

Mittesteroidsete põletikuvastaste ainete iseärasused



**LEILIKA
STEPANOVA**
proviisor
Ida-Tallinna
Keskaigla
haiglaapteek

Mittesteroidsed põletikuvastased ained (MSPVA) on tuntud ja laialdaselt kasutatud tänu põletikuvastasele, palavikku alandavale ning valuvaigistavale toimele. 2022. aasta septembrikuu seisuga on Eestis registreeritud ja turustatud MSPVA-dest 6 käsimüügi- ning 13 retseptiravimi toimeainet (vt tabel 1) (1).

Keemilise struktuuri poolest on Eestis saadaval kuus MSPVA-rühma: äädikhappe derivaadid, oksikaamid, propioonhappe derivaadid, salitsülaadid, koksiiidid ja teised MSPVA-d. Valikus on erinevad ravimvormid, kontsentratsioonid ning toimeainete kombinatsioonid.

Valuvaigistite maailma suuruse ja laia valiku tõttu kipub apteegi külastajatel tekkima segadus, nii et pöördutakse apteekri poole, et selgitada välja preparaati-de erinevus ning soetada sobivaim ravim. Tõepoolest, kui valik on nii lai, siis millist raviainet tasub eelistada? Kas toimeained erinevad kuidagi efektiivsuse ja ohutuse poolest või peab valikut määrama kulu-tõhusus? Vaatame, mis räägivad uuringud.

Toimemehhanism

Antud ravimirühma toimemehhanism seisneb ensüümi tsüklogenaasi (COX) inhibeerimises, mis konverteerib arahidoonhapet prostaglandiinideks, prostatsükliinideks ning tromboksaanideks. COX koosneb vähemalt kahest isovormist: COX-1 ja COX-2.

COX-1 ensüüm, mis asub enamikus kudedes, konverteerib arahidoonhapet prostaglandiinideks, mis osalevad neerude homöostaasi säilitamisel, kaitsva maolima tootmisel ning trombotsüütide agregatsiooni pärssimisel.

COX-2 ensüüm on tundlik väliste-le stiimulitele, reageerides tsütokiini-

Tabel 1. MSPVA-de täiskasvanute annused, manustamise intervallid ning maksimaalsed ööpäevased annused (1, 2)

Toimeaine	Üksikannus	Annustevaheline minimaalne intervall	Maksimaalne ööpäevane annus
M01AB äädikhappe derivaadid ja sarnased ained			
Diklofenak	12,5–100 mg	8 tundi	150 mg
Diklofenak retard	75–150 mg	12–24 tundi	
Atseklofenak	100 mg	12 tundi	200 mg
M01AC oksikaamid			
Pioksikaam	10–20 mg	24 tundi	20 mg
Meloksikaam	7,5–15 mg	12–24 tundi	15 mg
Lornoksikaam	4–8 mg	8–12 tundi	16 mg
M01AE propioonhappe derivaadid			
Ibuprofeen	200–600 mg	4–8 tundi	2400 mg
Naprokseen	275–550 mg	8–12 tundi	1100 mg
Ketoprofeen	25–100mg	6–12 tundi	200 mg
Deksketoprofeen	25 mg	8 tundi	75 mg
M01AH koksiiidid			
Tselekoksiib	100–200 mg	12–24 tundi	400 mg
Etorikoksiib	30–120 mg	24 tundi	120 mg
M01AX teised mittesteroidsed põletikuvastased ained			
Nabumetoon	1000 mg	24 tundi	2000 mg
N02BA01 salitsüülhappe ja selle derivaadid			
Atsetüülsalitsüülhappe	325–1000 mg	4–6 tundi	4000 mg

dele, endotoksiinidele, hormoonidele, kasvufaktoritele. Vastuseks konverteerib COX-2 ensüüm arahidoonhapet põletikulisteks prostaglandiinideks, mis kutsuvadki esile valu, põletiku ja palaviku. Sellest tulenevalt väljendub just COX-2 ensüümi inhibeerimine analgeetilises ning põletikuvastases toimes.

Erinevus toimeainete vahel

Mitmed uuringud on tõestanud, et ekvivalentsete kontsentratsioonide juures on toimeainete efektiivsus sarnane. Samas on teada, et ravivastus toimeaine suhtes võib erinevatel patsientidel varieeruda ning vahepeal on vaja katsetada

mitut toimeainet, et leida endale sobivaim ja toimivaim. Erinevust toimeainete vahel võib kirjeldada kolmest vaatenurgast.

