Rijeđe su nuspojave pospanost, omaglica, zujanje u ušima, smetnje vida, zadržavanje tekućine i otežano disanje. Premda ti lijekovi utječu na zgrušavanje krvi manje od aspirina, ne valja ih kombinirati s antikoagulansima poput varfarina osim pod strogim liječničkim nadzorom. Isto vrijedi i za primjenu tih lijekova osobama s oštećenjem jetre ili bubrega, sa zatajenjem srca ili s povišenim arterijskim tlakom.

Druga česta nuspojava je nefrotoksičnost i to kao posljedica smanjene sinteze prostanglandina koji regulira bubrežni protok. Nefrotoksičnost je posljedica oštećenja tubula bubrega i može se spriječiti prestankom uzimanja lijeka. Vrlo rijetka, ali naročito opasna toksična reakcija je paraliza uzrokovana neuromuskularnom blokadom. Ovi lijekovi mogu biti i hepatotoksični s povišenjem jetrenih enzima i zatajenjem jetre. Nadalje, mogu izazvati glavobolje, tinitus i omaglice, a u srčanožilnom sustavu se mogu pojaviti nuspojave kao zadržavanje tekućine, povišenje krvnog tlaka, kongestivno zatajenje srca ili vrlo rijetko infarkt miokarda.

Često ulaze u interakciju s različitim antihipertenzivima. Također mogu utjecati na krvnu sliku na način da dovode do trombocitopenije, neutropenije ili aplastične

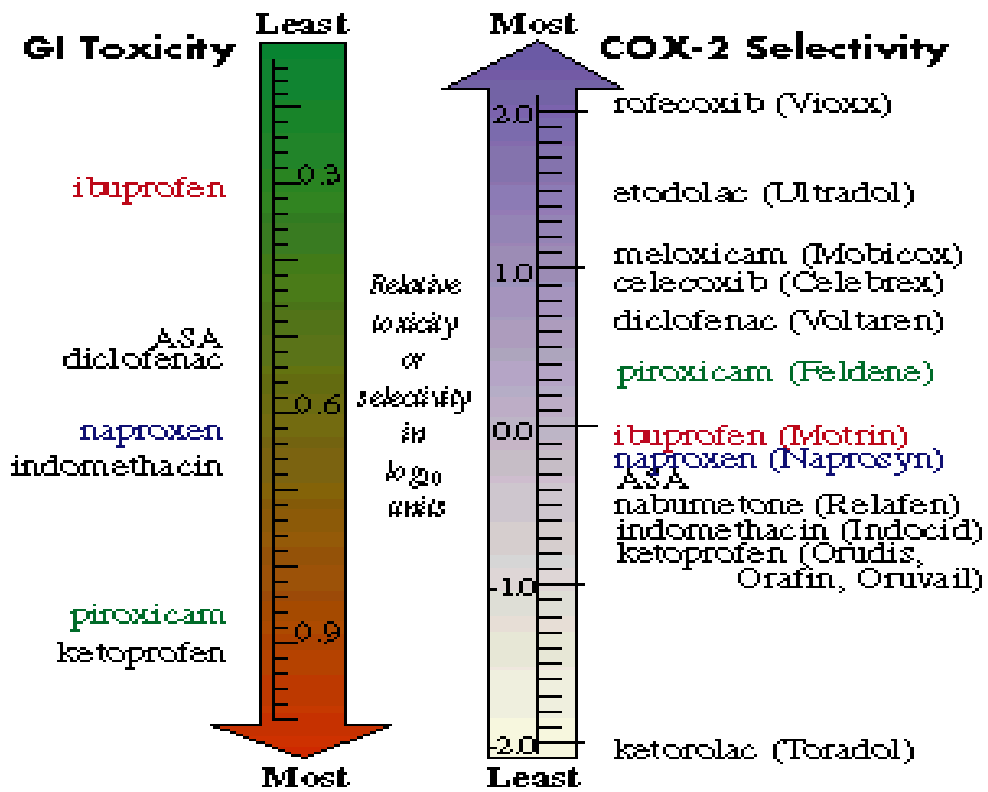


anemije. Ukoliko je nuspojava ovih lijekova astma ili osip na koži, to može biti pokazatelj da je pacijent previše osjetljiv na NSAID-e.



SLIKA 4. Najčešće nuspojave u GI uzrokovane NSAID-om

Izvor: [www.slideshare.net](http://www.slideshare.net)



SLIKA 5. Lijekovi koji najčešće uzrokuju nuspojave

Izvor: [www.allwidewallpapers.com](http://www.allwidewallpapers.com)

## RASPRAVA

Tema završnog rada bazira se na obradi i opisivanju nuspojava nesteroidnih antiinlamatornih lijekova. Prije svega, potrebno je bilo navesti osnovne farmakokinetičke te farmakodinamičke značajke nesteroidnih antiinlamatornih lijekova. Nesteroidni antiinlamatorni lijekovi spadaju u skupinu lijekova za koje je poznato da ostvaruju trostruki terapijski učinak, protuupalni, analgetički te antipiretički. Unutar same skupine nesteroidnih antiinlamatornih lijekova izdvajaju se određene skupine lijekova koje se međusobno razlikuju po svojim farmakokinetičkim obilježjima, a zajednička poveznica im je, osim činjenice da farmakodinamički u širem smislu djeluju jednako, to što po kemijskom sastavu pripadaju organskim kiselinama te se lako apsorbiraju u gastrointestinalnom traktu. Nesteroidni antiinlamatorni lijekovi svakako spadaju u jedne od najkorištenijih skupina lijekova i definitivno su dio naše svakodnevice. Iz tog razloga, potrebno je znati kakve štetne posljedice mogu izazvati kako bi ih prilagođenim i pažljivim propisivanjem sveli na minimum. Ukoliko osoba, uz nesteroidne antiinlamatorne lijekove, koristi još neke lijekove koji mogu ući u međusobnu interakciju te izazvati štetne učinke, svakako je preporučljiva konzultacija sa svojim liječnikom prilikom korištenja istih. Najčešće nuspojave nesteroidnih antiinlamatornih lijekova jesu,

