

ANTIPIRETICI I ANALGETICI

NEVENKA HUZZAK*

Analgo-antipiretici su grupa lijekova iz skupine nesteroidnih antiinflamatornih lijekova (NSAIL) koji se uobičajeno i široko upotrebljavaju u suzbijanju vrućice i blage do umjerene boli. Antipiretici su ipak najčešće primjenjivani lijekovi kod djece, bilo da ih ordinira sam roditelj ili savjetuje liječnik. Dužnost je stoga svih zdravstvenih djelatnika koji sudjeluju u liječenju da istovremeno i educiraju roditelje o svim aspektima temperature i antipireze. Od neobične je važnosti naglašavati potrebu za sigurnosnim pakiranjem tih lijekova radi zaštite djece od otrovanja, što na žalost u našoj zemlji nije zakonom propisana praksa proizvodnje. Vrućica i bol obično imaju određeni liječivi uzrok koji treba otkriti i etiološki liječiti. Primjena analgo-antipiretika je samo simptomatsko liječenje. U većini slučajeva vrućicu ne prate simptomi ozbiljnije bolesti, pa antipiretici najčešće nisu niti opravdani. Oni čak mogu štetiti ako skrivaju znakove bolesti, ako potiču na upotrebu lijekova za samoizlječive, blage bolesti i modificiraju poželjne fiziološke reakcije na infekciju. Svoj febrilnoj djeci pomažu u odavanju topline iz tijela uobičajene nefarmakološke mjere (hidracija, uklanjanje suvišne odjeće, ugodna odjeća i ugodna prozračna, svježa okolina). Liječeći svako dijete s vrućicom rigorozno (antipiretik, fizikalne metode rashlađivanja) dajemo impresiju roditeljima, sestrama, studentima i mlađim kolegama da je povišena temperatura per se štetna, a antipireza korisna, za što nema uporišta u znanosti. Ono što nas treba brinuti je bolest zbog koje je vrućica nastala.

Ključne riječi: analgetici, antipiretici, vrućica

ANTIPIRETICI I ANALGETICI

Analgo-antipiretici su grupa lijekova iz skupine nesteroidnih antiinflamatornih lijekova (NSAIL) koji se uobičajeno i široko upotrebljavaju u suzbijanju vrućice i blage do umjerene boli. Antipiretici su ipak najčešće primjenjivani lijekovi kod djece, bilo da ih ordinira sam roditelj ili savjetuje liječnik. Dužnost je stoga svih zdravstvenih djelatnika koji sudjeluju u liječenju da istovremeno i educiraju roditelje o svim aspektima temperature i antipireze. Od neobične je važnosti naglašavati potrebu za sigurnosnim pakiranjem tih lijekova radi zaštite djece od otrovanja, što na žalost u našoj zemlji nije zakonom propisana praksa proizvodnje. Vrućica i bol obično imaju određeni liječivi uzrok koji treba otkriti i etiološki liječiti.

Primjena analgo-antipiretika je samo simptomatsko liječenje. U većini slučajeva vrućicu ne prate simptomi ozbiljnije bolesti pa antipiretici najčešće nisu niti opravdani. Oni čak mogu štetiti ako skrivaju znakove bolesti, ako potiču na upotrebu lijekova za samoizlječive, blage bolesti i modificiraju poželjne fiziološke reakcije na infekciju. Svoj febrilnoj djeci pomažu u odavanju topline iz tijela uobičajene nefarmakološke mjere (hidracija, uklanjanje suvišne odjeće, ugodna odjeća i ugodna prozračna, svježa okolina). Liječeći svako dijete s vrućicom rigorozno (antipiretik, fizikalne metode rashlađivanja) dajemo impresiju roditeljima, sestrama, studentima i mlađim kolegama da je povišena temperatura per se štetna, a antipireza korisna, za što nema uporišta u znanosti. Ono što nas treba brinuti je bolest zbog koje je vrućica nastala.

Indikacije za upotrebu: vrućica je indikacija za primjenu antipiretika samo ako postoje simptomi štetnosti u djeteta, ili ako u osobnoj anamnezi postoje bolesti koje vrućica može pogoršati (kronična plućna bolest ili miokardiopa-

tija, kronična bolest SŽS-a, trudnoća) ili sklonost febrilnim konvulzijama. Treba imati u vidu da se sklonost febrilnim konvulzijama brzo smanjuje poslije treće godine života. Uklanjanje postojeće boli ili sprječavanje boli kod svih bolnih zahvata u sve djece počevši od novorođenačke dobi, opravdana je indikacija za kratkotrajnu primjenu analgo-antipiretika, lokalnih anestetika uz stalno prakticiranje mogućih nefarmakoloških mjera, na što na žalost često zaboravljamo.

