

VOĽNOPREDAJNÉ ANALGETIKÁ

Soňa Fraňová

Ústav farmakológie, Jesseniova lekárska fakulta UK, Martin

Voľnopredajné analgetiká, ktoré patria do skupiny neopioidných analgetík predstavujú jednu z najčastejšie používaných skupín liekov. Vzhľadom na ich široké použitie, príspevok je zameraný na benefit a zároveň riziko ich podávania. Zaoberá sa charakterizáciou účinkov, nežiaducich účinkov, kontraindikácií a liekových interakcií derivátov kyseliny acetylsalicylovej, ibuprofenu, naproxenu a paracetamolu.

Kľúčové slová: voľnopredajné analgetiká, acetylsalicylová kyselina, ibuprofén, naproxén, paracetamol, nežiaduce účinky.

OVER THE COUNTER ANALGESICS

Over the counter (OTC) analgesics belong to the most frequently used group of drugs. Considering their wide use, the contribution is aimed at the benefit and risk of their administration. The contribution deals with characterization of the effects, side effects, contraindications and drug interactions of acetylsalicylic acid, ibuprofen, naproxen, and acetaminophen.

Key words: over the counter analgesics, acetylsalicylic acid, ibuprofen, naproxen, acetaminophen, adverse effects.

Via pract., 2007, roč. 4 (6): 300–302

Úvod

V súčasnosti je na Slovensku registrovaných takmer 50 voľnopredajných liekov určených na liečbu bolesti, podávaných perorálne a niekoľko desiatok na lokálne použitie. Voľnopredajné formy analgetík patria do skupiny neopioidných analgetík. Neopioidné analgetiká (staršie označenie – periférne analgetiká) sú vhodné na liečbu miernej, alebo stredne silnej bolesti rôznej etiológie v monoterapii, alebo v kombinácii s adjuvanciami. Použitie pri silnej bolesti je limitované tzv. stropovým efektom.

Okrem tlmenia bolesti sa neopioidné analgetiká vyznačujú antipyretickým a protizápalovým účinkom. Z uvedeného dôvodu sa označujú ako analgetiká-antipyretiká. Výhodou ich podávania je, že na ne nevzniká psychická ani fyzická závislosť.

Ako voľnopredajné formy neopioidných analgetík sú k dispozícii prípravky obsahujúce kyselinu acetylsalicylovú a jej deriváty, ibuprofén, naproxén, paracetamol a propyfenazón. Postup pri výbere vhodného voľnopredajného analgetika uvádza tabuľka 1.

Salicyláty

- **kyselina acetylsalicylová** (Acylypyrin, Acylcoffin, Anopyrin, Aspirin C, Influcid, Acifein)
- **aloxiprin** (Superyrin)

Použitie vrbovej kôry a listov, ako zdroja salicylátov na liečbu horúčkových stavov sa traduje už od doby Hippokrata. Pri zrode jedného z najznámejších liekov všetkých dôb aspirínu však stála rastlina túžobník brestový (*Spiraea ulmaria*). Meno aspirínu vzniklo skrátením dvojslovného názvu: *acetyl spireinu*. Hlavnou účinnou látkou túžobníka sú práve prírodné salicyláty – spireiny, ktoré v tele oxidujú na kyselinu salicylovú, ktorá je hlavnou zložkou aspirínu.

Mechanizmus účinku kyseliny acetylsalicylovej bol objasnený až v roku 1971, keď John Vane so spolupracovníkmi demonštroval, že nízke dávky acetylsalicylovej kyseliny a indometacín inhibujú enzymatickú tvorbu prostaglandínov. Kyselina acetylsalicylová odštartovala históriu liečiv známych pod označením nesteroidné antiflogistiká (NSAID, nonsteroidal antiinflammatory drugs), ktoré sa vyznačujú analgeticko-antipyretickým, protizápalovým a antitrombotickým pôsobením.