prije svega, smetnje u gastrointestinalnom sustavu poput krvarenja, nastanka ulkusa te bolova u želucu. Pacijentima koji imaju problema sa želučanom sluznicom kontraindicirano je korištenje određenih lijekova iz skupine nesteroidnih antiinflamatornih lijekova.

## ZAKLJUČAK

Na temelju opsežnog pretraživanja literature i objava o temi vezanoj za nuspojave nesteroidnih antiinflamatornih lijekova potrebno je imati na umu da svakom pacijentu treba individualno prilagoditi terapiju. Uz dodatno saznanje o postojećim komorbiditetima pacijenta te o korištenju drugih lijekova, dolazi se do zaključka da terapiju treba prilagoditi od osobe do osobe, sve u svrhu smanjenja neželjenih učinaka koje ponekad mogu nanjeti veću štetu od bolesti koja se prvotno lijecila. Svakako trebamo znati što pijemo i kakve lijekove koristimo, prvenstveno zbog interakcija s ostalim lijekovima što bi moglo poništiti međusobno djelovanje lijeka. Smatram da su nesteroidni antiinflamatorni lijekovi vrlo korisni lijekovi današnjice jer nam omogućuju da se lakše nosimo s bol, koja bi u suprotnom stvarala osjećaj patnje i dovela do poremećaja funkcioniranja u svakodnevom životu. Za kraj, htjela bih navesti jednu izjavu koja zorno prikazuje koliko moramo biti osvjesteni prilikom korištenja lijekova te da je lijekove potrebo koristiti onako kako nam ih doktor propise, a glasi: "Jedino ispravna doza čini razliku između lijeka i otrova"

## LITERATURA

1. Mimica Matanović S. Farmakokinetika i farmakodinamika analgetika. *Medicus*. 2014;23:31-46.
2. Linčir I i sur. Farmakologija za stomatologe. 3.izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2011, str. 163-81
3. Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Moore PK. Farmakologija. 1.izdanje. Zagreb: Golden marketing; 2006, str. 244-252; 572-83.
4. Huzjak N. Antipiretici i analgetici. *Paediatr Croat*. 2001;45:123-8.
5. Nielsen JC, Bjerring P, Arendt-Nielsen L, Petterson KJ. A double-blind, placebo controlled, cross-over comparison of the analgesic effect of ibuprofen 400 mg and 800 mg on laser-induced pain. *Br J Clin Pharmacol*. 1990;30:711-5.
6. Pozzi A, Gallelli L. Pain management for dentists: the role of ibuprofen. *Ann Stomatol (Roma)*. 2011; 2: 3–24.
7. Trelle S, Reichenbach S, Wandel S i sur. Cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs: network meta-analysis. *BMJ* 2011;342:7086.
8. Hrvatska agencija za lijekove i medicinske proizvode. Baza lijekova. Dostupno na: <http://www.almp.hr/?ln=hr&w=lijekovi>. Pristupljeno 28.8.2016.
9. [Kiersch TA](#), [Halladay SC](#), [Koschik M](#). A double-blind, randomized study of naproxen sodium, ibuprofen, and placebo in postoperative dental pain. [Clin Ther](#). 1993;15:845-

10. Ruedi J. A comparison of the analgesic efficacy of naproxen and acetylsalicylic acid-codeine in patients with pain after dental surgery. [Scand J Rheumatol Suppl.](#) 1973;2:60-3.
11. [Cooper SA](#), [Reynolds DC](#), [Reynolds B](#), [Hersh EV](#). Analgesic efficacy and safety of (R)- ketoprofen in postoperative dental pain. [J Clin Pharmacol.](#) 1998;38:11-8.
12. Cooper SA. Ketoprofen in oral surgery: a review. [J Clin Pharmacol.](#) 1988;28:40-6.
13. Vodanović M. Primjena analgetika u stomatologiji. Zdrav život. Dostupno na: <http://www.zdrav-zivot.com.hr/izdanja/proljece-je-a-u-nama-ne-mir/primjena-analgetika-u-stomatologiji/> Pristupljeno 22.8.2016.
14. Cole EC. Treating Mild to Moderate Acute Pain With Oral Diclofenac Potassium Liquid – Filled Capsules: Rapid Absorption With ProSorb Dispersion Technology. Dostupno na: [http://painmedicineneeds.com/download/SR1031xanodyne\\_WM.pdf](http://painmedicineneeds.com/download/SR1031xanodyne_WM.pdf) Pristupljeno 21.8.2016.
15. Sharav Y, Benoliel R. Orofacial Pain & Headache. 1th edition. Edinburgh: Mosby Eselvier; 2008, str. 360.