

geneesmiddelenbulletin

VERSCHIJNT EENMAAL PER VEERTIEN DAGEN

(wordt door het Ministerie van Sociale Zaken en Volksgezondheid aan alle praktizerende artsen en apothekers in Nederland toegezonden)

Redactieraad: Dr. G. Blomhert, 's-Gravenhage; Dr. J. Bijlmer, Deventer; Prof. Dr. R. H. Cormane, Amsterdam; R. Drion, Leidschendam; Prof. Dr. J. C. van Es, Utrecht; Prof. Dr. T. Huizinga, Groningen; Dr. K. F. Kerrebijn, Rotterdam; L. Kuenen, Leiden; J. B. Lenstra, Rotterdam; Prof. Dr. E. Mandema, Groningen; Dr. F. A. Nelemans, Leidschendam; Prof. Dr. E. L. Noach, Leiden; Prof. Dr. J. van Noordwijk, Utrecht; Dr. S. J. Nijdam, Utrecht; J. H. Pannekoek, Deventer; Dr. P. Siderius, Leidschendam; Dr. L. B. J. Stuyt, 's-Gravenhage; Dr. L. I. Swaab, Amsterdam; Dr. C. A. Teijgeler, Leidschendam; Prof. Dr. D. de Wied, Utrecht

Redactiestaf: H. Olthuis, Leidschendam; Dr. J. van der Meer, Leidschendam

Redactie-adres: Geneesmiddelenbulletin, Dokter Reijersstraat 10, Leidschendam. Telefoon 070-694211 tst. 2337. Telex: 32362 Soza-Lsdm.
Copyright: Geneesmiddelenbulletin

Jaargang 3, nr. 20

24 oktober 1969.

ANALGETICA (4) *

Pyrazolonderivaten

Analgetische werking

Het analgetisch effect van fenazon, aminofenazon, fenylbutazon en oxyfenbutazon is ongeveer gelijk aan dat van acetosal; een perifeer aangrijppingspunt wordt waarschijnlijk geacht. De pijnstilling door pyrazolonderivaten wordt mede toegeschreven aan "antipyretische" en "antiflogistische" eigenschappen; dit verklaart wellicht dat deze stoffen vooral bij arthritiden werkzaam zijn. De pyrazolonderivaten worden in het maag-darmkanaal snel en vrijwel volledig geresorbeerd; maximale plasmaspiegels worden na ongeveer 2 uur bereikt. Van pyrazolonderivaten wordt het grootste deel als onwerkzame metabolieten geëlimineerd. De omzetting geschiedt voornamelijk in de lever; van fenazon (Antipyrin^(R)) en aminofenazon (Pyramidon^(R)) wordt ongeveer 5% onveranderd in de urine uitgescheiden. Fenylbutazon (Butazolidin^(R)) wordt in het lichaam o.m. omgezet in oxyfen(yl)butazon. Van fenylbutazon wordt 4% als oxyfenbutazon in de urine teruggevonden; deze metaboliet zou verantwoordelijk zijn voor o.m. het "antiflogistische" effect van fenylbutazon.

Bij i.m. toediening van fenylbutazon geschiedt de resorptie ten gevolge van lokale binding aan weefseleiwitten aanmerkelijk trager dan bij orale toediening; er verloopt 8 uur alvorens een maximale bloedspiegel wordt bereikt.

De halfwaardetijd van fenazon is ongeveer 6 uur, van aminofenazon ongeveer 4 uur, van fenylbutazon en oxyfenbutazon (Tanderil^(R)) 72 uur.

Bij voortgezet gebruik van fenylbutazon worden na 3-4 dagen constante bloedspiegels bereikt.

Fenylbutazon en propyfenazon (isopropyl-antipyrine) passeren de placenta; deze stoffen kunnen 2 uur resp. 20 minuten na inspuiten bij de moeder, in het navelstrengbloed concentraties bereiken die ongeveer de helft van die in het bloed van de moeder bedragen.

Fenylbutazon wordt niet, maar propyfenazon wordt wél met de moedermelk uitgescheiden (48).

Bijwerkingen

Maagdarmverschijnselen. Aminofenazon (Pyramidon^(R)) en het oplosbare derivaat daarvan (noramidopyrinium-methaansulfonaatnatrium) (Novalgin^(R)) alsmede fenazon (Antipyrin^(R)) geven doorgaans in de gebruikelijke doses geen aanleiding tot maagdarmklachten.

