

**Szkolenie specjalizacyjne - farmacja apteczna**

Studium Kształcenia Podyplomowego  
Wydziału Farmaceutycznego Collegium Medicum  
Uniwersytetu Jagiellońskiego

**Magdalena Michałowska**  
magister farmacji

**Bezpieczeństwo stosowania niesteroidowych leków  
przeciwzapalnych ze szczególnym uwzględnieniem  
leków o kategorii dostępności OTC - bez recepty.**

.....  
**Jadwiga Miśkiewicz**  
magister farmacji  
kierownik specjalizacji

## 1. Wstęp

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) należą do najczęściej kupowanych przez Polaków, a także przez przedstawicieli innych nacji leków dostępnych bez recepty. [1,2,3,4] Niestety, ze względu na zmiany wprowadzone w ustawie Prawo Farmaceutyczne z dnia 6.09.2001r., zgodnie z art. 71. poza aptekami i punktami aptecznymi obrót detaliczny produktami leczniczymi wydawanymi bez przepisu lekarza możliwy jest także w placówkach obrotu pozaaptecznego. [5] Dlatego tak szczególnie istotna jest rola farmaceuty jako edukatora, w uświadamianiu pacjentom trafiającym do aptek korzyści, a także niebezpieczeństw wynikających ze stosowania tej jakże potrzebnej, ale często nadużywanej grupy leków.

W poniższej pracy wyjaśnię czym są NLPZ, opiszę mechanizm ich działania, dokonam podziału i krótko scharakteryżuję substancje z wyszczególnieniem tych, których preparaty mają w Polsce kategorię dostępności OTC.

Omawiając kwestię bezpieczeństwa stosowania, skupię uwagę czytelnika na działaniach niepożądanych NLPZ, z uwzględnieniem ich wpływu na funkcjonowanie poszczególnych układów w organizmie oraz interakcjach z innymi lekami. Zarysuję również kwestię stosowania tych leków przez osoby starsze, a także kobiety ciężarne oraz karmiące piersią. Zostanie poruszony problem zachowań oraz świadomości pacjentów związanych ze stosowaniem tej grupy leków.

## 2. Ogólna charakterystyka NLPZ

Niesteroidowe leki przeciwzapalne są różnorodną pod względem budowy chemicznej grupą związków. Ze względu na swój mechanizm działania stosuje się je do leczenia stanów zapalnych, gorączki oraz objawowego leczenia bólu w przebiegu wielu chorób. Do wskazań zaliczyć można: choroby tkanki łącznej, choroby zwyrodnieniowe stawów, ból towarzyszący menstruacji, obrzęki i bóle towarzyszące stanom zapalnym spowodowane urazem lub zabiegiem operacyjnym, przewlekłe zapalenia stawów oraz tkanek miękkich w zespołach reumatycznych, ostre zapalenia stawów w przebiegu chorób metabolicznych, bóle w zaburzeniach nerwowo – naczyniowych, zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa, bóle nowotworowe (przerzuty do kości) oraz pozastawowe choroby układu ruchu. Oprócz działania przeciwzapalnego przeciwbólowego i przeciwgorączkowego większość wykazuje także działanie przeciwagregacyjne. [6,7]

Porównywalne dawki NLPZ wykazują podobne działanie przeciwzapalne i przeciwbólowe. Są jednak zróżnicowane pod względem: budowy, parametrów farmakokinetycznych takich jak dystrybucja do tkanek i okres półtrwania, zakresem działania, odmiennym wpływem na różne formy cyklooksygenazy, innymi niż hamowanie syntezy prostaglandyn mechanizmami działania, rodzajem i prawdopodobieństwem wystąpienia działań niepożądanych oraz przeciwwskazaniami i ograniczeniami w stosowaniu. [8,9,10]

### **3. Mechanizm działania**

#### **3.1. Wpływ na cyklooksyzgenazę i syntezę prostaglandyn**

NLPZ hamują aktywność enzymu - cyklooksyzgenazy (COX), blokując aktywne miejsca przyłączenia kwasu arachidonowego. COX przekształca kwas arachidonowy do prostaglandyn, które są mediatorami bólu i procesów zapalnych, ale także zapewniają prawidłowe funkcjonowanie wielu narządów m.in. nerek, błony śluzowej przewodu pokarmowego oraz procesów krzepnięcia krwi.

Możemy wyróżnić trzy izoformy cyklooksyzgenazy występujące w organizmie w różnej lokalizacji i mających odmienne działanie:

##### **– konstytutywna COX-1**

W warunkach fizjologicznych występuje w płytkach krwi, błonie śluzowej żołądka, w komórkach nabłonka nerkowego i śródbłonku naczyń krwionośnych. COX-1 bierze udział w przemianie kwasu arachidonowego do prostaglandyny PGE<sub>2</sub> i PGI<sub>2</sub> oraz tromboksanu TXA<sub>2</sub>. Zahamowanie jej działania ochronnego na przewód pokarmowy, daje efekt wrzodotwórczy. Jej inhibicja skutkuje efektem przeciwplatekcyjnym, poprzez zatrzymanie syntezy tromboksanu oraz niekorzystnym wpływem na przepływ krwi w nerkach. [8,9,11]

##### **– indukowana COX-2 i konstytutywna COX-2**

Indukowana COX-2 powstaje w większości, na skutek działania endotoksyny lub cytokin prozapalnych IL-1 i TNF- $\alpha$ . Odpowiada za syntezę prostaglandyn w zmienionych zapalnie tkankach, indukujących wzrost przepuszczalności naczyń, obrzęk i ból. Jej zahamowanie w miejscu zapalenia daje efekt przeciwzapalny i przeciwbólowy.