Mechanizmus účinku

Základný terapeutický efekt NSAID súvisí s ich schopnosťou inhibovať syntézu prostaglandínov. Prvým enzýmom pri tvorbe prostaglandínov z kyseliny arachidónovej je tzv. G/H syntáza prostaglandínov, známa ako cyklooxygenáza (COX). Pôsobením uvedeného enzýmu dochádza ku konverzii arachidónovej kyseliny na nesta-

bilné medziprodukty PGG₂ a PGH₂, z ktorých vznikajú tromboxán A₂ (TXA₂) a široká paleta prostaglandínov. V organizme existujú dve izoformy cyklooxygenázy: cyklooxygenáza 1 (COX-1) a cyklooxygenáza 2 (COX-2). Kyselina acetylsalicylová patrí medzi ireverzibilné, neselektívne inhibítory, ovplyvňujúce obidve izoformy COX.

COX-1 predstavuje tzv. konštitutívnu izoformu cyklooxygenázy, ktorá sa podieľa na tvorbe prostaglandínov regulujúcich rôzne fyziologické funkcie organizmu. Práve inhibícia COX-1 vyvoláva nežiaduce účinky NSAID v oblasti obličiek a gastrointestinálneho traktu. COX-2 je tzv. indukčnou izoformou, ktorej aktivita sa zvyšuje hlavne počas zápalových procesov. Okrem toho je COX-2 v menšom množstve konštitutívne produkovaná v niektorých oblastiach mozgu a obličiek (1).

Farmakodynamické účinky

Kyselina acetylsalicylová (ASA) je vo všeobecnosti zaraďovaná medzi analgetiká s miernym účinkom. Použitie ASA je limitované typom a intenzitou bolesti, je analgeticky najúčinnější pri bolesti spojenjej so zápalovým procesom. Bolesť vzniká mechanickým alebo chemickým dráždením receptorov bolesti, tzv. nociceptorov, od ktorých sa impulzy nervovými dráhami dostávajú do mozgu. Lokálnou stimuláciou nervových vlákien podieľajúcich sa na prenose bolestivých stimulov a zvýšením excitability neurónov predĺženej miechy dochádza k zvyšovaniu citlivosti bolesti (hyperalgézií).

Medzi najdôležitejšie mediátory podieľajúce sa na dráždení nervových vlákien, a tým na vzniku bolesti počas zápalu, poškodenia tkaniva patria bradykinín, histamín, zápalové cytokíny (TNF alfa, IL-1, IL-8). Uvedené substancie zvyšujú tvorbu prostaglandínov, ďalších neuropeptidov (substancia P) a tým prispievajú k hyperalgézií. ASA je schopná inhibovať tvorbu prostaglandínov a čiastočne aj bradykinínu a tým dosahuje **analgetický účinok**.

Okrem analgetického účinku sa ASA vyznačuje výrazným **protizápalovým účinkom**, vyvolaným práve inhibíciou tvorby prostaglandínov a bradykinínu počas zápalového

Tabuľka 1. Výber vhodného analgetika.

1 týždeň pred operačným zákrokom	paracetamol
vredová choroba žalúdka a duodena	paracetamol
astma a alergia	paracetamol
znížená zrážanlivosť krvi	paracetamol
ochorenia pečene, chronický alkoholizmus, podvýživa	deriváty kyseliny acetylsalicylovej, ibuprofén
tehotenstvo a laktácia	paracetamol po konzultácii s lekárom
deti do 12 rokov	paracetamol
bolesť spojená so zápalom	deriváty kyseliny acetylsalicylovej, ibuprofén
menštruačná bolesť	deriváty kyseliny acetylsalicylovej, ibuprofén
liečba perorálnymi antidiabetikami, perorálnymi antikoagulantami, sulfónamidmi, glukokortikoidmi, metotrexátom	paracetamol
deficit glukóza-6 fosfát dehydrogenázy	paracetamol

procesu. Výsledkom je zníženie adhérence granulocytov na poškodených cievach, stabilizácia lyzozómov a inhibícia migrácie leukocytov a makrofágov do miesta zápalu (2).

Inhibíciou tvorby prostaglandínov v CNS, vznikajúcich ako odpoveď na bakteriálne pyrogény a tmením reakcie hypotalamu na IL-1 dochádza k zníženiu telesnej teploty, k **antipyretickému pôsobeniu**.

Znížením tvorby tromboxánu v krvných doštičkách už nízke dávky ASA (> 100 mg denne) dosahujú dlhodobý **antitrombotický efekt**. Terapeuticky sa tento účinok využíva na prevenciu infarktu myokardu.

