

КОНТИНУИРАНА ЕДУКАЦИЈА

DA LI DOBRO MOŽE DA BUDE JOŠ BOLJE: IBUPROFEN ARGINAT

Nenad Ugrešić

Katedra za farmakologiju, Farmaceutski fakultet Univerziteta u Beogradu

Krajem 19. veka Feliks Hofman sintetishe acetilsalicilnu kiselinu, a Bayer pušta lek na tržište pod nazivom Aspirin.

Džon Vejn 1971. godine publikuje izvorni članak o mehanizmu dejstva aspirinu-sličnih lekova, kao inhibitora sinteze prostanoida.

Vane JR et al (1971) Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs. Nature New Biol 231, 232-9

Enzim Fosfolipaza A₂ iz fosfolipida ćelijskih membrana oslobađa arahidonsku kiselinu, koja prelazi u citoplazmu, gde ju dočekuju dva enzima: ciklooksigenaza (COX) i lipooksigenaza. COX arahidonsku kiselinu prevodi u prostaglandine, ubikvitarne medijatore, koji učestvuju u brojnim fiziološkim i patološkim reakcijama.

Prostaglandini dilatiraju i povećavaju premeabilitet mikrocirkulacije, što je inicijalni korak u zapaljenju (inflamacija), povećavaju osetljivost perifernih senzitivnih nerava na bolne podražaje (algezija), podešavaju aktivnost termoregulatornog centra u hipotalamusu na viši nivo (pireksija), povećavaju lepljenje trombocita (agregacija), štite želudac, regulišu aktivnost bubrega, uterusu...

Smyth EM et al (2011) In: Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. 12th ed, Brunton L et al eds, McGraw-Hill, New York, 937-57

Acetilsalicilna kiselina je rodonačelnih grupe nesteroidnih antiinflamatornih lekova (NSAIL; napr. ibuprofen, diklofenak i dr.), koji deluju antiinflamatorno, analgetički, antipiretički i antiagregacijski. NSAIL reverzibilno inhibiraju ciklooksigenazu; izuzetak je aspirin, koji ireverzibilno acetiluje enzim. Kao posledica blokade COX zakočena je sinteza prostagladina, iz čega proističu terapijski, ali i inherentne neželjeni efekti.

Hawkey CJ et al (1999) COX-2 inhibitors. Lancet 353, 304-14

Definisane su izoforme ciklooksigenaze (COX-1 i COX-2), koje se dovoljno razlikuju da semogu razviti selektivni lekovi, koji će pretežno delovati na jednu izoformu – COX-1 je ~mršaviji~ brat – na njega deluju lekovi manjeg volumena.

-Zbog blokade želudačne COX-1 javljaju se gastrointestinalne tegobe.

-Pošto COX-2 proizvodi prostaglandine koji pokreću zapaljenje, bilo je logično: ciljano sintetisati voluminoznije lekove koji će blokirati (veću) zapaljenjsku COX-2, a neće delovati na (manju) gastroprotektivnu COX-1.

Tada (1999. god.) se tako znalo mislilo. Kao logična rezultanta sintetisani su koksibi, selektivni COX-2 inhibitori, lekovi sa dobrim antiinflamatornim i analgetskim delovanjem. Zbog blokade sinteze zaštitnog prostaciklina (COX-2, krvni sudovi), ali ne i trombogenog tromboksana (COX-1, trombociti) oko 100.000 ljudi, koji su lečeni od reumatskih bolesti, umrlo je od infarkta miokarda.

Danas znamo da su i COX-1 i COX-2 inducibilni (u širokom rasponu - 1:4000)enzimi. Neosporno je da COX-1 povećava agregaciju trombocita i štiti želudac, a da COX-2pojačava bol i zapaljenje, aštiti srce.

Acetilsalicilna kiselina i tradicionalni NSAIL nisu selektivni za ciklooksigenazu - inhibiraju obe forme COX: ibuprofen ima samo nešto veći afinitet prema COX-1 nego prema COX-2, dok je diklofenak znatno izrazitiji COX-2 lek (Autor smatra da je danas aspirin, prevashodno, kardiološki lek, sa vodećom ulogom u svojoj oblasti. Pored toga, aspirinu ostaju usko definisane oblasti primene, u širokoj paleti NSAIL indikacija).