SELEKTIIVSUS

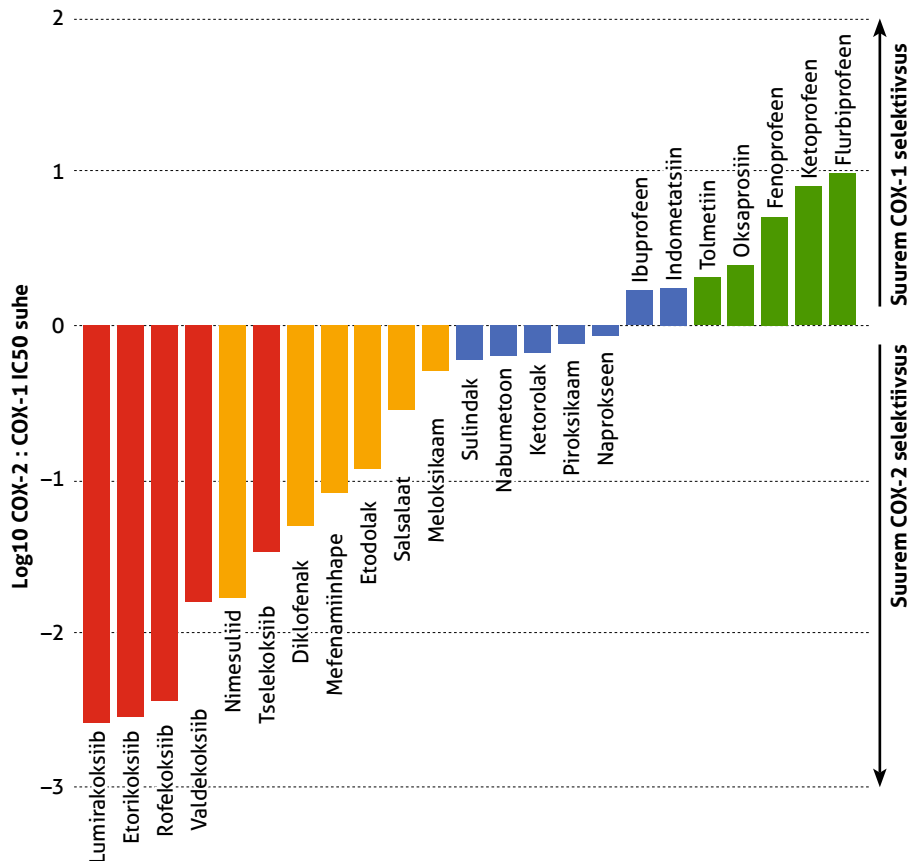
Traditsiooniline MSPVA-de klassifikatsioon mitteselektiivsetest ja selektiivsetest COX inhibiitoritest baseerub katseklaasi (*in vitro*) uuringutel. Toimeaine selektiivsust vaadatakse toimeaine kontsentratsioonide suhtena, mis kuulub COX-1 ja COX-2 inhibitsiooniks 50% ulatuses (vt joonis 1).

Toimeaine võime inhibeerida COX ensüümi on doosist sõltuv. See toimib ka inimese organismis (*in vivo*): selektiivsus COX ensüümi isovormile sõltub manustatud MSPVA annusest. Nii näiteks peetakse ibuprofeeni ja naprokseeni ohutumateks MSPVA-deks, kui ibuprofeeni ööpäevane koguanus ei ületa 1200 mg ning naprokseenil 500 mg (4).

FARMAKOKINEETIKA

Lisaks erinevad toimeained farmakokineetiliste parameetrite poolest. Enamik MSPVA-dest on nõrgad happed, mis imenduvad suukaudsel manustamisel kiiresti ning peaaegu täielikult, seonduvad tugevasti albumiiniga (> 90%) ning on väikese jaotusruumalaga (0,1–0,3 l/kg). Toimeainete eristamisel ning ravimi valimisel mängib olulist rolli toimeaine poolväärtusaeg, mis näitab, mis aja jooksul keha suudab elimineerida verest 50% ainet (vt tabel 2).

