



Cykl „Farmakoterapia” koordynowany przez prof. dr. hab. med. Marka Drożdżika,
Kierownika Katedry Farmakologii Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie

Porównanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ)

dr n. med. Jarosław Woron^{1,2}

prof. dr hab. med. Jerzy Wordliczek²

prof. dr hab. med. Jan Dobrogowski³

¹ Zakład Farmakologii Klinicznej Katedry Farmakologii UJ CM, Kraków

² Klinika Leczenia Bólu i Opieki Paliatywnej Katedry Chorób Wewnętrznych i Gerontologii UJ CM, Kraków

³ Zakład Badania i Leczenia Bólu Katedry Anestezjologii i Intensywnej Terapii UJ CM, Kraków

Medycyna po Dyplomie 2011(20); 6(183): 55-63

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) są, obok leków przeciwbakteryjnych, najczęściej stosowanymi lekami. Ich mechanizm działania wiąże się przede wszystkim z zahamowaniem syntezy prostaglandyn pośredniczących w rozwoju odczynu zapalnego, m.in. prostaglandyny E2, której stężenie w wysięku zapalnym osiąga bardzo wysokie wartości. Wszystkie NLPZ w zakresie porównywalnych dawek charakteryzują się podobnym działaniem przeciwzapalnym i przeciwbólowym. Różnią się natomiast pomiędzy sobą następującymi cechami:

- parametrami farmakokinetycznymi – zarówno jeśli chodzi o ich dystrybucję do miejsca zapalenia, jak i okres półtrwania
- zróżnicowanym wpływem na poszczególne izoformy cyklooksygenazy
- pozacyklooksygenazowymi mechanizmami działania
- ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych i ich profilem
- przeciwwskazaniami i ograniczeniami w stosowaniu.

Wybór NLPZ nie może być więc przypadkowy i musi się opierać zarówno na skuteczności, jak i bezpieczeństwie stosowania konkretnego leku z tej grupy.

NLPZ są inhibitorami syntezy prostaglandyn – wpływają na ich cyklooksygenazę. Istnieją dwie izoformy cyklooksygenazy – konstytutywna (COX-1) i indukowana (COX-2). COX-1 występuje w organizmie w warunkach fizjologicznych (płytki krwi, błona śluzowa żołądka, nerki, śródbłonek) i bierze udział w przemianie kwasu arachidonowego do prostaglandyny E2 i I2 oraz tromboksanu A2. Działa więc cytoprotekcyjnie na przewód pokarmowy, wpływa korzystnie na przepływ krwi w nerkach oraz reguluje czynność płytek krwi. Natomiast cyklooksygenaza 2 (COX-2) powstaje głównie w następstwie działania endotoksyny lub cytokin prozapalnych (IL-1, TNF- α), a obecność mRNA kodującego COX-2 stwierdzono w zmienionych zapalnie tkankach. COX-2 odpowiada za powstanie prostaglandyn indukujących wzrost przepuszczalności naczyń, obrzęk i ból. Należy jednak podkreślić, że COX-2 występuje w organizmie także w warunkach fizjologicznych (konstytutywna COX-2) w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN), komórkach kanałków nerkowych, układu rozrodczego, śródbłonna i oskrzeli. COX-2 jest indukowana pod wpływem steroidów płciowych

w trakcie owulacji i ciąży. Obecność tej izoformy cyklooksygenazy stwierdzono również w obszarze gojącego się owrzodzenia przewodu pokarmowego oraz w trakcie zapalenia indukowanego przez *Helicobacter pylori*.

W 2002 r. odkryto białko, które nazwano COX-3. Jest to odmiana COX-1 powstająca na drodze potranskrypcyjnej modyfikacji mRNA COX-1. COX-3 występuje m.in. w strukturach OUN, a jej aktywność jest hamowana przez paracetamol, metamizol oraz niektóre inne NLPZ (np. diklofenak) w małych dawkach.

Odkrycie COX-3 przyczyniło się do powstania hipotezy „kontinuum COX”, według której możliwe jest powstawanie wielu odmian COX o różnym sposobie regulacji ekspresji (np. konstytutywna COX-2).