Fenylbutazon (Butazolidin^(R)) en oxyfenbutazon (Tanderil^(R)) daarentegen veroorzaken frequent maagdarmklachten zoals anorexie, misselijkheid en braken. Er kunnen gastritis, melaena en haematemesis optreden. De maagdarm-

stoornissen ontstaan ook na parenterale toediening !

Hematologische afwijkingen. De pyrazolonderivaten kunnen waarschijnlijk alle leucocytopenie en agranulocytose veroorzaken; de eerste verschijnselen zijn lesies van mond- en keelslijmvlies. De frequentie waarin deze bijwerking kan optreden is niet bekend; het risico wordt bij aminofenazon geschat op 0,01%. De geleidelijk optredende leucocytopenie en agranulocytose zijn uitingen van de toxische werking. Agranulocytose kan echter ook plotseling aan de dag treden; er is dan sprake van een overgevoelighedsreactie. De overgevoeligheid zou verband houden met de fenazonkern in de chemische structuur. Recidieven kunnen niet alleen gemakkelijk optreden na het hernieuwde gebruik van zeer geringe doses van dezelfde stof, maar evengoed na toepassing van andere derivaten uit de pyrazolongroep (49).

<i>Analgetica met de fenazonkern</i>	
<u>fenazon</u>	= dimethylfenylpyrazolon = Antipyrin(R)
<u>aminofenazon</u>	= dimethylamino-dimethylfenylpyrazolon = Amidopyrine(R) = Pyramidon(R); tevens bestanddeel van Arantil(R), Arcobutina(R), Asthmolysine D(R), Asthmolysine M(R), Brancasyth(R), Bronastex(R), Cibalgine(R), Ditonal(R), Dolorphen Comp. (R), Icobudon(R), Irgapyrin(R), Lydalgol-Branca(R), Nealgyl(R), Periodex(R), Sedacones(R), Solpyron(R), Spasmo-Cibalgine(R), Spasmo-Cibalgine Comp. (R), Veramon(R)
<u>noramidopyrinium-methaansulfonaatnatrium</u>	= novaminsulfon = metamizol = Dipyron(R) = Novalgin(R); tevens bestanddeel van Baralgin(R) en Buscopancompositum(R)
<u>propyfenazon</u>	= isopropyl-dimethylfenylpyrazolon = isopropylfenazon; tevens bestanddeel van Saridon(R)
<u>isopropylaminofenazon</u>	= isopropylamino-dimethylfenylpyrazolon = Isopyrin(R); tevens bestanddeel van Tomanol(R)
<u>fenylbutazon</u>	= Butazolidin(R); tevens bestanddeel van Irgapyrin(R) en van Tomanol(R)
<u>oxyfenbutazon</u>	= oxyfenylbutazon = Tanderil(R)
<u>sulfinpyrazon</u>	= Enturen(R)

Fenazon en aminofenazon hebben voor zover bekend geen invloed op de erythrocyten en trombocyten; evenwel zou fenylbutazon aanleiding kunnen geven tot aplasie van het beenmerg en tot trombocytopenie. Ook het ontstaan van leukemie is met het gebruik van fenylbutazon in verband gebracht (14).

Nierafwijkingen. De pyrazolonderivaten zijn potentieel schadelijk voor de nier. Zij veroorzaken veranderingen in de natrium- en chlooruitscheiding en waterretentie. Bij voortgezet gebruik kan het lichaamsgewicht aanzienlijk toenemen; bij oudere patienten en bij patienten met cardiovasculaire stoornissen kan dit aanleiding geven tot acuut optreden van decompensatio cordis (50). Verhoogde uitscheiding van tubulus-epitheelcellen, hematurie, necrose van de tubuli en de nierpapil door pyrazolonen zijn zowel bij dierproeven als bij onderzoeken bij de mens waargenomen (31). Deze afwijkingen kunnen vooral bij langdurig gebruik van hoge doses worden verwacht, maar ook na toepassing van therapeutische doses is o.m. (microscopische) hematurie opgetreden.

Overige bijwerkingen. De pyrazolonderivaten worden grotendeels in de lever gemetaboliseerd. Leverbeschadiging is na toepassing van therapeutische doses niet waargenomen; na hoge doses kan door een beschadiging van levercellen en/of een intrahepatische galstuwing icterus optreden.