Podávanie NSAiD sa v súčasnosti spája s chemopreventívnym pôsobením a znížením výskytu nádorových ochorení. Epidemiologické štúdie potvrdili, že časté používanie kyseliny acetylsalicylovej znižuje viac ako o 50% výskyt nádorov hrubého čreva, podobné výsledky boli zaznamenané aj pri iných typoch nádorov. Rozsiahlejší výskum prebieha v uvedenej oblasti použitím selektívnych inhibítorov COX-2, u ktorých sa predpokladá ešte výraznejšie **protinádorové pôsobenie**.

Jednotlivé účinky môžu byť ovplyvnené užívaním iných liekov, prehľad potenciálnych liekových interakcií NSAiD uvádza tabuľka 2.

Tlmenie bolesti

Podávanie ASA je v praxi najúčinnnejšie pri tmení miernej až stredne intenzívnej bolesti. Zmierňuje bolesť rôzneho pôvodu: svalovú, cievnu, bolesť zubov, chronickú pooperačnú bolesť spojenú so zápalovým procesom. Kyselina acetylsalicylová je neúčinná pri tmení viscerálnej bolesti, napr. pri náhlej brušnej príhode, renálnej kolike, perikarditíde atď. Vzhľadom na protizápalový účinok sú NSAiD liekom voľby na tmenie bolesti pri muskuloskeletálnych komplikáciách ako je reumatoidná artritída a ďalšie zápalové ochorenia v oblasti kĺbov. Podávanie NSAiD je úspešné pri menštruačnej bolesti, pretože tvorba prostaglandínov počas menštruácie vyvoláva kŕčovú bolesť a ďalšie symptómy primárnej dysmenorey.

Nežiaduce účinky

Gastrointestinálne

Najfrekvencovanejšími nežiaducimi účinkami prejavujúcimi sa asi u 15 – 30% pacientov počas podávania NSAiD

je anorexia, nauzea, dyspepsia, abdominálna bolesť a hnačka. Narušenie cytoprotektívnej funkcie sliznice žalúdka môže vyvolať erozívne zmeny sliznice až ulceráciu, spojenú s krvácaním a stratou krvi stolicou. Riziko narušenia sliznice je zvýšené pri infekcii *Helicobacter pylori*, chronickej konzumácii alkoholu a podávaní glukokortikoidov. Epidemiologické štúdie potvrdili, že riziko gastrointestinálnych nežiaducich účinkov sa zvyšuje pri súčasnom podávaní acetylsalicylovej kyseliny s ďalšími NSAiD. Použitie NSAiD vo forme pufrovaných tabliet znižuje podráždenie žalúdočnej sliznice.

CNS

Po vyšších dávkach acetylsalicylovej kyseliny môže vzniknúť „salicylizmus“ prejavujúci sa hučaním v ušiach, poruchami sluchu a závratmi. Tieto prejavy sú pri znížení dávky ireverzibilné.

Reyov syndróm

Podávanie ASA u detí s vírusovým ochorením je spojené s rizikom výskytu Reyovho syndrómu. Presný mechanizmus vzniku Reyovho syndrómu nie je dodnes objasnený. Ochorenie sa prejavuje vo vyšších štádiách cerebrálnym edémom, encefalopatiou a ireverzibilným poškodením pečene (4).

Obličky

Krátkodobé podávanie NSAiD má minimálne renálne a renovaskulárne nežiaduce účinky u zdravých jedincov. Rizikovou skupinou sú pacienti s chronickým zlyhaním srdca, pečenej cirhózou, chronickým ochorením obličiek, hypovolémiou a ďalšími stavmi, pri ktorých dochádza k aktivácii sympatiku a renín-angiotenzinového systému. Podávanie NSAiD môžu vyvolať reverzibilné poruchy glomerulárnej filtrácie, retenciu sodíka a vody. Pri chronickom podávaní vysokých dávok, alebo kombinácií NSAiD s ACE inhibítormi, pri infekciách močového systému, sa zvyšuje riziko vzniku analgetickej nefropatie, ktorá sa vyznačuje pomaly progredujúcim zlyhaním obličiek, kapacity renálnych tubulov a pyúriou.