COX-2 konstytutywna, to forma występująca w organizmie w stanie równowagi fizjologicznej w takich miejscach jak: centralny układ nerwowy, kanaliki nerkowe, śródbłonek, nabłonek oskrzeli oraz komórki układu rozrodczego. Sterydy płciowe, wytwarzane podczas ciąży i owulacji, biorą udział w jej powstawaniu w mięśniówce macicy, w wodach płodowych oraz w jajnikach. Zahamowanie jej aktywności w śródbłonku, a tym samym brak syntezy prostacykliny, daje efekt prozakrzepowy. [8,9,11,12] Izofорма ta wykrywana jest także w obszarze gojących się owrzodzeń przewodu pokarmowego. Udowodniono w badaniach, że jej hamowanie podczas ustępowania stanu zapalnego przedłuża procesy gojenia tych owrzodzeń oraz bliznowacenia tkanki. [8,9,11]

##### **– COX-3**

Stosunkowo niedawno, bo 2002 r. podczas badań nad cyklooksyzgenazą, odkryto w psim mózgu nowe białko, o strukturze odmiennej od pozostałych izoform, nazwano je COX-3. Jednak COX-3, występujące w ludzkim mózgu, tak naprawdę jest odmianą COX-1, powstającą na drodze potranskrypcyjnej modyfikacji mRNA COX-1. Uważa się, że ta izofорма może być hamowana przez paracetamol i metamizol oraz stosowane w małych dawkach NLPZ. [8,9,13]

NLPZ blokują COX-1 i COX-2, jednak w różnym stopniu, co różnicuje je pod względem profilu bezpieczeństwa. Skoro obie izoformy zaangażowane są w wiele procesów fizjologicznych i patofizjologicznych, to silna i wybiórcza inhibicja jednej z nich będzie przynosić zarówno pozytywne, jak i negatywne skutki. Hamowanie COX-2 daje korzystny efekt przeciwzapalny, ale tym samym hamuje syntezę prostacykliny, która działa przeciwzakrzepowo. Właśnie taki profil działania mają selektywne i wybiórcze NLPZ. Z kolei klasyczne NLPZ z podobną siłą blokują obie izoformy. Hamując COX-1, zmniejszają produkcję tromboksanu w płytkach, uzyskując tym samym działanie przeciwzakrzepowe. Twierdzenie, że oba te działania częściowo się niwelują leży u podstaw przekonania, że w przeciwieństwie do leków silniej blokujących COX-2, klasyczne NLPZ dają mniejsze ryzyko zdarzeń sercowo – naczyniowych. [8,J] Jednak wyniki niektórych badań nie potwierdzają tej teorii, szczególnie w przypadku celekoksylu [J]. Za działania niepożądane związane ze stosowaniem NLPZ odpowiada przede wszystkim zahamowanie COX-1, natomiast działanie przeciwzapalne wynika z zahamowania COX-2. [8,9,12]

### **3.2. Działanie pozacyklooksygenazowe**

Leki te wykazują również inne działania, które uzupełniają poprzedni mechanizm w działaniu przeciwzapalnym i analgetycznym. Możemy do nich zaliczyć:

- hamowanie wydzielania prozapalnych cytokin przez hamowanie czynnika jądrowego NF- $\kappa$ B oraz kompleksu AP-1;
- hamowanie uwalniania interleukin IL-1, IL-6, IL-8;
- aktywację endogennych lipoksyn – LXA<sub>4</sub>, LXB<sub>4</sub>, 15-epi-LXA<sub>4</sub>) – które w różnorodny sposób stanowią czynniki przeciwzapalne;
- hamowanie ekspresji indukowalnej syntazy tlenu azotu – iNOS – enzymu propagującego stan zapalny w obrębie uszkodzonej tkanki;
- hamowanie syntezy selektyny P w śródbłonku i selektyny L w limfocytach i granulocytach;
- indukcję apoptozy komórek rozwijających stan zapalny;
- hamujący wpływ na migrację leukocytów przez ścianę naczyń krwionośnych do miejsca zapalenia leków takich jak kwas acetylosalicylowy (ASA), ketoprofen, meloksykam czy diklofenak;
- ograniczenie zdolności adhezji neutrofilów do śródbłonka oraz zmniejszenie powstawania wolnych rodników i degradacji chondrocytów, które wykazuje nimesulid;
- zmniejszenie aktywności elastazy, powstającej w miejscu zapalenia, przez ASA, naproksen i ketoprofen;
- uwalnianie  $\beta$ -endorfin oraz efekt antynocyceptywny poprzez wpływ na ponadrdzeniowe szlaki cholinergiczne [9,10]

### 3.3. Działanie przeciwplatek

Większość NLPZ hamuje agregację płytek krwi. Wynika to z faktu blokowania cyklooksygenazy płytkowej, a tym samym zmniejszenia syntezy cyklicznych endotlenków i w konsekwencji do spadku stężenia tromboksanów w płytkach. Tromboksan to najsilniejsze endogenne czynniki agregacyjne, więc spadek ich stężenia działa przeciwagregacyjnie.