Lühikese poolväärtusajaga (vähem kui kuus tundi) toimeained hakkavad kiiremini mõjuma, kuigi toime kaob suhteliselt kiiresti. Pikema poolestusajaga MSPVA-d (poolväärtusaeg üle 10 tunni) toimivad kauem tänu pikendatud COX ensüümi inhibitsiooni võimele, kuigi nende puhul saabub toime aeglasemalt ning annuste vahel jääb väiksem võimalus



Joonis 1. MSPVA-de selektiivsus COX-i isovormide suhtes (49).

aeglasemalt ning annuste vahel jääb väiksem võimalus COX aktiivsuse taandamiseks, mis soodustab kõrvaltoimete teket. (5, 6)

GENEETILINE POLÜMORFISM

Veel üks faktor, mis mõjutab ravivastust, on inimeste geneetiline ensüümide variaabelsus ehk polümorfism. Näiteks on uuritud, et inimese CYP2C9 ensüümi, aga ka mitmete teiste geenide polümorfism mõjutab MSPVA-de metabolismi ja eritumist, mõjutades sellega nende ainete toime efektiivsust ning kõrvaltoimete tekkimise riski inimestel erinevalt. (7, 8)

Ohutus ja kõrvaltoimete profiil

MSPVA põhjustatud kõrvaltoimed olenevad patsiendi tervislikust seisundist, tema kasutatud ravimitest, MSPVA kasutamise režiimist, kasutatud MSPVA kontsentratsioonist ning teatud määral ka valitud toimeainetest. Hinnanguliselt on ravimite kõrvaltoimetega seotud 5–7% hospitaliseerimistest, millest omakorda 12% on seotud MSPVA-de kasutamisega (12). Kõrvaltoimete ilmnemise suhteline vahe tuleneb toimeainete selektiivsusest COX-1 ja COX-2 vahel.

Gastrointestinaaltrakti kõrvaltoimed

COX-1 inhibeerimine väljendub mao kaitsvate ainete, nt prostatsükliinide, vähenenud produktsioonis. Selle tulemusena esineb MSPVA-de kasutamisel risk gastrointestinaaltrakti (GI) kõrvaltoimete tekkeks, mille hulgas on mao limaskesta erosioonid, peptiline haavand, seedetrakti verejooks, perforatsioon ja obstruktsioon. Nendest kõrvaltoimetest on ohustatud eelkõige vanemad kui 60-aastased patsiendid; aspiriini, antikoagulantide, antiagregantide,

“Pikema poolestusajaga MSPVA-d (poolväärtusaeg üle 10 tunni) toimivad kauem tänu pikendatud COX ensüümi inhibitsiooni võimele, kuigi nende puhul saabub toime aeglasemalt ning annuste vahel jääb väiksem võimalus COX aktiivsuse taandamiseks, mis soodustab kõrvaltoimete teket.

Tabel 2. Eestis registreeritud MSPVA-de farmakokineetilised parameetrid ja COX selektiivsus (1)

Toimeaine	Poolväärtusaeg
Atseklofenak	2–4 tundi
Atsetüülsalitsüülhape	20 min – 15 tundi
Deksketoprofeen	4–6 tundi
Diklofenak	1–2 tundi
Etorikoksiib	20 tundi
Ibuprofeen	2–2,5 tundi
Ketoprofeen	2–4 tundi
Lornoksikaam	3–4 tundi
Meloksikaam	13–20 tundi
Nabumetoon	22,5–30 tundi
Naprokseen	12–15 tundi
Piroksikaam	30–50 tundi
Tselekoksiib	11–16 tundi

serotoniini tagasihaarde inhibiitorite ning kortikosteroidide kasutajad ning inimesed, kellel juba eelnevalt esines peptiline haavand või muud ülemise seedetrakti haigused (12).

Kõige suurem suhteline risk GI kõrvaltoimete esilekutsumiseks arvatakse olevat ketoprofeenil ning piroksikaamil, kõige väiksem tselekoksiibil ja ibuprofeenil (< 1200 mg). (6, 11, 12)

GI kõrvaltoimete vältimiseks on eelistatud toimeained, mis on suurema selektiivsusega COX-2 suhtes, või prootonpumba inhibiitorite (PPI) lisamine. Uuringud näitavad, et mitteselektiivsed MSPVA-d on GI-traktil ohtlikumad, kui selektiivsed COX-2 inhibiitorid. PPI lisamine mitteselektiivsele MSPVA-le vähendab GI kõrvaltoimete riski ning

MSPVA monoterapiaga GI kõrvaltoimete riski 39–64% (13).