Hypersenzitívnosť

Hypersenzitívne reakcie po podaní ASA sa prejavujú širokou škálou symptómov od vazomotorickej rinitídy, angioedému, generalizovanej urtikárie, edému laryngu až po bronchokonstrikciu.

Zvýšenie krvácanosti

Tabuľka 2. Potenciálne liekové interakcie NSAiD.

glukokortikoidy	↑ riziko nežiaducich účinkov v oblasti gastrointestinálneho traktu
antacída, H ₂ blokátory inhibítory protónovej pumpy	↓ absorpcie NSAiD
ACE-inhibítory	↓ antihypertenzívneho účinku, hyperkaliémia hlavne u starších pacientov s hypertenziou, diabetom a ischemickou chorobou srdca
beta-blokátory	↓ antihypertenzívneho účinku
tiazidové diuretiká	↓ diuretického účinku
lítium	↓ jeho renálnej sekrécie
sulfónamidy, deriváty sulfonylmočoviny, metotrexát, fenytoínové deriváty, warfarín	vytesňované z väzby na plazmatické bielkoviny, zvýšenie ich plazmatickej hladiny, zvýšenie účinku
probenecid	↓ vylučovanie NSAiD obličkami
perorálne antikoagulancia	↓ zrážanlivosti krvi, kontraindikované podanie s NSAiD

ASPIRIN®

V Ā Š L I E K P R V E J P O M O C I !

**Aspirin® na prechladnutie.
Aspirin® na bolesť.**



● **Aspirin®** blokuje produkciu látok zodpovedných za bolesť a zápal.

● **Aspirin®** preto prináša výraznú úľavu pri bolestiach hlavy, svalov a kĺbov.

● **celosvetovo overený liek proti bolesti**

● **účinný a preskúmaný mechanizmus pôsobenia lieku**



Spoľahlivý **Aspirin®** od spoločnosti **Bayer** prináša rýchlu úľavu nielen pri prechladnutí, ale aj pri bolestiach hlavy, svalov a kĺbov.

 **Bayer HealthCare**

Liek na vnútorné použitie. Pozorne si prečítajte písomnú informáciu o lieku. O správnom používaní lieku a prípadných nežiaducich účinkoch sa poraďte so svojím lekárom alebo lekárnikom.

Jednotlivá dávka ASA 325 mg má dlhodobý antitrombotický efekt, 4 – 7 dní. Preto je kontraindikovaná u stavov so zvýšenou krvácanosťou. Podávanie by malo byť prerušené minimálne 1 týždeň pred operačným zákrokom. ASA môže vyvolať hemolýzu rôzneho stupňa u pacientov s deficitom glukóza-6-fosfát dehydrogenázy.

• **Tehotenstvo**

Podávanie NSAID v prvom trimestri tehotenstva môže vyvolať uzavretie ductus arteriosus plodu a narušovať fetálnu cirkuláciu. Podávanie pred pôrodom zvyšuje riziko predĺženia pôrodu a popôrodného krvácania.

• **Ďalšie nežiaduce účinky**

Kyselina acetylsalicylová v dennej dávke do 2 g obvykle zvyšuje hladiny kyseliny močovej v sére, dávky prekračujúce 4 g denne znižujú hladiny urátov. Toxické množstvá ASA priamo ovplyvňujú kardiovaskulárny systém a môžu viesť k depresii funkcie srdca a dilatovať periférne cievy (5).

Deriváty kyseliny propiónovej

- **ibuprofén** (Ibalgín, Brufen, Nurofen, Ibufein)
- **naproxén** (Nalgésin S)

Ibuprofén je označovaný ako moderný aspirín. Patrí do skupiny NSAID derivátov kyseliny propiónovej, neselektívnych inhibítorov cyklooxygenázy. Farmakologický profil ibuprofenu, indikácie a nežiaduce účinky sú podobné kyseline acetylsalicylovej. Na rozdiel od ASA nebol počas podávania ibuprofenu zaznamenaný výskyt Reyovho syndrómu. Ibuprofén je lepšie tolerovaný ako acetylsalicylová kyselina. Vyznačuje sa miernejším výskytom nežiaducich účinkov v oblasti gastrointestinálneho systému, nižším stupňom exkrécie do materského mlieka (6).