PATOFIZIOLOGIJA VRUĆICE

Termosenzitivni neuroni smješteni u preoptičkoj (prednjoj) regiji hipotalamusa reguliraju tjelesnu temperaturu. Ovi neuroni reagiraju na promjene u temperaturi cirkulirajuće krvi kao i na direktne podražaje iz perifernih receptora za toplo i hladno smještenih u koži i mišićima. Termoregulatorni odgovor uključuje preusmjeravanje krvi prema ili od kožnog vaskularnog odjeljka, povećanje ili smanjenje znojenja, regulaciju volumena vanstanične tekućine (prekarginina vazopresina) i promjenu pona-

* Klinika za pedijatriju
Klinika za dječje bolesti Zagreb

Adresa za dopisivanje:
dr. Nevenka Huzjak
Klinika za pedijatriju
Klinika za dječje bolesti Zagreb
10000 Zagreb, Klaićeva 16

šanja (traženje toplijeg ili hladnijeg okoliša). Normalna temperatura varira po istom obrascu svaki dan (cirkadijalni ritam ili diurnalna varijacija) što rezultira normalno nižom temperaturom u jutro i za oko 1 stupanj višom tijekom poslijepodneva ili rane večeri.

Hipertermija je stanje povišene tjelesne temperature homeoterma iznad normalne i stalne, prosječne temperature jezgre tijela. Posljedica je:

- o povišenja točke podešenosti hipotalamičkog termostata na višu razinu (vrućica) na što uslijedi odgovor kao da je primio informaciju o hladnoći;

- o povećanog stvaranja topline (naporan fizički rad ili vježba, zloćudna hipertermija, neurolept-maligni sindrom, hipertireoza) ili smanjenog izdavanja topline (zamatanje u mnogoslojne pokrivače, otrovanje atropinom);

- o dugotrajnog izlaganja povišenoj temperaturi okoliša (toplinski udar).

Vrućica je povišenje tjelesne temperature iznad normalne razine zbog povišenja termoregulatorne točke podešenosti termostata uz zadržavanje cirkadijalnog ritma i uobičajenih mehanizama termoregulacije. Nastaje kao posljedica interakcije infektivnih i neinfektivnih uzroka (egzogeni pirogeni) i domaćiniovih obrambenih mehanizama (endogeni pirogen ili citokini: interleukin-1 alfa (IL-1 α), interleukin-1 beta (IL-1 β), tumor necrosis factor alfa (TNF α), interferon alfa (IFN α) i interleukin-6 (IL-6)). Temperatura je samo jedna od manifestacija upalnog odgovora proizvedenog citokinima. Endogeni pirogeni podižu razinu podešenosti termostata posredstvom povećane proizvodnje prostaglandina PGE₂ u hipotalamusu. Dojenče mlađe od 3 mjeseca zbog nezrelosti imunog sistema i sposobnosti odgovora može razviti ozbiljnu bolest i bez povišenja temperature.

Razlozi protiv liječenja vrućice: temperatura je važan dijagnostički i prognostički znak febrilne bolesti; snižavanjem temperature odgađamo eventualno neophodnu antibiotsku terapiju i limitiramo upotrebu temperaturne krivulje za procjenu kliničkog odgovora; temperatura do 39,5°C je relativno bezopasna u usporedbi s mogućom štetom od antipiretskih lijekova; povišena tem-

peratura ima koristan učinak u obrani domaćina.

Razlozi za liječenje: neudobnost bolesnika, povećana potrošnja kisika i proizvodnja ugljičnog dioksida uz povećanje srčanog rada može pogoršati stanje kod bolesti SŽS-a, srčanih ili plućnih bolesnika, kod metaboličkih bolesti ili pothranjenih bolesnika. Najčešći razlog kod djece dobi od šest mjeseci do pet godina je strah od febrilnih konvulzija, iako nema dokaza o djelotvornoj prevenciji febrilnih konvulzija samo antipiretskim liječenjem. Budući je većina febrilnih epizoda u djece uzrokovana bezazlenim virusnim infekcijama, te obzirom da glavina djece dobro podnosi temperaturu do 39,5°C, antipirezu treba primijeniti samo kod pojedinih bolesnika kojima temperatura uzrokuje simptome, uz primarne napore traženja i liječenja uzroka povišene temperature. Liječiti treba dijete, a ne toplomjer.

Nefarmakološki tretman: nekoliko jednostavnih mjera pomaže svakom febrilnom djetetu da pojača odavanje topline. One uključuju uklanjanje suvišne odjeće i prekomjernih pokrivača, održavanje svježeg okolne temperature, izbjegavanje prekomjerne fizičke aktivnosti, dostatnu hidraciju zaslađenim napitcima. Hlađenje vlaženjem površine tijela mlakom vodom povećava gubitak topline isparavanjem, ali ne mijenja termoregulatornu točku podešenosti termostata i treba mu uvijek prethoditi davanje antipiretika. Danas mnogi pedijatri savjetuju izbjegavanje fizikalnih metoda rashlađivanja, izuzev u stanjima prave hipertermije, jer izlaže dijete neugodi drhtanja, naježenosti i periferne vazokonstrikcije uslijed napora termostatskog hipotalamičkog centra da konzervira i sačuva toplinu sukladnu svojoj višoj podešenosti. Uslijed takvog odgovora, ako se prethodno ne primjeni antipiretski lijek, tjelesna temperatura uz prejako rashlađivanje može još i porasti. Hlađenje tijela zamatanjem djeteta u hladne mokre pokrivače ili alkoholne obloge je najstrože zabranjeno.