Większość NLPZ hamuje obie izoformy COX. Za działania niepożądane związane ze stosowaniem NLPZ odpowiada przede wszystkim zahamowanie COX-1, natomiast działanie przeciwzapalne wynika z zahamowania COX-2. Udowodniono również, iż NLPZ wpływają na hamowanie czynnika jądrowego NF- κ B, który reguluje proces transkrypcji genowej prozapalnych cytokin. Działanie przeciwzapalne NLPZ związane jest też z aktywacją lipoksyn (głównie lipoksyny A), które są endogennymi mediatorami przeciwzapalnymi. W ostatnich latach pojawiły się publikacje,¹ z których wynika, że mechanizm przeciwzapalnego działania NLPZ wiąże się prawdopodobnie także z zahamowaniem ekspresji indukowalnej syntazy tlenku azotu (iNOS – *inducible nitric oxide synthase*), enzymu ściśle związanego z rozwojem stanu zapalnego w uszkodzonych tkankach. Ten mechanizm w połączeniu z zahamowaniem syntezy prostaglandyn dopełnia przeciwzapalne i przeciwbólowe działanie NLPZ. Dodatkowo leki te mogą hamować syntezę selektyn oraz wpływać na apoptozę komórek uczestniczących w propagacji zapalenia.

NLPZ działają też na drodze dodatkowych, pozacyklooksygenazowych mechanizmów powstawania bólu i procesu zapalnego. I tak kwas acetylosalicylowy, diklofenak, indometacyna, ketoprofen, kwas mefenamowy, meloksykam i piroksykam mają zdolność hamowania przechodzenia leukocytów przez ścianę naczynia do miejsca zapalenia w tkankach. Nimesulid z kolei zmniejsza przyleganie neutrofilów do śródbłonna i produkcję

wolnych rodników, hamuje obumieranie chondrocytów oraz redukuje stężenie cytoplazmatycznych metaloproteinaz. Może ponadto modulować aktywność receptorów dla glikokortykosteroidów. Kwas acetylosalicylowy, ketoprofen i naproksen hamują aktywność elastazy wydzielanej przez neutrofile w miejscu zapalenia. Lornoksykam zaś hamuje produkcję interleukiny 6 i 1 oraz TNF- α , a dodatkowo silnie hamuje iNOS.²

Niesteroidowe leki przeciwzapalne mogą zwiększać uwalnianie β -endorfin. Działanie przeciwbólowe NLPZ może też wynikać z modulacji ponaddrzeniowych szlaków cholinergicznym, które odgrywają istotną rolę w antynocycyptywnym efekcie działania analgetyków nieopioidowych.

Klasyczne NLPZ (ibuprofen, ketoprofen, naproksen czy indometacyna) hamują zarówno COX-1, jak i COX-2. Dlatego też w celu zmniejszenia częstości występowania objawów niepożądanych związanych z zahamowaniem COX-1 wprowadzono do leczenia tzw. preferencyjne inhibitory COX-2. Leki z tej grupy hamują działanie COX-2, oddziałując w niewielkim stopniu na COX-1. Stosunek hamowania COX-1/COX-2 wynosi dla tych leków 10-20, podczas gdy dla klasycznych NLPZ – 0,5-3. Dzięki temu preferencyjne inhibitory COX-2, np. meloksykam i nimezulid, pozbawione są większości działań niepożądanych, jakie występują podczas stosowania leków hamujących zarówno COX-1, jak i COX-2.

W praktyce klinicznej stosuje się coraz nowsze preparaty wybiórczych inhibitorów COX-2. Zastosowanie znalazły takie NLPZ, jak celekoksyb, parekoksyb i etorykoksyb, które hamują COX-2 ponad 100-krotnie silniej niż COX-1 i wykazują podobną skuteczność w uśmierzaniu bólu ostrego jak klasyczne NLPZ (poziom I wg EBM).¹

Duża liczba NLPZ sprawia, że lekarz musi wybrać taki lek, który będzie najskuteczniejszy w terapii danego zespołu bólowego. Ponieważ lekarz jest w stanie ocenić skuteczność danego NLPZ dopiero po jego podaniu, ważne jest staranne zebranie wywiadu dotyczącego stosowanych w przeszłości leków z tej grupy, ich skuteczności, tolerancji i objawów niepożądanych. Lekarz, dokonując wyboru leku, musi zwrócić szczególną uwagę na zrównoważenie jego działania przeciwzapalnego i przeciwbólowego z działaniami niepożądanymi. Nie bez znaczenia jest także farmakoterapia stosowana w związku z chorobami współistniejącymi z uwagi na konieczność oceny ryzyka interakcji.

Należy podkreślić, że łączne podawanie dwóch NLPZ jest błędem, ponieważ uzyskanie większej skuteczności terapeutycznej jest wątpliwe, a takie postępowanie na pewno zwiększa ryzyko wystąpienia działań niepożądanych (gastro- lub enteropatii polekowej). W związku z tym w przypadku zbyt słabego działania przeciwbólowego należy stosować NLPZ w skojarzeniu z paracetamolem, metamizolem lub z opioidem.