Kwas acetylosalicylowy (ASA), będąc nieodwracalnym inhibitorem COX-1, działa najsilniej przeciwagregacyjnie spośród wszystkich NLPZ. Dzięki nieodwracalnej blokadzie, powoduje całkowite zahamowanie syntezy tromboksanu w płytkach krwi. [6]

Wykazano, że ibuprofen podawany łącznie z ASA, może kompetycyjnie hamować COX-1, łącząc się jako pierwszy z jego centrum katalitycznym, co skutkuje osłabieniem lub całkowitym zniesieniem działania przeciwplatekowego ASA. Podobne działanie mogą wykazywać flurbiprofen oraz indometacyna. Aby uniknąć tego efektu, leki te bezwzględnie należy stosować najwcześniej dopiero po 2 godzinach od zażycia ASA. Efektu takiego nie obserwuje się przy łącznym stosowaniu ASA i celekoksylu. [11]

Agregacja płytek krwi następująca po diklofenaku, ibuprofenu, sulindaku, indometacynie czy flurbiprofenu zostaje przywrócona po 1 dniu, po 4 dniach od zażycia naproksenu i po 14 dniach od przyjęcia ASA lub piroksykanu. Należy ten fakt uwzględnić u osób, u których planowane są zabiegi chirurgiczne. [10]

### 4. Podział ze względu na budowę chemiczną:

- pochodne kwasu salicylowego: ASA, salicylamd, salicylan sodu
- pochodne kwasu octowego i fenylloctowego: diklofenak, lonazolak
- pochodne kwasu fenylpropionowego : naproksen, ibuprofen, ketoprofen, flurbiprofen, kwas tiaprofenowy
- pochodne kwasu fenamowego: kwas mefenamowy, kwas tolfenamowy
- pochodne kwasu piranokarboksylowego: etodolak
- pirolopirole: ketorolak
- indole: indometacyna, sulindak, acemetacyna
- pochodne kwasów enolowych - pochodne pirazonu: fenylbutzon, azapropazon
- pochodne kwasów enolowych - oksykamy: piroksykan, meloksykan
- pochodne naftylbutanonu: nabumeton
- chinazolinony: prokwazon
- związki o budowie heterogennej - koksylu: celekoksyl
- sulfonanilidy: nimesulid [6,10]

#### 4.1. Podział ze względu na selektywność względem cyklooksygenazy:

- **nieselektywne** - siła działania na COX-1 – większa niż na COX-2 –

- kwas acetylosalicylowy

- **nieselektywne (klasyczne)** - podobna siła działania na COX-1 i COX-2

- ibuprofen,
- indometacyna,
- ketoprofen,
- naproksen

- **selektywne** - siła działania na COX-2 większa niż na COX-1

- nimesulid
- diklofenak,
- meloksykam

- **wybiórcze – koksyby** – kilkuset razy silniejsze działanie na COX-2

- celekoksyb [9,12]

#### 4.2. Podział oparty o wartość współczynnika NNT oraz siłę działania:

Współczynnik NNT – numer needed to treat - określa jaka liczna osób musi zostać poddana leczeniu danym lekiem, aby u jednej wystąpił efekt terapeutyczny. Jego wartość można przekładać na siłę działania – im niższy jest ten współczynnik, tym dany lek wykazuje silniejsze działanie.

- **leki o dość wysokim NNT - słabej sile działania i krótkim  $t_{0,5}$**

- **ibuprofen** (NNT = 2,4 dla dawki 400-600 mg i 1,6 dla 800 mg)

Wskazania: bóle o lekkim i umiarkowanym nasileniu takie jak: bóle zębów, stawów, mięśni, głowy, bóle miesiączkowe, stany gorączkowe m.in. w przebiegu grypy i przeziębienia, bóle towarzyszące stanom zapalnym, bóle przewlekłe w reumatoidalnym zapaleniu stawów.

Czas działania: do 4 godzin;

Dawkowanie: Dorośli i dzieci po 12. roku życia zwykle 200-400 mg do 3-4 x na dobę. Jest to dawka bezpieczna wiążąca się z niskim ryzykiem działań niepożądanych. W przypadku RZS konieczne jest stosowanie wyższych dawek do 2400 mg na dobę, co znacząco wpływa na wzrost częstości występowania działań niepożądanych.

Preparaty OTC: dostępne w tabletkach i kapsułkach w dawce 100mg, 200mg i 400mg, w zawiesinie w dawce 20mg/ml i 40mg/ml, w czopkach w dawce 60mg i 25mg, oraz w postaci żelu 0,5% do stosowania na skórę.

Preparaty Rx: kapsułki oraz tabletki w dawce 200mg, tabletki w dawce 600 mg, zawiesina doustna w preparacie złożonym w dawce 20 mg/ml

- **kwas acetylosalicylowy** (NNT=4,4 dla dawki 600-650 mg)

Wskazania: ból zapalny o umiarkowanym natężeniu, ból towarzyszący RZS, bóle o małym nasileniu: głowy, zębów, mięśni, stawów, ból i gorączka towarzyszące przeziębieniu

Czas działania: 3 - 4 godziny

Dawkowanie: 300-1000 mg 3-4 razy na dobę, maksymalna dawka dobową to 4 g;

Preparaty OTC: w dawkach tzw. kardiologicznych 75 – 150 mg dostępne w tabletkach i tabletkach dojelitowych; w pozostałych preparatach dawki 250 - 800 mg dostępne w tabletkach, tabletkach musujących, a także w granulatach. Często jako składnik preparatów złożonych m.in. z kwasem askorbinowym, kofeiną, fenylefryną, paracetamolem, pseudofedryną i chlorfeniraminą.

Preparaty Rx: w dawce 75 mg w lekach złożonych z bisoprololem lub kłopidogrelem

- **leki o średniej wartości NNT - umiarkowanym działaniu i średnio długim  $t_{0,5}$**

- **naproksen** (NNT = 2,3 dla dawki 440 mg).

Wskazania: ból o umiarkowanym lub silnym natężeniu (bóle menstruacyjne, migrena, ból pleców), RZS, choroba zwyrodnieniowa stawów, młodzieńcze reumatoidalne zapalenie stawów, zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa, zapalenie ścięgien i kaletek maziowych, ostry napad dny moczanowej. Można stosować także w celu obniżania gorączki.