Prema međunarodnoj i domaćoj legislativi bez recepta mogu da se izdaju lekovi koji: imaju dobro poznate indikacije, veliku terapijsku širinu, malu toksičnost, visoku bezbednost pri predoziranju i minimalne interakcije, pa je ibuprofen postao, u svojoj grupi, prvi OTC lek.

NSAIL se koriste u terapiji bolova različite geneze.

Sa periferije bolni podražaji se preko senzornih neurona provode do zadnjih rogova kičmene moždine, gde informaciju, posredstvom ekscitatornih neurotransmitera prenose sekundarnim neuronima bolnog puta. Ovi neuroni ushodno sprovode bolne impulse do tercijarnih senzornih neurona smeštenih u talamusu, posredstvom kojih informacija o dejstvu nokse stiže u somatosenzorni korteks (kada bol možemo lokalizovati i opisati) i limbički sistem (kada nastaje emocionalno doživljavanje bola). Perceptivna i emotivna komponenta se udružuju u frontalnom korteksu, gde nastaje kompletan osećaj bola.Pored sistema za transmisiju bola, u nervnom sistemu funkcioniše i sistem za modulaciju bolaModulacija bola je neuralna aktivnost koja kontroliše (pojačava, ili inhibira) prenos bolnih impulsa na svim nivoima nociceptivnog puta.

Osnovno mesto za modulaciju bola su zadnji rogovi kičmene moždine, gde se sustiču pronociceptivni uticaji sa periferije (koji ushodnim putevima nose informaciju o bolu prema mozgu) i antinociceptivni uticaji iz viših nervnih centara (koji iz mozga nishodnim putevima suprimiraju bol). Da li će informacija o bolu „proći“ kroz zadnje rogove kičmene moždine i stići u mozak ili ne (tj. da li će ~kapija za bol~ biti otvorena ili zatvorena), zavisi od toga koja komponenta preovladava.

Stahl's Essential Psychopharmacology (2008) 3rd ed. Cambridge University Press, Cambridge

Na perifernim aferentnim terminalima nalaze se specijalizovani receptori koji prihvataju bolne podražaje i kao nervne impulse provode ih u CNS. Na neuronima se nalaze prostanoidni receptori, na koje deluju prostaglandini, koji otvaraju natrijumske kanale i snažno pojačavaju bolni impuls. Lekovi koji koče sintezu prostaglandina stišavaju bol jer smanjuju osetljivost perifernih nerava na bolne podražaje.

Rang HP et al (2012) Anti-inflammatory and immunosuppressant drugs. In: Rang and Dale's Pharmacology. 7th ed, Elsevier, Edinburgh 318-35

Pored perifernog delovanja,ibuprofen ostvaruje i centralne analgetičke efekte delovanjem na endokanabinoide i beta-endorfine. Ibuprofen blokira aktivnost enzima FAAH, koji razgrađuje anandamid i time povećava njegovu koncentraciju. Ova modulacija daje čak snažniji anti-nociceptivni efekt nego davanje endogenog kanabionoida. Takođe, postoje dokazi da ibuprofen deluje i na beta-endorfine, preko hipotalamo-hipofizno-adrenalne (HHA) osovine.

Pozzi A et al (2011) Ann Stomatol 2, 3-24

U želucu COX-1 sintetizira prostaglandine koji obezbeđuju dobru prokrvljenost, produkciju zaštitnog mukusnog sloja i bikarbonata. Nakon blokade želudačne COX-1 slabe gastroprotektivni faktori, pa gastrični sok deluje agresivno na zid želuca. Procenjuje se da 10-20% pacijenata lečenih sa NSAIL doživljava nelagodnost u epigastrijumu nakon obroka – dispepsiju, dok endoskopska ispitivanja pokazuju da je hronična primena NSAIL povezana i sa visokom prevalencijom ulceracija GIT-a (2%). Za smanjivanje gastrointestinalnih tegoba dobar pristup je dodatak inhibitora protonске pumpe koji povećaju pH želuca i time smanjuju autoagresivno delovanje HCl i pepsina.