Podział NLPZ

Z praktycznego punktu widzenia przydatny jest podział NLPZ na:

- „Słabe” NLPZ o krótkim okresie półtrwania. Należą do nich m.in. ibuprofen (NNT [number needed to treat – liczba pa-

cientów, których musimy poddać leczeniu, aby u jednego uzyskać efekt terapeutyczny] wynosi 2,4 dla dawki 400-600 mg i 1,6 dla dawki 800 mg) i kwas acetylosalicylowy (NNT=4,4 dla dawki 600-650 mg), a podstawowym wskazaniem do ich stosowania jest ostry ból zapalny o umiarkowanym natężeniu. Ibuprofen można także stosować w przewlekłym reumatoidalnym zapaleniu stawów, ale w przypadku bólu przewlekłego jego skuteczność jest mniejsza. Co więcej, u tych pacjentów należy stosować znacznie większe dawki tego leku (do 2,4 g/24 h), co wiąże się ze wzrostem częstości występowania działań niepożądanych.

- NLPZ o „umiarkowanej” sile działania i pośrednim okresie półtrwania. Do leków z tej grupy należy np. naproksen (NNT dla dawki 440 mg wynosi 2,3). Wskazaniem do ich stosowania jest ból o umiarkowanym lub silnym natężeniu (ból menstruacyjny, migrena).
- „Silne” NLPZ o krótkim okresie półtrwania. Podstawowym wskazaniem do ich stosowania jest ból w reumatoidalnym zapaleniu stawów lub w chorobie zwyrodnieniowej stawów. Z uwagi na nieznacznie większą aktywność blokowania COX-2 w porównaniu z COX-1 oraz małą częstość występowania działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego u pacjentów z bólem przewlekłym szczególnie przydatny jest diklofenak. Jest to skuteczny analgetyk o współczynniku NNT wynoszącym 2,8 dla dawki 25 mg, 2,3 dla dawki 50 mg i 1,9 dla dawki 100 mg. Inne leki z tej grupy to m.in. indometacyna, ketoprofen i lornoksykam. Charakteryzuje je duża skuteczność, ale także większa częstość występowania działań niepożądanych, głównie ze strony górnego odcinka przewodu pokarmowego i nerek.²
- „Silne” NLPZ o długim okresie półtrwania. Są to przede wszystkim oksykamy (np. piroksykam o współczynniku NNT równym 2,7 dla dawki 20 mg). Podstawowym wskazaniem do stosowania leków z tej grupy jest przewlekły ból zapalny oraz ból nowotworowy (przerzuty do kości). Leków tych nie należy podawać pacjentom w podeszłym wieku z uwagi na ryzyko wystąpienia działań niepożądanych.
- „Wybiórcze/selektywne inhibitory” COX-2. Wśród nich można wymienić: parekoksyb (prolek dla waldekoksybu) do stosowania drogą dożylną (NNT=3,0 dla dawki 20 mg i 2,2 dla dawki 40 mg), waldekoksyb (NNT=1,7 dla dawki 20 mg i 1,6 dla dawki 40 mg) oraz celekoksyb.²

Postęp, jaki dokonuje się w opracowywaniu leków z grupy NLPZ, dotyczy wprowadzenia do praktyki klinicznej leków o zrównoważonym działaniu na COX-1 i COX-2, które charakteryzują się silnym działaniem przeciwzapalnym i przeciwbólowym przy niewielkim ryzyku uszkodzenia górnego odcinka przewodu pokarmowego.

Metodą zwiększającą skuteczność NLPZ i zmniejszającą ryzyko działań niepożądanych jest stosowanie enancjomerów leków przeciwbólowych. Przykładem takich leków jest deksketoprofen i deksibuprofen – prawoskrętne izomery ketoprofenu

Tabela 1. Ryzyko względne wystąpienia krwawienia z górnego odcinka przewodu pokarmowego w następstwie stosowania NLPZ

NLPZ	Ryzyko względne
Ibuprofen	2,0
Diklofenak	4,2
Naproxen	9,1
Indometacyna	11,3
Piroksydam	13,7
Ketoprofen	23,7

i ibuprofenu. Wykazują one silne działania przeciwzapalne oraz przeciwbólowe i umożliwiają redukcję stosowanych dawek leków, co przekłada się na zmniejszenie polekowych działań niepożądanych. Deksketoprofen działa przeciwzapalnie i przeciwbólowo dwukrotnie silniej w porównaniu z ketoprofenem. Aktywne enancjomery powinny zastąpić stosowane dotąd w terapii mieszaniny racemiczne.