Farmakološki tretman: Antipiretsko djelovanje imaju svi lijekovi koji inhibiraju proizvodnju prostaglandina. Prostaglandini nastaju iz arahidonske kiseline djelovanjem enzima ciklooksigenaza

(COXs). Među COX prevladavaju 2 izoenzima:

- o konstitutivni COX-1 smješten u trombocitima, sluznici želuca, jetri i bubrezima koji posreduje sintezu dobrih, zaštitnih prostaglandina;

- o inducibilni COX-2, čije stvaranje inducira oštećenje tkiva i upala, smješten u monocitima, perifernim živcima, lednoj moždini.

Inhibicija COX-1 uzroči štetne nuspojave, a inhibicija COX-2 smanjuje upalu, vrućicu i bol. Kortikosteroidi ispoljavaju svoj učinak na više načina: osim što smanjuju proizvodnju prostaglandina i leukotriena inhibicijom enzima fosfolipaze A₂ i oslobađanje prekursorne arahidonske kiseline, djeluju i na leukocite smanjujući njihovu pokretljivost i sposobnost stvaranja endogenog pirogena. Aspirin, acetaminofen (paracetamol), ibuprofen i mnogi drugi nesteroidni antiinflamatorni lijekovi (NSAIDs = non-steroidal antiinflammatory drugs) inhibiraju proizvodnju prostaglandina u hipotalamusu, time snižuju točku podešenosti termostata koji pokreće termoregulatorni odgovor za odavanje topline i smanjenja temperature febrilnom bolesniku. U pedijatrijskoj praksi, međutim, većinu tih lijekova rijetko se koristi za antipirezu iz razloga što nisu dostupni u pogodnoj dozažnoj formi ili posjeduju toksični profil koji nadmašuje njihovu korisnost. Upotreba aspirina kod djece značajno je smanjena zadnjih dvadesetak godina zbog povezanosti terapije aspirinom i Reye-ovog sindroma. Ipak, u traženju novih antipiretika i analgetika, moramo znati da aspirin i acetaminofen poznajemo preko 50 godina, dok su iskustva s novim lijekovima kratkotrajna i nedostatna, te ih u pedijatriji treba prihvaćati s velikim oprezom.

Aspirin i ostali NSAID imaju slične neželjene učinke, koji od lijeka do lijeka variraju u jačini i frekvenciji: gastrointestinalni poremećaji, mučnina, dijareja, povremeno krvarenje, hepatotoksičnost, reakcije preosjetljivosti u genetski sklonih osoba (osobito angioedemi, astma, osip) koje su često unakrsne, glavobolja, vrtoglavica, poremećaj sluha, inhibicija agregacije trombocita, retencija vode sve do anurije (rijetko, reverzibilno, u osoba s prethodno postojećim oštećenjem bubrega) i druge.

Lijekovi odobreni u našoj zemlji za liječenje vrućice, boli i upalnog odgovora u djece uključuju aspirin, paracetamol, ibuprofen, diklofenak, te u određenim indikacijama naproxen. Primjena ovih lijekova kao analgetika ima prednost što ne dovodi do razvoja ovisnosti, no analgetski učinak ima plato, iznad kojeg podizanjem doze ne postizemo veći analgetski učinak.

Aspirin (Acidum acetylsalicylicum) je sintetiziran 1853. godine, a u pedijatrijskoj praksi se koristi od 1900. godine. Aspirin inhibira ciklooksigenazu, enzim koji katalizira pretvaranje arahidonske kiseline u prostaglandine, i u mozgu i u perifernim tkivima. Glavna djelovanja salicilata su analgetsko, antipiretsko, antiinflamatorno, djelovanje na metabolizam, sniženje adhezivnosti trombocita, kardiovaskularni učinci i gastrointestinalni poremećaji. Učinci su ovisni o dozi. Acetilsalicilna kiselina se dobro resorbira u želucu i tankom crijevu (rektalno je resorpcija nepouzdana i manja), vršne koncentracije postiže približno nakon 2 sata, ima poluživot u plazmi 15-20 minuta, budući se brzo hidrolizira u terapijski također aktivni salicilat čije poluvrijeme iznosi 2-3-6 sati. U terapijskim koncentracijama vezivanje za proteine plazme iznosi do 90%. Izlučuje se iz organizma dijelom kao konjugat, dijelom nepromijenjen putem bubrega. Količina izlučenog nevezanog salicilata ovisi od pH urina, s većim izlučivanjem u alkalnom urinu (od 10% do 80%).