Czas działania: 15-20 godzin

Dawkowanie OTC – dorośli i dzieci powyżej 15 r. życia - 220 mg 2-3 x na dobę do ustąpienia objawów lub jednorazowo 440 mg, a następnie 220 mg 2 x na dobę; dawka maksymalna OTC to 660 mg/d; miejscowo w postaci żelu miejsca 2–6 x dziennie; Dawkowanie Rx - 250 mg 2 x na dobę, w razie potrzeby 750–1000 mg na dobę; celem osiągnięcia silniejszego działania, przy dobrej tolerancji, można podawać do 1500 mg na dobę; w młodzieńczym RZS 10 mg/kg masy ciała na dobę w 2 podzielonych dawkach;

Preparaty OTC tabletki w dawce 200 - 220 mg, krem lub maść do stosowania na skórę 1,2% i 10%

Preparaty Rx – tabletki w dawce 250 mg i 500 mg oraz tabletki soli sodowej naproksenu w dawce 275 mg i 550 mg

- **leki o niższej wartości NNT - silniejszym działaniu i krótkim  $t_{0,5}$**

- **diklofenak** (NNT= 2,8 dla dawki 25 mg; 2,3 dla 50 mg, 1,9 dla 100 mg)

Wskazania: ból w reumatoidalnym zapaleniu stawów i chorobie zwyrodnieniowej stawów, w leczeniu zmian urazowych, przeciążeniowych i zapalnych tkanek

okołostawowych, w nerwobólach, zespołach korzeniowych, bólach miesiączkowych i napadach migreny. Stosowany często przy bólach przewlekłych, ze względu na większą selektywność względem COX-2 niż COX-1, a tym samym mniejszą częstotliwością występowania działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego.

Czas działania: 4-5 godzin

Dawkowanie OTC: początkowo 25 mg, a następnie w razie potrzeby 12,5–25 mg co 4–6 h; dobową dawkę maksymalną wynosi 75 mg;

Dawkowanie Rx: sól sodowa - 50–200 mg na dobę w 2–3 podzielonych dawkach lub 75–150 mg raz na dobę w przypadku postaci o przedłużonym lub modyfikowanym uwalnianiu; czopki 50–150 mg na dobę w 2–3 podzielonych dawkach; iniekcje 75 mg na dobę; sól potasowa - 75–150 mg w 2–3 podzielonych dawkach; maksymalna dawka dobową wynosi 200 mg

Preparaty OTC – kapsułki i tabletki w dawce 25 mg, w postaci 1% i 2% żelu; w postaci plastrów leczniczych w dawce 140 mg oraz roztworu do zastosowania na skórę 4%

Preparaty Rx – tabletki w dawce 25mg, 50mg; tabletki i kapsułki o przedłużonym i modyfikowanym uwalnianiu w dawce 75mg, 100mg, 150 mg; czopki w dawce 50mg i 100 mg; iniekcje w dawce 25 mg/ml

- **ketoprofen**

Wskazania: leczenie objawowe zwyrodnieniowych i zapalnych chorób reumatycznych oraz łagodzenie niektórych zespołów bólowych, RZS, choroba zwyrodnieniowa stawów, bóle o umiarkowanym nasileniu.

Czas działania: 6-8 godzin

Dawkowanie OTC: dorośli, dzieci po 15.r. życia, doustnie zwykle 50 mg 3 x na dobę;

Dawkowanie Rx: w RZS i chorobie zwyrodnieniowej stawów 100 mg 2 x na dobę, w leczeniu bólu 50 mg 3-4 x na dobę. Dawka dobową maksymalną doustną wynosi 300 mg, a w iniekcjach 200 mg.

Preparaty OTC – kapsułki twarde w dawce 50 mg,

Preparaty Rx – kapsułki twarde w dawce 50mg, tabletki i tabletki powlekane w dawce 100 mg, tabletki o przedłużonym i modyfikowanym uwalnianiu w dawce 150mg i 200 mg; czopki 100 mg oraz iniekcje 50mg/ml. Postacie do stosowania miejscowego – żel 2,5%, oraz płyn do natryskiwania 10%.

- Inne leki z tej grupy to m.in. **indometacyna** i **lornoksykam**.

Charakteryzuje je duża skuteczność, ale także większa częstość występowania działań niepożądanych, głównie ze strony górnego odcinka przewodu pokarmowego i nerek.



## - leki o niższej wartości NNT - silnym działaniu i długim $t_{0,5}$

- **piroksydam** (NNT = 2,7 dla dawki 20 mg).

Wskazania: przewlekły ból zapalny oraz ból nowotworowy (przerzuty do kości). Przeciwwskazany u pacjentów w podeszłym wieku z uwagi na ryzyko wystąpienia działań niepożądanych.

Czas działania: do 50 godzin

Dawkowanie: doustnie 10-20 mg x 1 na dobę

Preparaty Rx: wydawany tylko z przepisu lekarza: tabletki 10 i 20 mg, iniekcje 20 mg

- **meloksydam**

Wskazania: krótkotrwałe leczenie objawowe zaostrzeń choroby zwyrodnieniowej stawów, długotrwałe leczenie objawowe RZS lub zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa.

Czas działania: do 20 godzin

Dawkowanie OTC: doustnie 7,5 mg x 1 na dobę

Dawkowanie Rx: 7,5mg - 15 mg na dobę doustnie lub w iniekcji, dawka dobową maksymalną wynosi 15 mg

Preparaty OTC – w dawce 7,5 mg

Preparaty Rx - 15 mg tabletki i iniekcje

## - Wybiórcze/selektywne inhibitory COX-2

Ta grupa to tzw. koksycyby, które różnią się między sobą zarówno budową chemiczną, jak siłą inhibicji COX-2. Zastosowanie niektórych leków z tej grupy zostało ograniczone, ze względu na podwyższone ryzyko występowania niebezpiecznych działań niepożądanych.