Działania niepożądane NLPZ

Oddziaływanie na przewód pokarmowy

NLPZ to w większości słabe kwasy i mogą bezpośrednio uszkadzać błonę śluzową żołądka. Poprzez zahamowanie produkcji prostaglandyn uszkadzają naturalną barierę ochronną oraz upośledzają podśluzówkowy przepływ krwi, powodując powstanie nadżerek i owrzodzeń w błonie śluzowej żołądka i dwunastnicy. Proces ten jest nasilany przez zmniejszone wydzielanie śluzu i wodorowęglanów.

NLPZ w kwaśnym pH żołądka są niezdysocjowane i dobrze penetrują do komórek przez błony komórkowe. W komórkach pH wynosi około 7,4. Przy tej wartości NLPZ ulegają dysocjacji, co uniemożliwia im opuszczenie komórki, w której zaburzają procesy energetyczne i czynią ją bardziej podatną na uszkodzenie. Jest to tzw. efekt pułapki jonowej. Odgrywa on również istotną rolę w uszkodzeniu błony śluzowej przewodu pokarmowego. NLPZ zmniejszają ilość wydzielanego kwasu w żołądku, jednak ponieważ nie towarzyszy temu zmniejszenie stężenia jonów wodorowych, ma on większą aktywność erozyjną.

Leki z tej grupy mogą również powodować enteropatię i krwawienia z dolnego odcinka przewodu pokarmowego, a także być przyczyną dyspepsji, nudności i biegunek.

Najniebezpieczniejszym i związanym z wysoką umieralnością powikłaniem jest krwawienie z górnego odcinka przewodu pokarmowego. Największe ryzyko jego wystąpienia wynika ze stosowania NLPZ, które silnie hamują aktywność COX-1. Należą do nich ketoprofen, indometacyna, acemetacyna, kwas acetylosalicylowy i piroksydam. W tabeli 1 zebrano wybrane NLPZ wraz z określeniem ryzyka względnego wystąpienia krwawienia z górnego odcinka przewodu pokarmowego.³ Na powikłanie to narażeni są zwłaszcza pacjenci >65. r.ż., z dodatnim wywiadem

w kierunku choroby wrzodowej żołądka i dwunastnicy lub epizodem krwawienia z przewodu pokarmowego.

Nie należy także lekceważyć objawów dyspeptycznych, jakie występują przed stosowaniem NLPZ lub pojawiają się w trakcie ich przyjmowania. Według danych farmakoepidemiologicznych² powikłania ze strony przewodu pokarmowego występują aż u 30% pacjentów przyjmujących NLPZ. Największe ryzyko uszkodzenia przewodu pokarmowego istnieje podczas pierwszych 30 dni stosowania leku. W piśmiennictwie opisano też przypadki wystąpienia krwawienia z górnego odcinka przewodu pokarmowego już po przyjęciu pierwszej dawki NLPZ.² Jak wynika ze statystyk, w USA ponad 100 tys. hospitalizacji rocznie jest spowodowanych przez powikłania gastroenterologiczne, do których dochodzi w wyniku stosowania NLPZ. Są one przyczyną ponad 20 tys. zgonów rocznie (tyle samo osób umiera z powodu astmy, guzów okolicy szyi i czerniaka), a ryzyko wystąpienia powikłań ze strony przewodu pokarmowego u osób stosujących NLPZ jest zbliżone do prawdopodobieństwa rozwoju raka płuc u palaczy.¹

Aby zmniejszyć ryzyko wystąpienia gastropatii na skutek stosowania NLPZ, leki z tej grupy podaje się w połączeniu z cząsteczką tlenu azotu (NO). W najbliższym czasie wejdą do terapii leki z grupy CINOD (Cyclooxygenase Inhibiting Nitric Oxide Donor), a pierwszym z nich będzie naproksynod.

W celu redukcji ryzyka wystąpienia działań niepożądanych NLPZ należy przyjmować łącznie z pokarmami, ale takie postępowanie istotnie spowalnia absorpcję leku i jego działanie przeciwbólowe. Leki z tej grupy należy popijać dużą ilością płynów, co zmniejsza ich działanie drażniące. U pacjentów z czynnikami ryzyka uszkodzenia przewodu pokarmowego zaleca się stosowanie leków z grupy inhibitorów pompy protonowej (PPI [proton pump inhibitor]: omeprazol, ezomeprazol, pantoprazol, lansoprazol), a także wybieranie NLPZ o niewielkim ryzyku uszkodzenia przewodu pokarmowego, takich jak wybiórcze lub preferencyjne inhibitory COX-2 oraz izomery klasycznych NLPZ, np. deksketoprofen lub deksibuprofen. Podczas jednoczesnego stosowania leków z grupy NLPZ i PPI co prawda osiągamy protekcję błony śluzowej przewodu pokarmowego, lecz z uwagi na zwiększenie wartości pH wchłanianie NLPZ może się zmniejszać, co w konsekwencji może wpływać na redukcję działania przeciwbólowego i przeciwzapalnego.