Fenylbutazon en oxyfenbutazon kunnen huidafwijkingen (urticaria, exanthemen) en jeuk veroorzaken. Fenylbutazon en oxyfenbutazon versterken het effect van coumarinederivaten; zij verhogen de hypocoagulabiliteit van het bloed tijdens antistollingsbehandeling.

Indomethacin

Analgetische werking

Het effect van indomethacin (Indocid(R)) treedt alleen op bij gewrichtsaandoeningen zoals jicht, spondylitis ankylopoetica, arthrosis en bij reumatoide arthritis. Bij een aantal vergelijkende onderzoeken bij aan reumatoide arthritis lijdende patienten bleek objectief (beweeglijkheid van de gewrichten en knijpkracht) het effect van 100 mg indomethacin per dag overeen te komen met dat van 4 g (!) acetosal per dag, en het effect van 75-200 mg indomethacin per dag met dat van 300 mg fenylbutazon per dag. De patienten gaven echter de voorkeur aan acetosal of fenylbutazon (51). Indomethacin heeft bij gemiddeld 50% van de gevallen van reumatoide arthritis een gunstig effect (52,53,54).

Aan indomethacin worden op grond van dierproeven "ontstekingsremmende" en "antipyretische" eigenschappen toegeschreven (53,55). Indomethacin wordt zowel bij orale als bij rectale toediening goed geresorbeerd; in de gebruikelijke dosering van 50 mg rectaal (suppositoria in polyethyleenglycol-basis) werden aanmerkelijk hogere bloedspiegels bereikt dan in de normale dosering van 25 mg oraal (in capsules) (56,57). Ongeveer 2 uur na de orale toediening wordt de maximale bloedspiegel bereikt; de halfwaardetijd bedraagt ongeveer 2 uur. Van de toegediende hoeveelheid wordt 30-50% als glucuronide met de urine, de rest met de faeces uitgescheiden (55,56,58). Het is niet bekend of indomethacin de placenta passeert.

Bijwerkingen

Maagdarmverschijnselen. Het optreden van maagdarmklachten zoals misselijkheid, braken en diarree komt bij ongeveer 25% van de patienten voor (53). Indomethacin kan, afhankelijk van de toegepaste dosering (52) aanleiding geven tot het optreden van maagbloedingen, ook bij hen die voordien niet aan een maag- of darmzweer hebben geleden; het bloedverlies kan dan enkele ml per dag bedragen (bij acetosal tot 10 ml/dg) (59). Indomethacin kan ulcera in maag of duodenum veroorzaken, hetgeen met ernstige bloedingen gepaard kan gaan (60, 61,62).

Hematologische afwijkingen. Bloedafwijkingen en beenmergbeschadiging treden voor zover bekend zeer zelden op; indomethacin kan een hypoplastische anemie veroorzaken of verergeren en de aggregatie van de trombocyten verstoren (nontrombocytopenische purpura) (63).

Overige bijwerkingen. Nier- of leverbeschadiging door indomethacin is tot nu toe niet beschreven; indomethacin kan wel toxisch voor het pancreas zijn en acute pancreatitis veroorzaken (64).

Bij 20-60% van de patienten traden hoofdpijn en duizeligheid op, met name bij doseringen boven 100 mg per dag. Indomethacin kan aanleiding geven tot het optreden van cornea- en retina-afwijkingen (keratopathieën; gestoorde donkeradaptatie); ook psychische stoornissen zijn beschreven (65,66,67). Hoewel de klachten bij voortzetten van de therapie meestal afnemen, kan de hoofdpijn dermate hevig zijn dat de toediening moet worden gestaakt (53,59).

Antranilzuurderivaten

Analgetische werking

Mefenaminezuur* (Ponstan^(R)) en flufenaminezuur hebben een matig analgetisch effect; aan deze stoffen wordt tevens een remmend effect op ontstekingsreacties en een "antipyretisch" effect toegeschreven (68,69). De pijnstillende werking van antranilzuur derivaten komt alleen duidelijk tot uiting bij chronisch verlopende gewrichtsaandoeningen.