- **celekoksyb**

To w zasadzie jedyny obecnie, szerzej stosowany, lek z grupy koksycybów. Wykazuje działanie przeciwzapalne, przeciwbólowe i przeciwgorączkowe. Jego powinowactwo do COX-2 jest 375 razy większe niż do COX-1. Nie wpływa na czynność płytek krwi.

Czas działania: ok. 12 godzin

Wskazania: Objawowe leczenie stanu zapalnego i bólu w chorobie zwyrodnieniowej stawów, RZS oraz zeszywniającym zapaleniu stawów kręgosłupa; polipowatość gruczołakowata jelit

Dawkowanie: doustnie 100-200 mg do 2 x na dobę, maksymalna dawka dobową wynosi 400 mg

Preparaty Rx: lek wydawany tylko z przepisu lekarza: tabletki 100 i 200 mg [7,8,9 14]

## 5. Ogólna charakterystyka działań niepożądanych

Działania te są na ogół wynikiem mechanizmu działania leków tzn. hamowaniem syntezy prostaglandyn:

- w obrębie układu pokarmowego,
- w nerkach – zmniejszenie przepływu krwi, retencja sodu i wody w organizmie,
- w ośrodkowym układzie nerwowym – zaburzenia psychiczne o różnym natężeniu,
- w układzie sercowo - naczyniowym.

Występują także działania niepożądane niemające związku z tym mechanizmem:

- działania alergizujące,
- uszkodzenia układu krwiotwórczego,
- uszkodzenia wątroby,
- uszkodzenia skóry.

Skala tych działań jest proporcjonalna do dawki tj. im wyższa dawka i czas stosowania, tym objawy są bardziej nasilone. [6]

## 6. Wpływ NLPZ na poszczególne układy i narządy

### 6.1 Układ pokarmowy

NLPZ poprzez zahamowanie produkcji gastroprotekcyjnych prostaglandyn, a w konsekwencji zahamowanie COX-1, uszkadzają naturalną barierę ochronną poprzez wpływ na zmniejszanie wydzielania śluzu i wodorowęglanów oraz podśluzówkowego przepływu krwi. Tym samym powstają nadżerki i owrzodzenia w błonie śluzowej żołądka i dwunastnicy. NLPZ jako związki w większości będące słabymi kwasami, niezdisocjowanymi w kwaśnym pH żołądka, dzięki tym właściwościom z łatwością przenikają przez błony komórkowe i penetrują komórki nabłonka, w których pH wynosi około 7,4. W tych warunkach NLPZ ulegają jonizacji i nie mogą rozpuścić się w tłuszczach, nie są zdolne do dyfundowania na zewnątrz komórek. Zostają w nich niejako uwięzione i zaburzają procesy energetyczne oraz zwiększają ryzyko ich uszkodzenia. Zjawisko to nazywane jest efektem pułapki jonowej. Odgrywa ono również istotną rolę w uszkodzeniu błony śluzowej przewodu pokarmowego. Mimo iż NLPZ wpływają na zmniejszenie objętości wydzielanego kwasu w żołądku, to nie zmniejsza się w nim ilość jonów wodorowych, co wpływa znacząco na zwiększenie ryzyka nadżerki. Dość często powikłania dotyczą dolnego odcinka przewodu pokarmowego. Poza owrzodzeniami pojawić się mogą: wynikające ze zwiększonej przepuszczalności błony śluzowej enteropatie, krwawienia, a w ich konsekwencji niedokrwistość, perforacje, zwężenia, a także mniej charakterystyczne objawy takie jak bóle brzucha, dyspepsja, nudności, wymioty i biegunki. Należy podkreślić, że

krwawienie z górnego odcinka przewodu pokarmowego jest chyba najbardziej niebezpiecznym powikłaniem, związanym z dużą liczbą zgonów. [11,12] Prawdopodobieństwo zgonu z tego powodu u osób stosujących NLPZ wynosi 21%, gdy u osób niestosujących tych leków tylko 7%. Krwawienia w obrębie przewodu pokarmowego to jedno z lepiej poznanych działań niepożądanych po NLPZ. Nieselektywne NLPZ zwiększają ryzyko krwawień 4-krotnie, podczas gdy selektywne COX-2 inhibitory 3-krotnie. Stosowanie NLPZ wraz z kortykosteroidami zwiększa ryzyko krwawień aż 12-krotnie, ze spironolaktonem 11-krotnie, a z inhibitorami wychwyty zwrotnego serotoniny 7-krotnie. [15]

U około jednej trzeciej pacjentów przyjmujących NLPZ występują działania niepożądane ze strony przewodu pokarmowego. Co więcej, ryzyko uszkodzenia jest największe w pierwszym miesiącu terapii tymi lekami. Dlatego istotne jest, aby nie lekceważyć niepokojących objawów. [8,11]

Do czynników ryzyka wystąpienia powikłań ze strony przewodu pokarmowego należą:

- wiek – po 65 r. życia ryzyko wzrasta 2-krotnie, po 75 r. życia aż 4-krotnie;
- powikłane owrzodzenia przewodu pokarmowego w wywiadzie – 20-krotny wzrost ryzyka;
- zakażenie *Helicobacter pylori* – 4-krotny wzrost ryzyka w porównaniu z osobami nie zakażonymi
- czas trwania terapii NLPZ – największe w ciągu pierwszych 30 dni, ale rośnie z czasem
- dawka NLPZ – zależność liniowa
- politerapia NLPZ – w porównaniu z monoterapią 6-krotny wzrost ryzyka
- stosowanie innych leków gastrotoksycznych
- unieruchomienie
- reumatoidalne zapalenie stawów
- używki (papierosy, alkohol) – ryzyko wzrasta 2-krotnie [11,12]