U pacjentów przyjmujących NLPZ niewskazane jest stosowanie jako czynnika protekcyjnego antagonistów receptorów H₂ (ranitydyna, famotydyna), gdyż nie zapobiegają tworzeniu się owrzodzeń w przewodzie pokarmowym, natomiast maskują objawy jego uszkodzenia.

Istnieją połączenia NLPZ (np. diklofenaku) z analogiem prostaglandyny, jakim jest mizoprostol. Zapobiega on tworzeniu się owrzodzeń w błonie śluzowej żołądka i dwunastnicy, jednak często powoduje biegunki.

Stosowanie NLPZ doodbytniczo lub drogą parenteralną (domięśniowo, dożylnie) nie poprawia jakości analgezji i nie redukuje częstości występowania działań niepożądanych w porówna-

Tabela 2. Niesteroidowe leki przeciwzapalne dostępne w Polsce

Nazwa międzynarodowa	Czas działania (h)	Stosowane dawki
Acemetacyna	7-10	60-180 mg, maksymalna dawka dobową wynosi 600 mg; leku w dawkach >180 mg/24 h nie należy podawać dłużej niż 1 tydzień
Celekoksyb	11-12	Maksymalna dawka dobową to 400 mg podawana w 1-2 dawkach podzielonych
Deksibuprofen	2-4	600-1200 mg w 3-4 dawkach podzielonych
Deksketoprofen	4-6	Doustnie do 75 mg/24 h w 2-4 dawkach podzielonych 30 minut przed jedzeniem, pozajelitowo do 150 mg w 2-3 dawkach podzielonych
Diklofenak	4-5	50-200 mg w 2-3 dawkach podzielonych, domięśniowo 75-150 mg/24 h
Ibuprofen	Okolo 4	600-2400 mg/24 h w dawkach podzielonych podawanych co 6-8 h
Indometacyna	4-11	50-100 mg/24 h w 2-3 dawkach podzielonych
Ketoprofen	6-8	Doustnie do 300 mg/24 h w 2 dawkach podzielonych, dożylnie i domięśniowo do 200 mg/24 h
Kwas acetylosalicylowy	3-4	Maksymalna dawka dobową wynosi 4 g w 4-6 dawkach podzielonych
Kwas mefenamowy	Do 6	750-1500 mg w 3-4 dawkach podzielonych; nie stosować dłużej niż 7 dni
Lornoksykam	3-5	W pierwszej dobie do 24 mg/24 h, następnie 8-16 mg w 1-2 dawkach podzielonych
Meloksykam	Do 20	7,5-15 mg/24 h w 1-2 dawkach podzielonych
Nabumeton	12-36	1000-1500 mg/24 h w 1-2 dawkach podzielonych
Naproksen	15-30	500-1000 mg/24 h w 2-4 dawkach podzielonych
Nimesulid	Do 10	200 mg/24 h w dawkach podzielonych; nie stosować dłużej niż 14 dni
Piropksykam	Do 50	10-20 mg/24 h w 1 dawce

niu z tym samym NLPZ podawanym doustnie (poziom I wg EBM).¹

Wybiórcze/selektywne inhibitory COX-2 podawane w dawkach terapeutycznych nie mają niekorzystnego wpływu na przewod pokarmowy (poziom II wg EBM).¹

Zwiększenie ryzyka uszkodzenia, przede wszystkim górnego odcinka przewodu pokarmowego, może spowodować jednoczesne przyjmowanie NLPZ z doustnymi bisfosfonianami, glikokortykosteroidami stosowanymi ogólnie, a także lekami mukolitycznymi (acetylocysteina, karbocysteina).

Oddziaływanie na wątrobę

NLPZ mogą wykazywać działanie hepatotoksyczne. Najczęściej mamy do czynienia z bezobjawowym zwiększeniem aktywności aminotransferaz. Diklofenak może bezpośrednio uszkadzać hepatocyty, głównie poprzez indukowanie stresu oksydacyjnego i indukcję apoptozy komórek wątrobowych. Jednym z czynników warunkujących możliwość wystąpienia hepatotoksyczności jest wysokie stężenie NLPZ w wątrobie i drogach żółciowych. NLPZ, penetrując przez błony hepatocytów, mogą uszkadzać mitochondria. Od kilku lat w piśmiennictwie pojawiają się doniesienia o działaniu hepatotoksycznym indukowanym przez nimesulid. Z badań epidemiologicznych wynika, że ryzyko

względne uszkodzenia wątroby podczas leczenia nimesulidem jest niewielkie i wynosi 1,4 (95%, CI 0,7-2,3).² Zaleca się, aby terapia tym lekiem nie trwała dłużej niż 14 dni. Warto zwrócić uwagę, aby przed rozpoczęciem leczenia NLPZ wykluczyć czynniki ryzyka wystąpienia hepatotoksyczności oraz ograniczyć równoczesne przyjmowanie leków hepatotoksycznych. Można także stosować leki hepatoprotekcyjne, np. kwas tiazolidynokarboksylowy.