Biotransformacija u jetri podliježe kinetici prvog reda samo pri terapijskim dozama, iznad kojih metabolički procesi postaju zasićeni i tada vrijedi kinetika nultog reda. To znači da kod predoziranja koncentracija u plazmi neće opadati s poluživotom od 6 sati, već poluživot može iznositi čak 20 sati. Novorođenčad imaju manji kapacitet nego odrasli za metabolizam salicilata. Dovoljno ujednačene terapijske koncentracije postižu se doziranjem svakih 6 sati, što odgovara poluživotu lijeka pri terapijskim dozama. Koncentracije u plazmi od 5-10 mg/dL dostatne su za antipiretski i analgetski učinak, dok su više koncentracije od 15-30 mg/dL potrebne za puni antiinflamatorni učinak kod reumatoid artritisa. Doze za antipirezu iznose 10-15 mg/kg/svakih 6 sati, maksimalno 5 doza

ili 50-75 mg/kg/dan. Doziranje aspirina u male djece limitirano je manjkom pogodne tekuće dozažne forme i ne preporuča se djeci ispod 2 godine, izuzev u terapiji Kawasakijske bolesti.

Neželjeni učinci aspirina odraz su toksičnog profila: ireverzibilno oštećenje funkcije trombocita, gastrointestinalni poremećaji, hepatotoksičnost, reakcije preosjetljivosti, salicilizam, Reye-ov sindrom (opasna encefalopatija dječje dobi s masnom infiltracijom jetre i drugih visceralnih organa). Iz razloga učestalih i potencijalno fatalnih akcidentalnih otrovanja djece salicilatima, mnoge zemlje razvijenog zapada donijele su zakonski propis o prodaji salicilata u sigurnosnim pakovanjima. Zbog povezanosti s Reye-ovim sindromom zadnjih dvadesetak godina ne preporuča se upotreba salicilata kod djece do 14 godina, osobito pri virusnim infekcijama, a zbog kinetike zasićenja uvijek se izbjegavao kod novorođenčadi i djece do godine dana. U pedijatriji je zadržao primjenu u terapiji reumatske groznice, RA i M. Kawasaki. Zabranjena je upotreba kod osoba koje imaju deficit G-6-PD.

Acetaminophen (paracetamol), netoksični metabolit fenacetina (koji je zbog nefrotoksičnosti napušten), od 1956. godine je u upotrebi kao analgo-antipiretik kod djece. Od 1982. godine raste njegova potrošnja kako pada upotreba salicilata zbog izvješća o Reye sindromu. Velika mu je prednost u pedijatriji proizvodnja u formi supozitorija. Kao i kod aspirina, vjeruje se da antipiretski učinak postiže inhibicijom ciklooksigenaze u mozgu i smanjenjem sinteze prostaglandina. Dodatni učinci koji mu se pripisuju: inhibicija stvaranja dušik oksida (NO) koji nastaje u procesu boli aktivacijom supstance P i stimulacijom N-metil-D-aspartat-receptora. Za razliku od aspirina, acetaminophen ne inhibira sintezu prostaglandina na periferiji i stoga ne posjeduje antiinflamatorna svojstva aspirina i drugih NSAIDs, ali niti njihovih nuspojava.

Dobro i brzo se resorbira iz gastrointestinalnog trakta nakon peroralne primjene (rektalno nešto sporije, nepouzdanije i manje), vršne koncentracije postižu se nakon 30-60 minuta, pri terapijskim koncentracijama poluživot u

plazmi iznosi 1,8-4 sata, slabo se veže na bjelančevine plazme. U predoziranju poluživot u plazmi se produžuje i do 12 sati, a i značajan dio lijeka veže se za bjelančevine (20-50%). Glavni put uklanjanja je biotransformacija u jetri (konjugacija s glukuronskom kiselinom i sulfatom), a manje od 2-4% se eliminira urinom nepromijenjen. Neznatan dio lijeka metabolizira se oksidacijom kroz citokrom P450 sistem, pri čemu nastaje toksični reaktivni intermedijarni spoj koji se detoksicira konjugacijom s glutationom.

Pri terapijskim koncentracijama jetrene zalihe glutationa su dostatne za neutralizaciju ovog toksičnog metabolita, no kod toksičnog predoziranja stvara se previše tog spoja, te se zalihe glutationa brzo iscrpe, a metabolit se veže kovalentno (ireverzibilno) s bjelančevinama hepatocita uzrokujući smrt stanice. Pacijenti kod kojih je došlo do indukcije enzima jetre uslijed uzimanja drugih lijekova (npr. antikonvulziva, rifampicina, izoniazida) posebno su ugroženi i od predoziranja manjeg stupnja jer stvaraju više toksičnog metabolita. Čini se da su, u usporedbi s odraslima, djeca manje podložna hepatalnom oštećenju kod predoziranja paracetamola iz nekoliko razloga: djeca imaju veći kapacitet konjugacije sa sulfatom nego odrasli te se manji udio lijeka oksidira kroz cP450 sistem; čini se da veličina sinteze glutationa opada s dobi, te djeca stoga imaju veću zalihi glutationa za zaštitu od paracetamolom inducirane hepatotoksičnosti. Nakon dvanaeste godine ta se razlika gubi.