Singh G et al (1999) J Rheumatol 56, 18-24

Bezbednost primene ibuprofena, koja je u vezi sa hospitalizacijama zbog GI krvavljenja (u OTC dozama - do 1200 mg/dan) je manja od 0.2%. Uporediti sa prosekom za NSAIL, koji iznosi 2%.

Michels SL et al (2012) Curr Med Res Opin 28, 88-99

U solidnom pregledom radu pokazano je da je rizik od GIT krvavljenja, kod primene ibuprofena u OTC dozama isti kao kod primene paracetamola, leka koji ima najbolju gastričnu toleranciju u NSAIL grupi.

Moore N et al (2015) Ther Clin Risk Manag 11, 1061-75

Epitel krvnih sudova eksprimira i COX-1 i COX-2, a subendotel COX-2, koji sintetizira prostaciklin.

Dok tromboksan iz trombocita deluje vazokonstriktorno, proaterogeno i stimuliše agregaciju trombocita, nasuprot njemu prostaciklin iz vaskularnog epitela deluje vazodilatatorno, antiaterogeno, štiti od oksidativnog stresa i inhibira agregaciju trombocita. U zdravom krvnom sudu produkcija prostaciklina zavisi i od COX-1 i od COX-2, ali kako propada endotel sintetsku funkciju sve više preuzima subendotel, odnosno COX-2. Kada kod starijih osoba, sa obolelim kardiovaskularnim sistemom koritismo, selektivne COX-2 inhibitore, značajno se smanjuje sinteza zaštitnog prostaciklina, a tromboksan u trombocitima nekontrolisano agregira trombocite. Ovakav sled događaja pogoduje stvaranju tromba i infarktu miokarda, a uzrokovao je ~Koksibsku krizu~.

U izvanrednom, preglednom radu analiziran je rizik od akutnog infarkta miokarda kod primene NSAIL. ~Ulevo~, ka zaštiti srca vuku lekovi koji više deluju na COX-1. ~Udesno~ ka povećanom riziku od infarkta miokarda vuku lekovi koji deluju više na COX-2. Zbog realnog rizika od infarkta miokarda sa tržišta su povučeni lekovi koji selektivno deluju na COX-2 (koksibi). Jedini kardioprotektivni lek je aspirin. Ibuprofen je neutralan. Diklofenak je dobar antireumatik, ali pošto ~vuče~ udesno, kod ljudi sa kardiovaskularnim rizikom, u hroničnoj primeni predstavlja dodatno opterećenje.

Hernandez-Diaz S et al (2006) Bas Clin Pharmacol Toxicol 98, 266-74

Koncept ~pojačala~ podrazumeva da se modifikacijom farmakodinamskih i farmakokinetičkih karakteristika već postojećih lekova dodatno poboljša njihova efikasnost i podnošljivost, odnosno da ono što je već dobro bude još bolje.

Ibuprofen se prevodi u soli agrinat ili lizinat, ili mu se menja tehnološki oblik.

Lek, pod zaštićenim nazivom Argifen, hemijski je formulisan u obliku soli sa L-argininom, a tehnološki kao granulat za oralni rastvor. L-arginin je esencijalna aminokiselina. Dobro se rastvara i brzo apsorbuje iz digestivnog trakta.

Kod oralne primene ibuprofen arginata, u odnosu na standardni ibuprofen, maksimalna koncentracija leka u krvi (pik, C_{max}) viša je za 30%. Maksimalna koncentracija se kod ibuprofen arginata postiže za oko 25 min, a kod standardnog ibuprofena znatno sporije, za 90 minuta.

Mehlisch DR et al (2002) J Clin Pharmacol 42, 904-11

Desjardins P et al (2002) Eur J Clin Pharmacol 58, 387-94

Bol narušava kvalitet života i funkcionalnu sposobnost pacijenta. Zbog toga ublažavanje bola spada u primarne terapijske ciljeve. Kod nekih tipova bolova neophodno je brzo i snažno dejstvo, ne samo zbog patnje pacijenta, nego zbog terapijske efikasnosti. Napr. u napadu migrene oslabljena je peristaltika gastrointestinalnog trakta (gastropareza), pa su odloženi oslobađanje, apsorpcija i dejstvo leka.