Oddziaływanie na układ krążenia

Izoenzymy COX-1 i COX-2 katalizują konwersję kwasu arachidonowego do tromboksanów i prostaglandyn. Prostacyklina, główny produkt działania COX-2 w śródbłonku, jest m.in. silnym inhibitorem agregacji płytek i wazodylatatorem, natomiast tromboksany, główny produkt COX-1 w płytkach, powodują m.in. wazokonstrykcję i nieodwracalną agregację płytek krwi. Kwas acetylosalicylowy nieodwracalnie hamuje COX-1 w płytkach (blokuje powstawanie tromboksanów) i to jego działanie jest wykorzystywane w prewencji i terapii chorób układu krążenia.

W 2004 r. z rynku wycofano obiecujący lek z grupy wybiórczych inhibitorów COX-2 – rofekoksyb. W wyniku inhibicji COX-2 u pacjentów leczonych tym lekiem dochodziło do zablokowania syntezy prostacykliny. Jeżeli dodatkowo występowały

czynniki ryzyka ostrych powikłań naczyniowych, stosowanie tego leku mogło doprowadzić do zgonu. Obecnie wiemy więcej na temat niekorzystnego wpływu NLPZ na układ krążenia.^{4,5} Stosowanie wszystkich NLPZ, z wyjątkiem kwasu acetylosalicylowego, powoduje wzrost ryzyka sercowo-naczyniowego; najmniejszym ryzykiem sercowo-naczyniowym spośród klasycznych NLPZ charakteryzuje się naproksen. Wynika to z hamowania przez te leki zarówno syntezy prostacykliny, jak i innych prostanoidów o działaniu wazodylatacyjnym. Zwiększa to ryzyko wystąpienia powikłań zatorowo-zakrzepowych, ponieważ brak jest działania prostacykliny, która hamując aktywację płytek krwi, równoważyłaby przeciwny efekt działania tromboksanu. W populacji pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, u których do leczenia wprowadzono klasyczne NLPZ, wielokrotnie zwiększa się ryzyko wystąpienia zastoinowej niewydolności serca. Niesteroïdowe leki przeciwzapalne zmniejszają skuteczność antyagregacyjną kwasu acetylosalicylowego. Jeżeli istnieje bezwzględna konieczność podania pacjentowi z chorobami układu krążenia leku z grupy NLPZ, stosunkowo bezpieczne są naproksen, meloksykam i nimezulid. U pacjentów w wieku podeszłym również łączne stosowanie NLPZ i leków moczopędnych (zwłaszcza tiazydów) istotnie zwiększa ryzyko zaostrzenia niewydolności serca; dotyczy to zwłaszcza chorych, u których przed rozpoczęciem terapii skojarzonej występowały symptomy niewydolności serca.

Warto wspomnieć, że wyniki badań opublikowane w BMJ w styczniu 2011 r. wskazują, że stosowanie u pacjentów ze współistniejącymi chorobami układu krążenia diklofenaku aż czterokrotnie zwiększa ryzyko wystąpienia ostrych powikłań sercowo-naczyniowych.

U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym obserwowano ponadto „hipertensyjny efekt” NLPZ i selektywnych inhibitorów COX-2, objawiający się wzrostem rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi (o 3,5-6 mmHg), co istotnie zwiększa ryzyko wystąpienia zawału mięśnia sercowego i udaru mózgu. Efekt ten może się zarówno wiązać z farmakodynamicznym działaniem NLPZ, jak i wynikać z niekorzystnych interakcji NLPZ z lekami stosowanymi w chorobach układu krążenia.⁶

Poniżej przedstawiono najczęstsze interakcje NLPZ z lekami stosowanymi w chorobach układu krążenia:

- Leki moczopędne (szczególnie pętlowe) – osłabienie działania diuretycznego, wzrost ryzyka wystąpienia neurotoksyczności.
- β -adrenolityki – NLPZ, hamując uwalnianie reniny, zmniejszają skuteczność β -adrenolityków. Ponadto β -adrenolityki, szczególnie β -1 selektywne, nasilają swoje działanie hipotensyjne poprzez stymulację syntezy prostacykliny u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i niewydolnością serca (efekt hamowany przez NLPZ).
- Antagoniści kanałów wapniowych – prawdopodobnie brak oddziaływania.
- Agoniści α_2 receptorów adrenergicznych (klonidyna) – NLPZ, zwiększając całkowity opór naczyń obwodowych, zmniejszają skuteczność leków z tej grupy.