Većina studija komparacije efikasnosti nije dokazala značajne razlike u antipiretskom učinku između aspirina, acetaminofena ili ibuprofena. Čini se jedino da je učinak paracetamola brži i kraće traje. Terapijske koncentracije acetaminofena za antipirezu iznose 10-20 µg/mL, a ujednačene koncentracije postižu se doziranjem svaka 4 sata odnosno svakih 6 sati ako se primjeni gornja pojedinačna doza. Preporučene doze su: kod djece ispod 3 mjeseca 10 mg/kg *pro dosi*, smanjiti na 5 mg/kg *pro dosi* ako su ikterična; kod ostale djece dozira se 10-20 mg/kg svakih 4 do 6 sati, maksimalno 5 doza ili 90 mg/kg/dan za djecu iznad godine dana,

60 mg/kg/dan za dojenčad i 30-45 mg/kg/dan za novorođenče.

U cilju prevencije toksičnosti, doze treba smanjiti ako je dijete dehidrirano, pothranjeno, ima već leziju jetre zbog podliježeće bolesti ili uzima lijekove koji induciraju enzime jetre. Također treba izbjegavati regularno doziranje i primjenjivati duže razmake (svakih 6 sati) te izbjegavati dugotrajnu primjenu. Roditelje uvijek treba upozoriti na razlike u količini u pojedinim dozažnim oblicima (sirup, otopina, čepići, tablete) kao i na mogućnost predoziranja od istovremene primjene kombiniranih lijekova protiv prehlade ili bolova u kojima je često acetaminofen sastavni dio.

Neželjeni učinci acetaminofena za razliku od aspirina i ostalih antipiretika su relativno rijetki i blagi: hematološke promjene uključujući trombocitopeniju, leukopeniju, pancitopeniju, neutropeniju i agranulocitozu; kožni osipi i druge alergijske reakcije te pankreatitis. U predoziranju može izazvati oštećenje jetre kod kojeg je uz opće mjere detoksikacije antidot N-acetilcistein (kod nas poznat pod imenom Fluimukan.). U velikim dozama, kontraindiciran je u nekih osoba s urođenim deficitom G-6-PD u eritrocitima.

Ibuprofen, derivat propionske kiseline, za antiprezu u djece odobren je u USA 1989. godine. Slično kao i aspirin, ibuprofen inhibira sintezu prostaglandina u mozgu i na periferiji, te zato posjeduje i antipiretsko i antiinflamatorno djelovanje. Prema dosadašnjim ispitivanjima i iskustvima, prednost pred aspirinom je u nižoj incidenciji nuspojava. Ostali derivati propionske kiseline su: ketoprofen, fenoprofen, naproksen i flubiprofen. Ibuprofen se dobro resorbira nakon oralne primjene, vršne koncentracije nastupaju 1-2 sata nakon uzimanja, vezivanje za bjelančevine plazme je značajno, približno 99%, volumen distribucije je u djece mlađe od 2 i pol godine veći nego u starije djece i odraslih, brzo se izlučuje urinom uglavnom kao metaboliti nakon oksidacije i konjugacije u jetri, poluživot u plazmi iznosi 2 sata.

Iako većina studija navodi da nema razlike između ibuprofena, aspirina i acetaminofena u brzini, stupnju i trajanju antipiretskog učinka, ekvivalentne uspo-

redbe doze navode značajnije i dugotrajnije antipiretsko djelovanje ibuprofena od paracetamola. Serumske koncentracije > 1 mg/dL koreliraju s učinkovitim antipirezom. Preporučene doze za djecu su: 5 mg/kg svakih 6-8 sati za temperaturu do 39,1°C, te 10 mg/kg svakih 6-8 sati za temperature iznad 39,1°C, maksimalno do 40 mg/kg na dan, odnosno maksimalno dnevno do 500 mg za djecu lakšu od 30 kg. Ne preporuča se djeci lakšoj od 7 kg, odnosno dojenčadi ispod 6 mjeseci.

Neželjeni učinci: Sve studije ibuprofena kao antipiretika u djece navode rijetke nuspojave. Najčešće navođene nuspojave su: proljev, povraćanje, uzbuđenje, abdominalna bol, nervoza, hipotermija, iritabilnost. Rjeđe se navode reakcije preosjetljivosti, oštećenje bubrega, aseptički meningitis, disfunkcija trombocita (reverzibilna), hepatotoksičnost i gastrointestinalne ulceracije. Što će duža i obilnija biti primjena, to će vjerojatno biti i više uočenih nuspojava. Unatoč kratkoj prisutnosti u pedijatrijskoj praksi već postoje izvještaji o značajnoj toksičnosti u slučajevima predoziranja i otrovanja, a izvješten je i jedan smrtni ishod nakon ingestije 469 mg/kg ibuprofena.