Należy wspomnieć, iż stosowanie NLPZ drogą inną niż doustna, poza podaniem miejscowym na skórę, nie poprawia efektywności leku, ani nie zmniejsza częstości występowania działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego. NLPZ różnią się między sobą ryzykiem uszkodzenia układu pokarmowego. Najbezpieczniejsze pod tym względem wydają się być ibuprofen, celekoksyb i diklofenak, natomiast stosowanie ketoprofenu, dużych dawek ASA, piroksyjamu, acemetacyny, indometacyny i fenylbutazonu niesie za sobą największe ryzyko. Podawanie małych – kardioprotekcyjnych dawek ASA w połączeniu z innymi NLPZ, także selektywnymi lub wybiórczymi inhibitorami COX-2, znacznie zwiększa to ryzyko. Dlatego przed rozpoczęciem leczenia należy przeanalizować wszystkie czynniki ryzyka i u pacjentów nimi obciążonych, wdrożyć terapię profilaktyczną lekami z grupy

inhibitorów pompy protonowej (IPP) np. pantoprazolem, który spośród tej grupy leków najrzadziej wchodzi w interakcje z innymi lekami. Mimo, iż ich stosowanie zapewnia ochronę błony śluzowej przewodu pokarmowego, to jednak ze względu na ich działanie zwiększające pH w żołądku, mogą zmniejszać wchłanianie NLPZ, a tym samym obniżać skuteczność ich działania. Warto dodać, że w profilaktyce nie należy stosować antagonistów receptorów H<sub>2</sub>, takich jak ranitydyna czy famotydyna, gdyż nie zapobiegają powstawaniu owrzodzeń w obrębie układu pokarmowego, a jedynie maskują objawy. W celu ochrony błony śluzowej przewodu pokarmowego, stosuje się również leki złożone z NLPZ i analogu prostaglandyny tj. diklofenaku z mizoprostolem. Jednak leki te stosowane są coraz rzadziej, ze względu na konieczność częstego przyjmowania (3 x na dobę) oraz działania niepożądane po mizoprostolu.

Dodatkowo, w przypadku pacjentów z wysokim ryzykiem, należy rozważyć wybór leku innego niż NLPZ lub wybrać NLPZ o niewielkim ryzyku uszkodzenia przewodu pokarmowego tzn. wybiórczy lub selektywny inhibitor COX-2. [9] W licznych przeglądach badawczych wykazano, że celekoksyb zwłaszcza w terapii łączonej z IPP, wiąże się z najmniejszym ryzykiem dla przewodu pokarmowego. [11] Warto również rozważyć zastosowanie izomeru klasycznego NLPZ, który wykazując silniejsze działanie, pozwala na zmniejszenie dawki, a w konsekwencji także możliwości wystąpienia działań niepożądanych. Do najczęściej stosowanych izomerów należą deksketoprofen - dostępny bez recepty - i deksibuprofen.

NLPZ przyjmowane łącznie z pokarmami i popijane dużą ilością płynów, będą wykazywały się niższą aktywnością drażniącą błonę śluzową. Jednak może się to wiązać, jak w przypadku łącznego stosowania z IPP, ze spowolnieniem wchłaniania i zmniejszeniem efektu przeciwbólowego i przeciwzapalnego.

Łączne przyjmowanie NLPZ z doustnymi bisfosfonianami i glikokortykosteroidami stosowanymi ogólnie, a także lekami mukolitycznymi (acetylocysteina, karbocysteina) znacznie zwiększa ryzyko uszkodzenia, zwłaszcza górnego odcinka przewodu pokarmowego. [8,11,12]

## 6.2. Nerki

Wszystkie leki z grupy NLPZ mogą upośledzać funkcję nerek. Z wiekiem dochodzi do osłabienia ich funkcjonowania, dlatego u starszych pacjentów należy zachować szczególną ostrożność podczas leczenia NLPZ. W grupie pacjentów narażonych na nefrotoksyczne działanie tych leków znajdują się również osoby z już istniejącymi chorobami nerek: niewydolnością czy zespołem nerczycowym, z hipowolemią, hipotonią, współistniejącymi chorobami wątroby, a także osoby będące pod wpływem stresu oraz stosujące inne leki wpływające na czynność nerek. Do funkcji prostaglandyn syntetyzowanych w korze nerek należy modyfikacja regionalnego przepływu krwi, filtracja kłębuszkowa (PGI<sub>2</sub>, PGE<sub>2</sub>) oraz uwalnianie reniny. Natomiast prostaglandyny syntetyzowane w rdzeniu, poza rdzeniowym przepływem krwi, odpowiedzialne są również za cewkową regulację antydiuretycznej odpowiedzi na wazopresynę (PGE<sub>2</sub>) oraz hamowanie resorpcji jonów sodowych w

pętli Henlego (PGE<sub>2</sub>). Zablokowanie tych fizjologicznych mechanizmów przez NLPZ może doprowadzić do ostrej przednerkowej niewydolności, zatrzymania sodu i wody, nasilenia obrzęków, upośledzenia przesączania kłębuszkowego oraz pogłębienia nadciśnienia, wynikającego z obniżenia skuteczności równolegle stosowanego leczenia hipotensyjnego. NLPZ działające głównie na COX-1, hamując produkcję PGE<sub>2</sub> i PGI<sub>2</sub> w nerkach, mogą zmniejszać perfuzję nerkową, co może prowadzić do wystąpienia ostrej niewydolności nerek. Natomiast selektywne inhibitory COX-2, hamując izoenzym konstytutywnie wytwarzany w nerkach, wpływają negatywnie na gospodarkę wodno-elektrolitową oraz aktywację układu renina-angiotensyna-aldosteron, co manifestuje się powstawaniem obrzęków obwodowych spowodowanych retencją wody i sodu.