- Antagoniści α_1 receptora – NLPZ mogą zmniejszać skuteczność tych leków; indukują one uwalnianie PGE₂ i PGI₂, które mogą być częściowo odpowiedzialne za wazodylatację.
- Inhibitory ACE – NLPZ indukowane przez bradykininę hamują uwalnianie PG; mogą zwiększać osoczowe stężenie inhibitorów ACE, wypierając je z połączeń z białkami; zmniejszają działanie przeciwnadciśnieniowe i protekcyjne tej grupy leków w stosunku do układu krążenia. Równocześnie skojarzenie inhibitorów ACE i NLPZ zwiększa ryzyko uszkodzenia nerek.
- Sartany – NLPZ zmniejszają działanie przeciwnadciśnieniowe tej grupy leków.
- Spironolakton – hamuje procesy włóknienia w układzie krążenia, zatrzymując równocześnie procesy włóknienia towarzyszące gojeniu uszkodzeń przewodu pokarmowego. Ryzyko krwawienia ze strony przewodu pokarmowego podczas jednoczesnego stosowania NLPZ i spironolaktonu wzrasta aż siedmiokrotnie.

Oddziaływanie na hemostazę i układ krwiotwórczy

NLPZ działają antyagregacyjnie na płytki. Działanie kwasu acetylosalicylowego w tym zakresie jest nieodwracalne, natomiast inne NLPZ hamują agregację płytek krwi odwracalnie. W czasie ich stosowania zwiększa się ryzyko krwawień i wydłuża czas krwawienia. Wszystkie NLPZ mogą powodować powikłania hematologiczne. U pacjentów ze współistniejącymi czynnikami ryzyka uszkodzenia układu krwiotwórczego lub u przyjmujących jednocześnie inne leki mielotoksyczne nie zaleca się podawania indometacyny, acemetacyny oraz kwasu mefenamowego. Klasyczne NLPZ nie powinny być stosowane u pacjentów z zaburzeniami hemostazy oraz w okresie pooperacyjnym u pacjentów po zabiegach neurochirurgicznych (zwiększone ryzyko krwawień w „zamkniętej-szytywnej” przestrzeni). Jeżeli zaś ich przyjmowanie jest bezwzględnie konieczne, leki te należy stosować z dużą ostrożnością.

Wybiórcze/selektywne inhibitory COX-2 stosowane w dawkach terapeutycznych nie hamują aktywności płytek krwi (poziom II wg EBM).¹

Wzrost ryzyka krwawień może też wynikać z interakcji NLPZ z innymi lekami. NLPZ należy ostrożnie kojarzyć z pochodnymi kumaryny. Ze względu na wysokie powinowactwo NLPZ do białek krwi mają one zdolność do wypierania z tych połączeń antagonistów witaminy K, zwiększając ryzyko krwawień.

U pacjentów leczonych lekami z grupy inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI – *selective serotonin reuptake inhibitors*), a także wenlafaksyną w wyniku zahamowania wychwytu serotoniny przez płytki krwi wzrasta ryzyko krwawień. W razie konieczności jednoczesnego stosowania NLPZ i SSRI w celach profilaktycznych należy podawać PPI. Podobne zalecenie dotyczy pacjentów przyjmujących leki antyagregacyjne i NLPZ.

Oddziaływanie na nerki

Prostaglandyny biorą udział w regulacji nerkowego przepływu krwi i filtracji (PGI₂, PGE₂), hamują resorpcję jonów Na⁺ w pę-

tli Henlego (PGE₂) oraz antagonizują antydiuretyczne działanie wazopresyny (PGE₂). W związku z tym podawanie NLPZ w sytuacji zmniejszonego przepływu nerkowego (stres, hipowolemia, stosowana farmakoterapia, pacjenci w podeszłym wieku, z niewydolnością nerek) zwiększa ryzyko upośledzenia czynności tego narządu.