Diclofenac je derivat ariloctene kiseline, također lijek iz skupine NSAIDs, koristan u liječenju raznih bolnih i upalnih stanja, od nedavno registriran kod nas u formi čepića kao antipiretik (Voltaren, supozitorij za djecu a 12,5 i 25 mg, proizvodnja Pliva). Mehanizam učinka je isti, putem inhibicije ciklooksigenaze. Dobro se apsorbira iz gastrointestinalnog trakta, vršne koncentracije postiže nakon 2-3 sata, u terapijskim koncentracijama znatno se veže za bjelančevine plazme (do 99%), poluživot u plazmi iznosi 1-2 sata, brzo se uklanja biotransformacijom u jetri i izlučuje urinom i žuči kao glukuronid, odnosno sulfatni konjugat. Preporučene doze za djecu su 0,5-1 mg/kg svakih 8 do 12 sati, odnosno 1-3 mg/kg/dan. Najčešći neželjeni učinci su gastrointestinalni poremećaji (epigastrična bol, mučnina, povraćanje, proljev, rijetko krvarenje). Rektalna primjena može izazvati lokalnu iritaciju sluznice do egzacerbacije hemeroida. Ostale nuspojave su hepatotoksičnost, CNS poremećaji, kožni osipi,

retencija vode i edemi, oštećenje bubrega.

Naproxen je nesteroidni antiinflamatorni lijek za liječenje bolnih i upalnih stanja, sa dobrim prodiranjem u sinovijalnu tekućinu, a pokazao se efikasnim i u terapiji febriliteta kod malignih bolesti. Prednost pred drugim NSAIDs je u relativno dugom poluživotu u plazmi (oko 13 sati), zbog čega se dozira 2 puta dnevno, te u relativno niskoj učestalosti neželjenih učinaka. Nakon peroralne primjene apsorpcija varira ovisno o spoju, s vršnim koncentracijama oko 2-4 sata. Do 99% lijeka veže se za bjelančevine plazme, metabolizira se u jetri i izlučuje urinom. Preporučene doze za djecu u terapiji juvenilnog reumatoid artritisa iznose za djecu od 1-5 godina 5-10 mg/kg/dan podijeljeno u 2 doze te 10 mg/kg/dan podijeljeno u 2 doze za starije od 5 godina, kroz 14 dana. Kao svakodnevni antipiretik za djecu nije registriran. Najčešće nuspojave potječu od gastrointestinalnog trakta, ali se opisuju hematološke (hemolitička i aplastična anemija, agranulocitoza, promjene na oku (keratopatija, pogoršanje glaukoma), hepatotoksičnost, nefrotoksičnost, kožne promjene i reakcije preosjetljivosti, osobito u aspirin-osjetljivih astmatičnih bolesnika.

Derivati pirazolona: pripadaju najstarijim sintetičkim analgoantipireticima koji su unatoč neospornoj djelotvornosti, zbog neprihvatljivog rizika toksičnosti (agranulocitoza, aplastična anemija, karcinogenost) već niz godina (od 1979.) napušteni i zabranjeni u USA i većini zemalja razvijenog svijeta. Izuzetak je jedino phenylbutazon u indikaciji ankilozantnog spondilitisa. Kod nas se nažalost još mogu naći 2 preparata iz te grupe, i to u slobodnoj prodaji u pedijatrijskoj praksi: metamizol-natrij ili noraminofenazon ili metapyrin-natrij ili dypiron poznat pod imenima *Analgin*, *Alkagin*, *Baralgin M* te *propifenazon supozitoriji* za djecu á 75 mg kao magistralni pripravak. Jedina indikacija za upotrebu metamizola je jaka i po život opasna vrućica rezistentna na ostalu antipiretsku terapiju. Učinak metamizola na sniženje temperature je izrazitiji i dugotrajniji u usporedbi s drugim antipireticima, a preporučene dječje doze iznose 10-20 mg/kg *pro dosi*, 2-3 puta dnevno.

PATOFIZIOLOGIJA I TERAPIJA BOLI

Bol je neugodni osjećajni doživljaj povezan sa stvarnim ili potencijalnim oštećenjem tkiva. Podražaji različite naravi (električni, kemijski, toplinski, mehanički) direktno ili posredstvom tkivnih algogena podražuju receptore za bol. Nocicepcija je kompleksan slijed fizioloških događaja koji počinju na mjestu aktivnog oštećenja tkiva, a završava sa percepcijom boli. Nocicepciju pojednostavljeno možemo podijeliti u četiri procesa: transdukcija, transmisijska, modulacija i percepcija. Supstance koje posreduju i pojačavaju podraživanje okrajina živaca u prijenosu i modulaciji bola su: bradikinin, prostaglandini, leukotrieni, supstanca P, acetilholin, histamin, vodikov ion i kalij.