Südame-veresoonkonna kõrvaltoimed

On tõestatud, et MSPVA-del on ebasoodne mõju südame-veresoonkonnale, mis avaldub rohkem COX-2 selektiivsete MSPVA-de tarvitamisel. Kõrvaltoimed väljenduvad vererõhu tõusu, kongestiivse südamepuudulikkuse arengu või süvenemisenä. Pikaajalistel kasutajatel on suurem infarkti, insuldi, kodade virvenduse ning trombootiliste sündmuste oht. (6) Uuringud näitavad, et ka suurema COX-2 selektiivsusega mitteselektiivsed MSPVA-d (nt diklofenak, atseklofenak) on seotud insuldi tekke riskiga, kusjuures ibuprofeeni ja naprokseeni puhul pole see seos tõestatud (9).

Veel üks suur ülevaatlik uuring näitas, et kõikide MSPVA dooside suurenemisel, v.a naprokseenil, kaasnevad proportsionaalselt südame-veresoonkonna riskid. 2011. aastal tehtud uuringus näidati, et pidev MSPVA-de kasutamine kahe aasta jooksul suurendab insuldiriski 64% (10).

MSPVA-d, eriti COX-2 inhibiitorid, on vastunäidustatud patsientidele, kes põdesid müokardiinfarkti; kellel on diagnoositud kongestiivne südamepuudulikkus ning isheemiline südamehaigus; kellel esineb aktiivne verejooks.

Neerud

Halvnenud neerufunktsiooniga patsiendid ei ole võimelised efektiivselt eritama MSPVA-d ja metaboliite, seega on

“On tõestatud, et MSPVA-del on ebasoodne mõju südame-veresoonkonnale, mis avaldub rohkem COX-2 selektiivsete MSPVA-de tarvitamisel.

ne nefriit, neerude papillaarne nekroos ning krooniline neerupuudulikkus. MSPVA-d on vastunäidustatud patsientidele, kelle eGFR väärtus on väiksem kui 30 ml/min/m². (6)

Hingamissüsteem

Hingamissüsteemiga seotud MSPVA-de tüsistused esinevad pigem harva. COX-1 inhibiitorid võivad soodustada ägedat hingamisteede põletikku, mida nimetatakse aspiriini põhjustatud astmaks. Sellest on ohustatud kõige rohkem olemasoleva astma diagnoosiga inimesed ning tüsistus võib väljenduda kõhahoo, silmapõletiku, ninakinnisuse või ohtliku bronhospasmina, mis kulgeb anafülaksia sarnaselt. Hingamissüsteemi kõrvaltoimete suhtes on ohutumad COX-2 inhibiitorid, mis seega võivad olla riskirühma patsientidel eelistatud. (12)

Pidev kasutamine vajab arsti jälgimist

Patsiendid, kes kasutavad kroonilise valu ja põletikuliste haigustega pidevalt MSPVA-d, peaksid kontrollima perearstil vähemalt kord aastas hemogrammi koos leukogrammiga, seerumi elektrolüütide, neerude ja maksa funktsiooni.

Riskirühma kuuluvad patsiendid, sh eakad, aneemiaga, neerude alatalitlusega, ravimite põhjustatud maksakahjustusega, vajavad sagedasemat kontrolli.

Koostoimed

Peamine printsiip ratsionaalseks farmakoterapiaks on maksimaalne efektiivsus koos minimaalse kõrvaltoimete ohuga. Ohutu ravi rakendamine sõltub

“MSPVA põhjustatud kõrvaltoimed olenevad patsiendi tervislikust seisundist, tema kasutatud ravimitest, MSPVA kasutamise režiimist, kasutatud MSPVA kontsentratsioonist ning teatud määral ka valitud toimeainetest.

antud kombinatsiooni ohutus GI-traktil võrdsustub COX-2 inhibiitorite ohutusega. Ohutuimaks MSPVA kombinatsiooniks GI kõrvaltoimete esinemise suhtes on selektiivse COX-2 inhibiitori kombinatsioon prootonpumba inhibiitoritega, mis vähendab võrreldes mitteselektiivse

nad ohustatud toksiliste nähtude tekest. MSPVA-dest tulenev nefrotoksilisus väljendub neerufunktsiooni languses, elektrolüütide tasakaaluhäiretes (sh hüperkaleemias, naatriumiretensioonis), tursetes. Tüsistusena võivad ilmneda nefrootiline sündroom, äge interstitiaalne

mitmetest faktoritest, üks nendest on ravimite koostoimete arvestamine ja minimeerimine.