NLPZ działające głównie na COX-1, hamując produkcję PGE₂ i PGI₂ w nerkach, mogą zmniejszać perfuzję nerkową, co może prowadzić do wystąpienia ostrej niewydolności nerek. Natomiast selektywne inhibitory COX-2 hamują izoenzym, który konstytutywnie jest wytwarzany w nerkach i odpowiada za prawidłową gospodarkę wodno-elektrolitową oraz aktywność układu renina-angiotensyna-aldosteron. Działaniem niepożądanym obserwowanym podczas stosowania inhibitorów COX-2 są obwodowe obrzęki spowodowane retencją wody i sodu. Stwierdzono więc, że stosowanie wybiórczych inhibitorów COX-2, podobnie jak w przypadku klasycznych NLPZ, może niekorzystnie oddziaływać na czynność tego narządu (poziom I wg EBM).¹

Działanie nefrotoksyczne może być potęgowane przez jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE, sartanów, diuretyków pętlowych, aminoglikozydów oraz cyklosporyny. Największe ryzyko wystąpienia nefrotoksyczności wiąże się jednak ze stosowaniem NLPZ silnie hamujących COX-1, takich jak ketoprofen, indometacyna, acemetacyna, kwas acetylosalicylowy i piroksydam.

U pacjentów w podeszłym wieku nie zaleca się stosowania NLPZ o długim okresie półtrwania, np. piroksykamu, a także NLPZ w postaci tabletek o przedłużonym działaniu lub uwalnianiu z uwagi na wzrost ryzyka wystąpienia neurotoksyczności.⁷

Oddziaływanie na układ oddechowy

U 8-20% pacjentów przyjmujących kwas acetylosalicylowy lub inne NLPZ występują napady astmy oskrzelowej. Mechanizm ich indukowania wiąże się z zahamowaniem przez NLPZ aktyw-

ności COX, co powoduje wzrost aktywności szlaku lipooksygenazowego i zwiększoną produkcję leukotrienów, które mogą być mediatorami pseudoalergiczej reakcji na kwas acetylosalicylowy i inne NLPZ, a także wywołują bronchokonstrykcję. Inne leki z tej grupy mogą powodować nadwrażliwość krzyżową.

Oddziaływanie na ośrodkowy układ nerwowy

U pacjentów stosujących NLPZ mogą wystąpić zawroty głowy, zmiany nastroju i zdolności percepcji. Objawy te obserwuje się zwłaszcza u osób w podeszłym wieku. Działania niepożądane w obrębie OUN mogą powodować wszystkie leki z grupy NLPZ.

Oddziaływanie NLPZ na płód i w okresie karmienia piersią

Wszystkie NLPZ stosowane w I trymestrze ciąży zwiększają ryzyko poronienia. Leków z tej grupy nie należy też stosować w III trymestrze z uwagi na możliwość indukowania przedwczesnego zamknięcia przewodu tętniczego u płodu. Mogą także hamować indukcję porodu, wydłużać czas jego trwania oraz zwiększać ilość utraconej krwi.

W przypadku bezwzględnej konieczności stosowania NLPZ w II trymestrze ciąży można podawać przede wszystkim ibuprofen lub diklofenak.

U kobiet karmiących bezpiecznie można stosować ibuprofen, nie zaleca się natomiast innych NLPZ.⁸

W tabeli 2 zawarto charakterystykę dostępnych w Polsce NLPZ.

Wybór NLPZ musi być poparty gruntowną znajomością parametrów farmakokinetyczno-farmakodynamicznych tej grupy leków, a także znajomością zależnych od pacjenta czynników, które mogą wpływać na bezpieczeństwo leczenia. Odpowiedni wybór NLPZ zwiększa skuteczność postępowania terapeutycznego, a jednocześnie minimalizuje ryzyko występowania powikłań.

© 2011 Medical Tribune Polska Sp. z o.o.

Piśmiennictwo:

1. Macintyre PE, Scott DA, Schug SA, et al. Acute Pain Management: Scientific Evidence. Australian and New Zealand College of Anaesthetists 2010.
2. Beaulieu P, Lussier D, Porecca F, et al. Pharmacology of pain. IASP PRESS, Seattle 2010.
3. Mukherjee D, Nissen SE, Topol EJ. Risk of cardiovascular events associated with selective COX-2 inhibitors. JAMA 2001;286:954-959.
4. Nurmohamed MT, van Halm VO, Dijkmans BAC. Cardiovascular risk profile of anti-rheumatic agents in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis. Drugs 2002;62:1599-1609.
5. Pain 2005 – an updated review. IASP Press, 2005.
6. Wordliczek J, Dobrogowski J. Kliniczne zastosowanie nieopiodowych leków przeciwbólowych, w: Medycyna bólu (red. Dobrogowski J, Wordliczek J). PZWL, Warszawa 2004;349-354.
7. Koda-Kimble MA, Young LY, Alldredge BK, et al. Applied therapeutics, Wolters Kluwer, Philadelphia 2009.
8. Zenz M, Strumpf M, Strumph-Willweber A. Leczenie bólu. MedPharm Polska, Wrocław 2011.