Modulacija označava promjenu nociceptivne informacije pomoću endogenih mehanizama što može rezultirati u smanjenju ili pojačanju odgovora na početni bolni podražaj. Glavna modulacija se dešava u stražnjim rogovima leđne moždine gdje se primarni aferentni neuroni koji donose informaciju o boli prekapčavaju uz pomoć interneurona i silaznih inhibitornih puteva iz viših regija SŽS (moždanog stabla, talamusa, kore mozga). Neuroni unutar tih puteva oslobađaju inhibitorne neurotransmitere, norepinefrin, serotonin, gama-aminobutirnu kiselinu (GABA), glicin i enkefaline koji blokiraju otpuštanje supstance P, glutamata i drugih ekscitatornih neurotransmitera.

Neonatusi imaju manjkav sustav modulacije i inhibitorne blokade, te su stoga jače osjetljivi na bolni stimulus nego dojenčad i starija djeca. Interes o sprječavanju i liječenju boli u djece raste zadnjih desetak godina zbog gomilanja dokaza da već i neonatusi imaju razvijene neuroanatomske, kemijske i funkcionalne sposobnosti da odgovore na bolni podražaj, te da taj odgovor ima svoje neposredne i dugoročne posljedice. Bolni podražaj dovodi do aktivacije fiziološkog stres odgovora i promjena u mnogim organskim sustavima, uključujući kardiovaskularni, respiratorni, metabolički, renalni, homeostazu i imunološki sustav. S druge strane, budući je neonatalna i dojenačka dob, dob intenzivnog razvoja, a neonatalni i dojenački nervni sistem ima visoku razinu plastičnosti, bolno iskustvo tijekom

tog razdoblja može utjecati na finalnu arhitekturu odraslog mozga na fini, zasad nedefinirani način.

Bol se prema kvaliteti osjeta boli (subjektivna obavijest) dijeli na bockanje, pulzirajuću bol, režuću bol, bol poput paljenja, muklu i grčevitu bol, a prema lokalizaciji na visceralnu bol, parijetalnu bol, odraženu bol i neke posebne vrste boli složene algogeneze (srčana bol, pleuralna bol, bol iz nekih visceralnih organa, glavobolja). S terapijskog stajališta, bol se može smatrati dvojnim fenomenom: jedan dio čini percepcija bola, a drugi pacijentova emocionalna reakcija na bol. Osim toga, terapijski je nešto različit pristup akutnoj i kroničnoj boli. Etiološko liječenje boli odstranjenjem uzroka boli je primarni zadatak, no najčešće se bol liječi simptomatski: kombinacijom farmakoloških sredstava i nefarmakoloških metoda (okoliš, ponašanje, metode za redukciju bolnog odgovora i ponašanja kao dudaralica, saharoza, glukoza, mlijeko, masaža etc.). Notorna je činjenica da se bol u djece svaki dan prepoznaje, nešto kompliciranije procjenjuje, (neverbalne i verbalne skale bola), ali i nedostatno liječi zbog puno neopravdanih razloga.

Farmakološko liječenje bola provodi se analgeticima, često u kombinaciji sa sedativima, anksioliticima i antidepresivima, te anestheticima. Prema zahvatnom mjestu učinka dijelimo analgetike na periferne i centralne. Periferni analgetici (nenarkotički) suzbijaju bol koja potječe iz somatskih struktura (koža, mišići, kosti, zglobovi) kočenjem sinteze prostaglandina i drugih metabolita nezasićenih masnih kiselina stanične membrane. Oni ne mijenjaju psihičke funkcije i ne izazivaju ovisnost. To je skupina slabih i srednje jakih analgetika, s platom učinka, koji istodobno imaju i protuupalno djelovanje: salicilati, paracetamol, ibuprofeni, diklofenak, indometacin, derivati paraaminofenola i nekiselih pirozola, u novije vrijeme COX-2 inhibitori.

Centralni analgetici (narkotični ili opijatski) djeluju na nivou SŽS povišuju prag boli i mijenjaju emocionalnu reakciju na bol tako da ona više nije neugodna, te mogu izazvati ovisnost, što međutim nije slučaj u terapijskoj primjeni kod djece, niti ikada smije biti razlog da se ne primjene u prevenciji

i liječenju jake boli. Opijati (morfin, kodein, petidin, metadon, pentazocin, tramadol) snažni su analgetici korisni u suzbijanju boli iz unutrašnjih organa, ali mogu uzrokovati depresiju disanja, apnoju, smanjenje alveolarne ventilacije, mučninu, povraćanje, pruritus (zbog oslobađanja histamina), hipotenziju, bradikardiju, opstipaciju, spazam sfinktera Odi, retenciju urina i navikavanje. Kompetitivni antidot kod predoziranja opijatnih analgetika je nalokson. Razumijevanje mehanizma djelovanja opijata temelji se na otkriću receptora za opijate i endogenih opioida ili endorfina. Ovisno o sijelu opijatnih receptora, suzbijanje boli moguće je na dvije razine, supraspinalnoj i spinalnoj.