Tomić M (2017) U: Ugrešić N ur, Farmakoterapija za farmaceute, 351-80

Arginin se metaboliše do azotnog oksida (NO) koji, kao vazodilatator, povećava prokrvljenost želuca i stimuliše sintezu gastroprotektivnih supstanci, što dodatno povećava gastričnu podnošljivost ibuprofena.

Moncada S, Higgs EA (1995) FASEB J 9, 1319-30

Ichikawa T et al (1998) Life Sci 16, 259-64

Renalni prostaglandini obezbeđuju dobru prokrvljenost i hemodinamiku. NSAIL mogu prouzrokovati bubrežnu insuficijenciju u oboljenjima u kojima bubrežna funkcija zavisi od vazodilatatornih prostaglandina. NSAIL poseduju potencijal smanjivanja antihipertenzivnog dejstva β -blokatora, ACE inhibitora i diuretika i pogoršavanja stanja postojećih bubrežnih oboljenja kod primene sa ACE-inhibitorima. Male doze ibuprofena: manje utiču na funkciju bubrega, u kojima dominira COX-2; manje utiču na krvni pritisak; manje ometaju antihipertenzivni efekt diuretika, beta blokatora i ACE inhibitora; ne ometaju kardioprotektivni efekt ACE inhibitora (sprečavanje remodelovanja srca).

Postoji mogućnost kombinovanja aspirina i tradicionalnih NSAIL, pri čemu se zadržava kardioprotektivni efekt aspirina; naprimer kod diklofenakaka koji deluje više na COX-2, ali ne i u slučaju ibuprofena koji deluje podjednako na COX-1 i COX-2. Ibuprofen značajno konkuriše sa aspirinom za ista mesta vezivanja u COX-1 (vezivanje za arginin na položaju 120, a zatim acetilovanje serina na položaju 529).

Odmah posle apsorpcije iz GIT-a acetilsalicilna kiselina dolazi u kontakt sa trombocitima. Nezreli trombociti eksprimiraju i COX-1 i COX-2, ali u zrelih trombocitima periferne krvi ekskluzivno se nalazi COX-1. Acetilsalicilna kiselina ima visok afinitet prema trombocitnoj COX-1, pa se antitrombocitni efekt postiže već sa dozom od 30 mg/dan. Jedino acetilsalicilna kiselina acetilovanjem (kovalentno vezivanje acetilnog ostatka) ireverzibilno inhibira aktivnost COX. Za kardioprotektivni efekt potrebno je da se COX-1 u trombocitima blokira preko 95%. Ovako visoki stepen blokade neophodan je zbog velikog kapaciteta trombocita da povećaju sintezu tromboksana nekoliko hiljada puta u odnosu na bazalni nivo. Ostali NSAIL, kao i salicilna kiselina, su reverzibilni inhibitori COX, pa ne mogu postići ovako visok stepen blokade. Kada

jednom ASA u trombocitu blokira COX ova blokada perzistira do kraja života trombocita – 10 dana, jer su trombociti definitivne ćelije bez jedra, koje nemaju sposobnost intracelularne reparacije. Obnavljanje funkcije trombocita zavisi od brzine pristizanja nove generacije aktivnih trombocita. Zbog ove osobine, i pored kratkog poluvremena života (15-20 minuta) efekt ASA perzistira 10 dana, pa se lek uzima u jednoj dnevnoj dozi, u bilo koje doba dana, uzimajući u obzir specifična ograničenja, ili interakcije sa drugim lekovima.

Zbog toga, ujutro treba prvo uzeti kardiološku dozu ASA (ako može, još bolje prvo IPP), napraviti pauzu od bar 30 minuta, a zatim u toku dana koristiti preporučene doze ibuprofena.

Kod primene NSAIL sa oralnim antikoagulansima moguće je produženje protrombinskog vremena. U slučaju, očekivane, dugotrajne, istovremene primene potrebna je kontrola protrombinskog vremena, a pacijenta treba upoznati sa znacima i simptomima koji ukazuju na razvoj interakcije. Prvi znak su petehijalna krvavljenja.