Het is niet aangetoond, dat mefenaminezuur en flufenaminezuur pijnstillend werken bij acute traumatische pijn, b.v. postoperatief of postpartum (73). Uit een dubbelblind opgezet onderzoek bij patienten met rheumatoïde arthritis bleek, dat de toepassing van mefenaminezuur of flufenaminezuur geen betere resultaten opleverde dan het gebruik van acetosal of fenylbutazon. Het bleek dat 2,5 g acetosal, 0,3 g fenylbutazon, 1,5 g mefenaminezuur of 0,6 g flufenaminezuur, eenzelfde effect hadden. Prednison in een dosering van 7,5 mg gaf echter méér verlichting van de klachten (70,71). Bij de bestrijding van pijnlijke aandoeningen van skeletspieren en van de pijn bij osteo-arthritis of rheumatoïde arthritis had 500 mg mefenaminezuur hetzelfde effect als 600 mg acetosal of 100 mg fenylbutazon of 25 mg indomethacin of 750 mg paracetamol (72,73). Mefenaminezuur versterkt het effect van coumarinederivaten. Het is niet bekend of de antranilzuur derivaten de placenta passeren.

* N.B. niet te verwarren met mefenaminehydrochloride = orfenadrine = (Disipal^(R))

Bijwerkingen

Maagdarmverschijnselen. Bij 30% van de met mefenaminezuur behandelde patiënten trad constipatie op; bij 10% diarree. In enkele gevallen trad hematemesis, occult of manifest bloedverlies op, waarbij een ulcus ventriculi kon worden aangetoond (68,70,72,73,74).

Hematologische afwijkingen. Bij enkele patiënten, die met mefenaminezuur werden behandeld, trad leucocytopenie op; deze verdween na het staken van de behandeling. Ook werden agranulocytose en hemolytische anemie waargenomen (67,71).

Nierafwijkingen. Mefenaminezuur en flufenaminezuur zijn wellicht schadelijk voor de nier; in de dierproef ontstonden, bij toediening van antranilzuur derivaten gedurende langere tijd, papiloedeem en papilnecrose.

Overige bijwerkingen. Huidverschijnselen (erytheem, maculo-papuleuze exanthenen) komen bij ongeveer 10% van de met mefenaminezuur behandelde patiënten voor. Een aantal patiënten klaagde over slaperigheid, duizeligheid en misselijkheid.

Glafenine

Analgetische werking

Glafenine (Glifanan^(R)) is een 4-aminochinoline derivaat, waarover nog weinig bekend is; chemisch is het verwant aan cinchofeen en het is afgeleid van chlo-roquine.

Glafenine heeft in doses van 200-400 mg bij acute pijn (na trauma of operatie, na kiesextractie), bij hoofdpijn en mogelijk ook bij chronische pijn (arthritiden), ongeveer hetzelfde pijnstillende effect als 500 mg acetosal. Voor het bereiken van een voldoende pijnstillend effect waren echter vaak doseringen variërend van 400 tot 1200 mg per dag vereist.

Bijwerkingen

Bij kortdurend gebruik van glafenine kunnen maagdarmverschijnselen zoals misselijkheid, braken, duizeligheid en slaperigheid optreden. Over de bijwerkingen, die bij een gebruik van langere duur (zoals bij arthritiden) of een herhaalde kortdurende toepassing kunnen optreden, staan nog weinig objectieve gegevens ter beschikking. Het is niet bekend of glafenine de placenta passeert.

Conclusie Analgetica (3) en (4)

De perifeer én centraal aangrijpende analgetica hebben een matig pijnstillend effect.

Het is niet duidelijk, welke rol de "antiflogistische" en "antipyretische" eigenschappen, die aan sommige stoffen uit deze groep analgetica worden toegeschreven, bij de pijnstilling spelen.

Bij het bepalen van de keuze van een analgeticum moeten - naast de indicatie - vooral de bijwerkingen als uitgangspunt worden genomen. Voor de dagelijkse praktijk zijn met name van belang het risico van maagbloedingen, het optreden van trombocytopathie (vóór heelkundige ingrepen géén salicylaten toedienen) en de interactie met anticoagulantia.

Op grond van de op dit moment beschikbare gegevens zou als "algemeen analgeticum" paracetamol de voorkeur verdienen; nader onderzoek is echter nog noodzakelijk (37).

Er zijn geen feiten bekend, die een rationele farmacotherapeutische basis zouden kunnen vormen voor de toepassing van combinaties van analgetica. Onderzoekingen over de interacties van de componenten ontbreken vrijwel geheel, hetgeen o.m. betekent dat nòch over de invloed van het combineren op het patroon van de bijwerkingen, nòch over een eventuele potentiëring van het analgetisch effect een gefundeerde uitspraak kan worden gedaan. Vooralsnog kan bij de toepassing van combinatie-analgetica niet van een rationeel, doch slechts van een traditioneel gebruik worden gesproken.