Podjela na analgetike za somatsku i visceralnu bol naravno nije apsolutna, i obično se smatra da mješavina ovih analgetika daje bolje rezultate nego visoke doze samo jednog lijeka; vjerojatno jer izaziva manje nuspojave za podjednak analgetski učinak. Posebne smjernice WHO postoje za analgeziju akutne boli (trauma, operacija), a posebne za kontrolu kronične boli koja uključuje farmakološku, psihološku i fizikalnu terapiju. Nenarkotični analgetici odobreni kod djece opisani su detaljno kao antipiretici. Primjena opioidnih analgetika uglavnom je u domeni anesteziologa i intenzivista. Liječniku praktičaru u primarnoj zaštiti djece kod nas su dostupni paracetamol i NSAID te Tramadol, a vrlo popularan i prikladan lokalni pripravak EMLA zasad nije kod nas registriran, iako ga preporučuje Hrvatsko društvo za liječenje boli.

Tramadol (zaštićena imena Tramal, Tramadol, Lumidol): registriran je u obliku injekcija, kapsula, retard-tableta, kapi i čepića, prema našim propisima, dopušten je za primjenu u djece starije od godinu dana, u dozama 1-2 mg/kg na dan podijeljeno u 4-6 doza. U liječenje boli je uveden u Njemačkoj, u Europi je vrlo prihvaćen, dok je u USA tek nedavno registriran. Radi se o spoju koji postiže analgeziju sinergizmom dva mehanizmom: kao agonist mu opioid receptora i inhibicijom "reuptake" neurotransmitera norepinefrina i serotonina u SŽS. Potencija mu je grubo u razini kodeina (za kontrolu srednje jake boli), a bioraspoloživost peroralnim putem oko 75%. U jetri se razgrađuje na aktivne metabolite M1 i O-dezmetiltramadol.

Zadnji ima šest puta veću potenciju i 200 puta veći afinitet za mu receptore od ishodišnog spoja. Profil nuspojava je sličan profilu slabih opioida, s nešto više nuspojava od starne SŽS, uključujući i konvulzije kod prevelikih doza. U početku primjene mislilo se da ne izaziva ovisnost i zloupotrebu, što se izgleda ipak dešava.

EMLA (*Eutectic Mixture of Local Anesthetics* ili lako topiva mješavina lokalnih anestetika) je 5% krema smjese koju čine 2,5% lidokain i 2,5% prilokain. U takvoj interakciji anestetici u smjesi se otapaju pri manjoj temperaturi nego svaki zasebno što osigurava veće

efektivne koncentracije na koži i povećava stopu penetracije anestetika u kožu (do 5 mm). Ekscesivna apsorpcija ili ingestija može izazvati methemoglobinemiju. Ne preporuča se stoga djeci ispod mjesec dana i dojenčadi do 12 mjeseci koja primaju lijekove s potencijalom izazivanja methemoglobinemije (acetaminophen, sulfonamidi) te s deficitom G-6-PD. Pokazala se odličnom u smanjenju boli kod cirkumcizije, punkcije vena i arterija, postavljanju venskih katetera, lumbalnoj punkciji. Glavna joj je zamjerka što se na lokalni analgetski učinak mora čekati 30-60 minuta nakon aplikacije. U primjeni je važno slijediti upute proizvođača.

Summary

ANTIPYRETICS AND ANALGETICS

N. Huzjak

Analgo-antipyretics are drugs from the group nonsteroid antiinflammatory drugs (NSAIL) which are usually and widely used in curing fever and mild and moderate pain. Antipyretics are most often used drugs in children, given by parents and physicians. Therefore it is important that health workers educate parents about all aspects of temperature and antipyresis. It is extremely important to emphasise the need for a safe packing of these drugs to prevent child poisoning. Unfortunately, in our country it is not a legally determined obligation for producers. Fever and pain usually have a certain treatable cause which has to be found and etiologically treated. Application of analgo-pyretics is only a symptomatic treatment. In most cases fever is not followed with any signs of more serious disease, so antipyretics are not justified. They can even cause damage if they hide some signs of disease, if lead to use of drugs in cases of a self-curable mild disease, and modify favourable physiologic reactions to infection. Usual nonpharmacologic measures (hidration, removing unnecessary clothes, pleasant, airy and fresh environment) are helpfull in all the children with fever. When we treat every children with rigorous measures (antipyretics, physical methods of cooling down) we give parents, nurses, students and young colleagues an impression that a febrility is harmful, and antipyresis is good, what isn't scientifically approved. We should worry about the disease which caused a fever.

Key words: analgetics, antipyretics, fever

LITERATURA

1. Stevens B et al. Treatment of pain in the neonatal intensive care unit. *Ped Clin N Am*, 2000; 3: 47.
2. Tobias JD. Weak analgesics and nonsteroidal anti-inflammatory agents in the management of children with acute pain. *Ped Clin N Am*, 2000; 3: 47.
3. Goodman & Gilman's: The Pharmacological basis of therapeutics, 9th ed.
4. Harrison's: Principles of Internal medicine, 14th ed.
5. Nelson: Textbook of Pediatrics, 16th ed.