Naproxén patrí medzi NSAID s dlhším polčasom pôsobenia 13 – 17 hodín. Z uvedeného dôvodu sa odporúča jeho podávanie 2-krát denne. Profil nežiaducich účinkov je podobný ostatným NSAID. Z nežiaducich účinkov centrálného pôvodu môže sa objaviť nevoľnosť, točenie hlavy, závraty, bolesti hlavy, únava, zvonenie v ušiach a spavosť. Výsledky niektorých klinických štúdií preukázali vyššie kardiovaskulárne nežiaduce účinky naproxénu. Z uvedeného dôvodu sa neodporúča prekračovať odporúčanú dennú dávku u pacientov s kardiovaskulárnymi ochoreniami a u starších pacientov (7).

Paracetamol

- **paracetamol – acetaminophen** (Acifein, Ataralgín, Calpol, Daleron C, Medipyrín, Panadol, Paralen)

Paracetamol patrí medzi ďalších zástupcov skupiny analgetík-antipyretík. V porovnaní s klasickými nesteroidnými protizápalovými liečivami dosahuje paracetamol porovnateľný analgetický účinok, ale minimálny protizápalový efekt. V terapeutických dávkach paracetamol nedráždi sliznicu žalúdka, neovplyvňuje zrážanlivosť krvi a funkciu obličiek. Na rozdiel od NSAID je paracetamol bezpečnejšou alternatívou analgetika podávaného v tehotenstve. V súvislosti s pravdepodobnosťou výskytu

Reyovho syndrómu po podaní acetylsalicylovej kyseliny je dnes liekom voľby v pediatrickej praxi na tlmenie bolesti a horúčky pri vírusových ochoreniach.

Mechanizmus účinku

Presný mechanizmus účinku paracetamolu nie je dodnes jasný. Paracetamol nepriamo inhibuje syntézu prostaglandínov a táto blokáda je neefektívna v prítomnosti peroxidov. Z uvedeného dôvodu je paracetamol analgeticky aktívny ovplyvnením centrálného nervového systému, ale nezasahuje do aktivity trombocytov a buniek imunitného systému. Podľa niektorých experimentov paracetamol inhibuje ďalšiu izofórmu cyklooxygenázy tzv. COX-3, ktorá by mala pôsobiť v mozgu a predĺženej mieche. Analgetické pôsobenie paracetamolu je pravdepodobne komplikovanejším procesom. Okrem zníženia tvorby prostaglandínov, paracetamol zasahuje do metabolizmu serotonínu. V poslednom období bolo potvrdené, že počas metabolizmu paracetamolu vznikajú tzv. endogénne kanabinoidy, ktoré aktivujú kanabinoídové receptory typu 1 (CB1 receptor) (8).

Tlmenie bolesti

Paracetamol sa podobne ako ASA a ibuprofén používa na tlmenie miernej bolesti. Paracetamol je vhodný na úľavu pri bolesti hlavy, zubov, migréne, bolestiach pohybového ústrojenstva a bolestiach pri menštruácii.

Nežiaduce účinky

Paracetamol je v terapeutických dávkach vo všeobecnosti veľmi dobre tolerovaný. V zriedkavých prípadoch sa môže objaviť začervenanie kože alebo vyrážky. Predávkovanie paracetamolom vyvoláva zlyhanie pečene až fatálnu hepatálnu nekrozu. K uvedenému nežiaducemu účinku vyvolaného paracetamolom dochádza pri nasýtení detoxikačnej funkcie pečene a tvorbe hepatotoxických metabolitov. Paracetamol má relatívne vysoký terapeutický index. U dospelého pacienta sa hepatotoxické účinky môžu prejaviť po podaní jednotlivej dávky 10 – 15 g (150 – 250 mg/kg). Pravdepodobnosť poškodenia pečene sa zvyšuje pri chronickej konzumácii alkoholu, ochoreniach pečene a malnutrii (9).