Enamik MSPVA-dest metaboliseerub maksas CYP450 süsteemi kaudu. MSPVA-de metabolismis on suure tähtsusega CYP2C9 ensüüm, mille kaudu metaboliseeruvad näiteks meloksikaam, naprokseen, ibuprofeen, diklofenak, tselekoksiib. Nende ainete puhul mängivad rolli nii ensüümi inhibiitorid (nt klopidogreel, flukonasoon, metronidasool), mis võivad valuvaigisti toimet tugevdada ning kõrvalmõjusid suurendada, kui ka ensüümi indutseerijad (nt karbamasepiin, naistepuna), mille koosmanustamisel võib MSPVA toime jääda ebapiisavaks.

Oluline koostoime esineb suukaudsete antikoagulantide, trombolüütiliste ainete, antiarütmikute, kortikosteroidide, serotoniini tagasihaarde inhibiitoritega, mille tagajärjel suureneb eelnevalt nimetatud GI kõrvaltoimete tekkimine.

Eraldi tooks esile koostoimet kardioprotektiivsetel eesmärkidel kasutatava atsetüülsalitsüülhappega (ASH). Vaatamata väikesele manustatud ASH kontsentratsioonile soodustab antud interaktsioon GI veritsuse riski. Kõik patsiendid, kes manustavad ASH kombinatsiooni MSPVA-ga, võiksid tüsistuste vältimiseks kasutada väikeses annuses PPI-t. Kui koosmanustamine on vältimatu, siis vastunäidustuste puudumi-

rimisega trombotsüütide peal. MSPVA-d, nagu ibuprofeen ja naprokseen, konkureerivad pöördvalt COX-1 sidumise pärast ning selle tulemusena ASH toime nõrgeneb. Antud interaktsiooni vältimiseks soovitatakse võtta ASH-d kaks tundi enne või kaheksa tundi pärast MSPVA manustamist. (12)

Samuti esineb MSPVA-del koostoime vererõhuravimitega, mille tulemusena võib vererõhu kontroll jääda ebapiisavaks. Kõrgenenud vererõhu korral võiksid MSPVA-d olla kasutusel väiksema efektiivse annusena ning võimalikult lühikese kuurina. Kui MSPVA kuuri ajal vererõhk tõuseb, siis on soovitatav MSPVA kasutamine lõpetada. (12)

Ohtlik koostoime võib esineda metotreksaadi kasutamisel – MSPVA-d võivad vähendada metotreksaadi kliirensit, kutsudes esile metotreksaadi plasma kontsentratsiooni tõusu ning viia toksilisuse riskile.

Kokkuvõte

MSPVA-d on väga tõhus ravimirühm ägeda ja kroonilise valu ning põletiku raviks, mille kasutamine vähendab opioidi vajadust. MSPVA-de kasutus eakatel ning südame-veresoonkonna-, gastrointestinaaltrakti ning neeruhaiguste patsientidel peab olema väga hoolikalt kaalutletud.

“MSPVA-d, eriti COX-2 inhibiitorid, on vastunäidustatud patsientidele, kes põdesid müokardiinfarkti; kellel on diagnoositud kongestiivne südamepuudulikkus ning isheemiline südamehaigus; kellel esineb aktiivne verejooks.

sel peetakse eelistatuimaks toimeaineks tselekoksiibi kuni 200 mg ööpäevases annuses, kuna sellel on kõige väiksem koostoime aspiriiniga. Alternatiiviks on naprokseen või ibuprofeen väiksemas toimivas annuses koos sobiliku mao- kaitsega. (12)

Samuti on näidatud, et MSPVA-de kasutamine ASH taustal mõjutab viimase toimet. ASH ennetav toime südame-veresoonkonna tüsistustele on seotud pöördumatu COX-1 ensüümi atsetülee-

GI kõrvaltoimete suure riski korral võib kerge valu raviks alustada parasetamoolist, MSPVA eelistamisel tuleks kasutada lühiajaliselt prootonpumba inhibiitorit või pöörduda arsti poole sobiva raviskeemi koostamiseks.