Varijabilna količina vitamina K unesenog hranom (zeleno povrće – spanać, kupus, brokoli, grašak..., a od mesa posebno džigerica) mogu značajno uticati na dejstvo kumarina. Najpametnije je održavati ujednačeni svakodnevni unos ovih namirnica. Kod povremene primene ibuprofena, u OTC dozama, rizik je minoran. Dovoljno je da pacijent o sporadičnoj automedikaciji obavesti svog lekara prilikom redovne kontrole.

Agrifen (2016) Sažetak karakteristika leka, ALIMS; sugestija autora

Argifen se koristi u simptomatskoj umerenih bolova kao što su: blavobolja, zubobolja, dismenoreja, bolovi u zglobovima i mišićima, kod povišene telesne temperature i gripoznih stanja. Uvek treba nastojati da se koristi minimalna efikasna doza, u najkraćem vremenu potrebnom za kupiranje simptoma. Kesica sadrži 400 mg ibuprofena u obliku granulata, što predstavlja pojedinačnu dozu. Maksimalna dnevna doza iznosi 3 kesice leka, odnosno 1200 mg ibuprofena.

Lek je namenjen za decu stariju od 12 godina.

Nema posebnih preporuka za doziranje (400-1200 mg/dan), ili ograničenja, u odnosu na odrasle osobe.

Agrifen (2016) Sažetak karakteristika leka, ALIMS; prim. aut.

Kod starijih osoba nema posebnih preporuka za doziranje (400-1200 mg/dan), ili ograničenja, u odnosu na mlađe osobe.

Generalno, starije osobe imaju povećanu učestalost neželjenih reakcija na NSAIL, posebno od strane digestivnog trakta. Lek koristiti u najmanjoj efikasnoj dozi.

Agrifen (2016) Sažetak karakteristika leka, ALIMS; prim. aut.

Povremeno i kratkotrajno korišćenje Argifena u OTC dozama, u prvom i drugom trimestru trudnoće ne predstavlja realni rizik za majku ili plod.

U trećem trimestru trudnoće lek koristi restriktivno, jer su (bar teorijski) moguće posledice za plod:

- Prevremeno zatvaranje ductus arteriorusa sa posledičnom plućnom hipertenzijom,
- Poremećaj funkcije bubrega,

Lek ne koristi na kraju trudnoće (2 nedelje pre porođaja) zbog:

- Prostaglandini kontrahuju matericu, pa zbog njihovog nedostatka porođaj može biti odložen i produžen,
- Može se povećati gubitak krvi (uticaj na agregaciju)

Agriphen (2016) Sažetak karakteristika leka, ALIMIS; prim. aut

Ibuprofen se u minimalnim količinama izlučuje u majčino mleko. Nije ustanovljeno negativno dejstvo minimalnih količina ibuprofena na dojenče.

Povremeno i kratkotrajno korišćenje Argifena u OTC dozama, kao analgetika ili antipiretika, nije razlog za prekid dojenja.

Agriphen (2016) Sažetak karakteristika leka, ALIMIS; prim. aut

Ako se jednom NSAIL doda drugi NSAIL ili kortikosteroid značajno se pojačavaju neželjeni efekti od strane digestivnog trakta.

Kao i na druge lekove (kao i sve drugo što unosimo u organizam ili sa čime smo u kontaktu) i na ibuprofen se mogu javiti reakcije preosetljivosti u svim stepenima od svraba do anafilaksije. Ostaje otvoreno pitanje ~aspirinske astme~, odnosno ~forsiranja~ leukotrijenskog puta. Zbog niske efikasnosti blokatora leukotrijenskih receptora i nekonzistentnih rezultata sa drugim NSAIL, ova teorija je veoma upitna. U svakom slučaju, kod primene ibuprofena u OTC dozama autor ovih redaka alergijske reakcije na ibuprofen ne svrstava u razlog za posebnu brigu (*prim. aut.*)

Najčešće korišćeni NSAIL na svetu je ibuprofen.