Powinniśmy unikać podawania tych leków u osób narażonych na powikłania. Jeśli zachodzi konieczność stosowania NLPZ, przed jego rozpoczęciem należy ograniczyć przyjmowanie innych leków o działaniu nefrotoksycznym, leków moczopędnych oraz leków wchodzących z nimi w niebezpieczne interakcje. NLPZ silnie hamujące COX-1 takie jak ketoprofen, indometacyna, acemetacyna, kwas acetylosalicylowy i piroksykam najsilniej zwiększają ryzyko wystąpienia nefrotoksyczności. Natomiast interakcje NLPZ z aminoglikozydami, cyklosporyną, inhibitorami konwertazy angiotensyny, sartanami oraz diuretykami pętlowymi mogą nasilić ich nefrotoksyczność. Należy pamiętać, że NLPZ osłabiają działanie leków hipotensyjnych. Przed zastosowaniem NLPZ powinno się także zadbać o odpowiednie nawodnienie organizmu i wyrównanie ciśnienia krwi. Dawki powinny być zawsze ustalane indywidualnie względem potrzeb pacjenta poprzez ich dostosowanie do jego wieku oraz sprawności nerek. U pacjentów narażonych na wystąpienie powikłań ze strony nerek należy unikać NLPZ o długim okresie półtrwania np. piroksykamu oraz postaci o przedłużonym lub modyfikowanym uwalnianiu substancji np. diklofenaku, gdyż znacznie wydłużają czas zmniejszonej perfuzji nerek i zwiększają wzrost ryzyka nefrotoksyczności. Podczas terapii NLPZ należy regularnie monitorować sprawność nerek - wskazane jest badanie stężenia kreatyniny we krwi, ocena GFR - wielkości przesączania kłębuszkowego oraz klirensu kreatyniny. Przeciwwskazaniem do stosowania NLPZ jest jawna niewydolność nerek z klirensem kreatyniny poniżej 30 ml/min. [8,9,11,12]

### **6.3. Ośrodkowy układ nerwowy**

Działania niepożądane dotyczące ośrodkowego układu nerwowego (OUN) takie jak zawroty głowy, zmiany nastroju czy osłabienie zdolności percepcji mogą wiązać się ze stosowaniem wszystkich leków z tej grupy. Objawy ostrej toksyczności OUN związane ze stosowaniem NLPZ są zróżnicowane i występują dość często, zwłaszcza po przekroczeniu dawek maksymalnych tych leków. Na objawy te szczególnie narażone są osoby w wieku starszym. W prospektywnym badaniu oceniającym skutki przedawkowania ibuprofenu stwierdzono, że 30% pacjentów odczuwa negatywne skutki w obrębie OUN od senności aż po śpiączkę. Opisywano liczne następstwa

neurologiczne takie jak: ataksja, zawroty głowy, zachwiania równowagi i wynikające z nich powtarzające się upadki, oczopląs, ból głowy, encefalopatię i ogólną dezorientację. Napady padaczki pojawiały się głównie po przedawkowaniu, ale opisywano także przypadki napadów po zastosowaniu dawek terapeutycznych. Jednym z ważnych neurologicznych efektów ubocznych przypisywanych NLPZ jest aseptyczne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych. Kliniczne objawy indukowanego lekami zapalenia opon mózgowych są podobne do objawów zakaźnego zapalenia opon mózgowych i obejmują: gorączkę, ból głowy, światłowstręt i sztywność karku. Wyniki badań laboratoryjnych płynu mózgowo - rdzeniowego także są podobne. Rokowania w przypadku zapalenia indukowanego lekami jest dobre.

Nadużywanie NLPZ w leczeniu bólu głowy, może powodować stan oporności na te leki, objawiając się przewlekłym, codziennym bólem głowy, który zwykle ustępuje po odstawieniu środków przeciwbólowych.

Bardzo istotne jest, aby nie podawać salicylanów osobom do 16 roku życia, ze względu na niebezpieczny Zespół Reye'a, który może po nich wystąpić. Jest to rzadka ciężka choroba występująca głównie u dzieci i młodzieży, charakteryzująca się nieprawidłową czynnością wątroby, wymiotami i encefalopatią wątrobową – zespołem neurologicznym polegającym na zaburzeniu funkcjonowania centralnego układu nerwowego na skutek działania toksyn pojawiających się w układzie nerwowym m.in. w związku z uszkodzeniem wątroby przez niektóre leki np. ASA. Śmiertelności zespołu wynosi aż do 40%.

ASA ma dobrze udokumentowany wpływ na hamowanie wewnątrznaczyniowego krzepnięcia, zmniejszając w ten sposób występowanie udarów niedokrwiennych. Mimo iż, większość NLPZ z jednej strony hamując syntezę tromboksanu w płytkach krwi, hamują procesy krzepnięcia, to z drugiej strony hamują również wytwarzanie prostacykliny przez komórki śródbłonna. Selektywna inhibicja COX-2 powoduje specyficzne hamowanie syntezy prostaglandyn, prowadząc tym samym do zwiększonego ryzyka wystąpienia udaru.