Oma kahjulike kaastoimete tõttu gastrointestinaaltraktile ning südame-veresoonkonnale ei ole MSPVA-d sobilikud kõikidele patsientidele ning vastunäidustused peavad olema valuravi planeerimisel arvestatud.

Kõige ratsionaalsem on ravimi manustamine väikseima toimiva doosiga ning nii lühikese kuurina, kui võimalik. Mõnel juhul kasutatakse siiski ägeda valu korral ravi alguses suurema doosiga MSPVA-d, millel on lühike poolestusaeg (nt ibuprofeen) ning kui valuvaigistav efekt on saavutatud, siis vähendatakse doosi minimaalse toimiva annuseni. Kroonilise valu korral on eelistatud pikima poolestusajaga MSPVA-d (nt naprokseen, COX-2 inhibiitorid), kuna ühest manustamisest piisab pikemaks perioodiks.

Krooniliste põletikuliste haiguste puhul soovitatakse vähemalt kahe nädalast ravikuuri, et hinnata valitud toimeaine efektiivsust. Kui ravimi toime pole piisavalt tõhus, siis soovitatakse proovida muud MSPVA toimeainet alternatiivsest klassist (vt tabel 1). Kroonilise valu puhul on oluline võtta valuvaigistit regulaarselt skeemi järgi, seega eeldab ravi korraliku ravisooustumust. (5)

Kasutatud kirjandus

1. Ravimiregister: <https://ravimiregister.ee/> (vaadatud 09.2022)
2. Uptodate: Nonsteroidal antiinflammatory drugs (NSAIDs) and acetaminophen: Usual oral dosing for adults with pain or inflammation and selected characteristics (vaadatud 09.2022) https://www.uptodate.com/contents/nsaids-therapeutic-use-and-variability-of-response-in-adults?search=nsaids&source=search_result&selectedTitle=2~147&usage_type=default&display_rank=1#H8
3. Perioperatiivne ägeda valu käsitus, RJ-R/8.1–2016. Ravijuhendite nõukoda. 2016
4. Bonnesen K, Schmidt M. Recategorization of Non-Aspirin Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs According to Clinical Relevance: Abandoning the Traditional NSAID Terminology. *Can J Cardiol* 2021; 37(11): 1705–1707.
5. Ong CK, Lirk P, Tan CH, et al. An evidence-based update on nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Clin Med Res* 2007; 5(1): 19–34.
6. Hunter TS, Robison C, Gerbino P. Supplements and Featured Publications, Emerging Evidence in NSAID Pharmacology: Important Considerations for Product Selection. *Am J Manag Care* 2015; 21(7 Suppl): S139–47.
7. Theken KN, Lee CR, Gong L, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guideline (CPIC) for CYP2C9 and Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs. *Clin Pharmacol Ther* 2020; 108(2): 191–200.
8. Agúndez JAG, Formea C, Gaedigk A, et al. Editorial: NSAIDs Pharmacogenomics. *Front Pharmacol* 2021; 12: 798447.
9. García-Poza P, de Abajo FJ, Gil MJ, et al. Risk of ischemic stroke associated with non-steroidal anti-inflammatory drugs and paracetamol: a population-based case-control study. *J Thromb Haemost* 2015; 13(5): 708–18.
10. Barthélémy O, Limbourg T, Collet JP, et al. Impact of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) on cardiovascular outcomes in patients with stable atherothrombosis or multiple risk factors. *Int J Cardiol* 2013; 163(3): 266–271.
11. Castellsague J, Riera-Guardia N, Calingaert B, et al. Safety of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (SOS) Project. Individual NSAIDs and upper gastrointestinal complications: a systematic review and meta-analysis of observational studies (the SOS project). *Drug Saf* 2012; 35(12): 1127–46.
12. Uptodate: Nonselective NSAIDs: Overview of adverse effects (vaadatud 09.2022) <https://www.uptodate.com/contents/nonselective-nsaids-overview-of-adverse-effects>
13. Bakhriansyah M., Souverein P.C., Boer A., Klungel O.H. Gastrointestinal toxicity among patients taking selective COX-2 inhibitors or conventional NSAIDs, alone or combined with proton pump inhibitors: a case-control study, 2017, <https://doi.org/10.1002/pds.4183>