Kontraindikácie

Podávanie paracetamolu počas tehotenstva a v období laktácie by malo byť konzultované s odbor-

ným lekárom. U pacientov s ochorením pečene, podvýživou, chronickým alkoholizmom, by sa bolesť mala tmiť látkami so skupiny NSAID. Hepatotoxické účinky paracetamolu sú potencované látkami stimulujúcimi izofórmu cytochrómu P450 (hlavne CYP2E1) – izoniazidom, karbamazepínom, fenytoínom, barbiturátmi atď.

Kombinované voľnopredajné analgetiká

V palete voľnopredajných liečiv je v súčasnosti množstvo špeciálnych obsahujúcich **kombináciu analgetika s kofeínom**. Kombinácie s kofeínom zvyšujú analgetický účinok acetylsalicylovej kyseliny (Acylcoffin, Acifein), ibuprofenu (Ibufein) a paracetamolu (Ataralgín, Acifein, Panadol Ultra, Panadol Ultra Rapide, Panadol Extra Rapide, Valetol). Kofeín má mierne stimulačné účinky, podporuje dýchanie a obeh pri horúčkových ochoreniach, vo vyšších dávkach môže vyvolať nervozitu, nespavosť, tachykardiu.

Zvýšenie analgetického účinku paracetamolu je možné doceliť **kombináciou s kodeínom** (Panadol Ultra, Panadol Ultra Rapide). Neodporúča sa dlhodobé podávanie kombinovaných prípravkov obsahujúcich kodeín, vzhľadom na nežiaduce účinky kodeínu, s ktorých najzávažnejšie sú vznik tolerancie a závislosti.

Ďalšou kombináciou je súčasné podávanie **analgetika-antipyretika s kyselinou askorbovou** (Influcid, Daleron C, Aspirin C). Uvedené kombinácie sa odporúčajú na tlmenie bolesti sprevádzajúce vírusové ochorenia, na zmiernenie bolesti svalov a kĺbov. Obsah vitamínu C v uvedených prípravkoch zvyšuje obranyschopnosť organizmu.

Záver

Voľnopredajné formy analgetík patria medzi najčastejšie používané skupiny liečiv. Z hľadiska doby ich používania v klinickej praxi predstavujú skupinu liekov s relatívne vyprofilovanou paletou nežiaducich účinkov. Vzhľadom na množstvo dostupných informácií týkajúcich sa NSAID a paracetamolu, ich podávanie by malo byť v súlade s racionálnou farmakoterapiou zameranou na evaluáciu účinkov, nežiaducich účinkov, indikácií, kontraindikácií a liekových interakcií.

doc. RNDr. Soňa Fraňová, PhD.

Ústav farmakológie JLF UK
Sklabinská 26, 036 45 Martin
e-mail: franova@jfmmed.uniba.sk

Literatúra

1. Seibert K, Zhang Y, Leahy K. Distribution of COX-1 and COX-2 in normal and inflamed tissues. *Adv. Exp. Med. Biol.* 1997; 400A: 167–170.
2. Amann R, Peskar BA. Anti-inflammatory effects of aspirin and sodium salicylate. *Eur. J. Pharmacol.* 2002; 447: 1–9.
3. FitzGerald GA. COX-2 and beyond: Approaches to prostaglandin inhibition in human disease. *Nat. Rev. Drug Discov.* 2003; 2: 879–890.
4. Glasgow JF, Middleton B. Reye syndrome insights on causation and prognosis. *Arch. Dis. Child.* 2001; 85: 351–353.
5. Vane JR, Botting RM. Mechanism of action of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Am. J. Med.* 1998; 104: 2S–8S.
6. Davies NM. Clinical pharmacokinetics of ibuprofen. The first 30 years. *Clin. Pharmacokinet.* 1998; 34: 101–154.
7. Burke A, Smyth E, Fitzgerald GA. Analgesic-antipyretic agents. In: Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics – 11th Ed. McGraw-Hill 2006; Digital Edition Set ISBN: 0-07-146804-8.
8. Koymans L. A theoretical study on the metabolic activation of paracetamol by cytochrome P-450: Medications for uniform oxidation mechanism. *Chem. Res. Toxicol.* 1999; 2: 60–66.
9. Sheen C, Dillon J, Bateman D, Simpson K, Macdonald T. Paracetamol toxicity: epidemiology, prevention and cost to the health care system. *QJM* 2002; 95 (9): 609–619.