Znany jest związek pomiędzy stanem zapalnym a degeneracją neuronalną. Wiele badań wykazało odwrotną korelację między stosowaniem NLPZ a ryzykiem wystąpienia demencji. Dwie metaanalizy wykazały, odpowiednio, 40% i 25% redukcję ryzyka choroby Alzheimera wśród osób długotrwale zażywających NLPZ. Jednak inne badania, przeprowadzone na szeroką skalę, nie potwierdziły tych wyników, a niektóre wręcz odwrotnie, powiązały stosowanie NLPZ ze spadkiem zdolności poznawczych. Również kliniczny wpływ tych leków na chorobę Parkinsona pozostaje niejasny. Podczas gdy niektóre badania wykazały, że długotrwale stosowanie NLPZ chroni przed tą chorobą, to już inne badania nie potwierdziły tego związku. W przeprowadzonych metaanalizach wykazano, że stosowanie aspiryny nie wykazało takiego działania, podczas gdy ibuprofen, zmniejszał ryzyko wystąpienia choroby Parkinsona o 15%. [8,9,14,16]

#### 6.4. Wątroba

NLPZ mogą także negatywnie wpływać na wątrobę. Najczęściej dochodzi do bezobjawowego wzrostu aktywności transaminaz i pojawienia się objawów dyspeptycznych. Dlatego przez rozpoczęciem ich stosowania należy ograniczyć przyjmowanie innych hepatotoksycznych leków oraz wykluczyć czynnika ryzyka wystąpienia uszkodzenia wątroby. Do takich czynników możemy zaliczyć wysokie stężenie NLPZ w wątrobie i drogach żółciowych. U podstaw hepatotoksyczności leży zdolność NLPZ do penetracji przez błony komórkowe i zmianę metabolizmu energetycznego hepatocytów poprzez wnikanie do mitochondriów i ich uszkodzenie. Do leków o najwyższym ryzyku hepatotoksyczności należy diklofenak i nimesulid. Do uszkodzenia wątroby po tych lekach dochodzi prawie dwa razy częściej niż po innych NLPZ. Po ich zastosowaniu może pojawić się nieodwracalne uszkodzenie wątroby. Należy zaznaczyć, że do uszkodzenia wątroby dochodzi znacznie częściej u osób nadużywających alkoholu. Diklofenak może bezpośrednio uszkadzać hepatocyty, głównie poprzez indukowanie stresu oksydacyjnego i indukcję apoptozy komórek wątrobowych.

Badania przeprowadzone w USA na początku lat osiemdziesiątych ubiegłego stulecia, wykazały korelację występowania zespołu Rey'a ze stosowaniem leków zawierających kwas acetylosalicylowy. Jak już wcześniej wspomniano, zespół ten jest niebezpieczną chorobą, charakteryzującą się dużą śmiertelnością, dotyczącą głównie osób do 16 roku życia. W przebiegu choroby, na skutek rozlanego uszkodzenia mitochondriów, dochodzi do wielonarządowych zmian, głównie w mózgu i wątroby, objawiających się hipoglikemią, gwałtownymi wymiotami, encefalopatią wątrobową, zapalnym stłuszczeniem wątroby. W związku z tym, stosowanie salicylanów jest przeciwwskazane u dzieci i młodzieży do ukończenia 16 roku życia.

Opisywano przypadki zgonów u pacjentów leczonych nimesulidem. Z tego powodu jego zastosowanie w wielu krajach zostało ograniczone. W 2010 roku producenci leków zawierających nimesulid wraz z Europejską Agencją Leków i Urzędem Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych wydali „Komunikat do fachowych pracowników ochrony zdrowia” dotyczący ryzyka wystąpienia uszkodzeń wątroby w związku z ogólnoustrojowym stosowaniem nimesulidu. Dowiadujemy się z niego iż: nimesulid należy przepisywać wyłącznie jako lek drugiego rzutu po dokładnej klinicznej ocenie ogólnego ryzyka u poszczególnych pacjentów; należy stosować najmniejszą skuteczną dawkę przez najkrótszy czas, nie dłużej niż przez 15 dni; nie należy go stosować w połączeniu z innymi substancjami o potencjalnym działaniu uszkadzającym wątrobę, ani przepisywać pacjentom uzależnionym od alkoholu, leków lub substancji o działaniu odurzającym oraz pacjentom z gorączką i (lub) objawami grypopodobnymi; należy zaprzestać stosowania nimesulidu u pacjentów, u których wystąpi gorączka i (lub) objawy grypopodobne. Bardzo istotne jest, aby pacjenci mieli świadomość ryzyka związanego z jego stosowaniem. Należy podkreślić, że jest to jedyny lek spośród NLPZ, który podlega ograniczeniu długości terapii. [8,12,17]

## 6.5. Układ krążenia

Za najistotniejszy czynnik w powstawaniu incydentów sercowo-naczyniowych uznaje się zakrzepicę wewnątrznacyniową. W śródbłonku naczyniowym i w mięśniówce gładkiej COX-2 wraz z syntazą PGI<sub>2</sub> poprzez swój główny produkt – prostacyklinę, wywołuje efekt przeciwaagregacyjny oraz wazodylatacyjny – rozszerzający naczynia. Zahamowanie enzymów, po NLPZ, powoduje zachwianie równowagi między tromboksanem - głównym produktem COX-1 w płytkach, wywołującym wazokonstrykcję (zwiększenie naczyń) i nieodwracalną agregację płytek krwi, a wspomnianą prostacykliną. W konsekwencji zostają zainicjowane procesy prozakrzepowe. Działanie kwasu acetylosalicylowego, jako nieodwracalnego inhibitora COX-1 w płytkach, jest wykorzystywane w prewencji i leczeniu chorób układu krążenia. Upatruje się także przyczyny występowania powikłań zakrzepowych u pacjentów ze schorzeniami układu sercowo-naczyniowego i miażdżycą, w hamowaniu syntezy przeciwzapalnej prostaglandyny PGD<sub>2</sub>.

Z drugiej strony, występująca w miażdżycowo zmienionym naczyniu PGE<sub>2</sub>, wpływa na wytwarzanie destabilizujących enzymów, które powodują pęknięcie blaszek miażdżycowych. Taka destabilizacja blaszki może prowadzić do zawału serca lub udaru mózgu. Tym samym, zahamowanie syntezy COX-2 może wywołać pozytywny efekt. Ograniczając powstawanie prostaglandyny PGE<sub>2</sub>, ogranicza się destabilizację blaszki miażdżycowej. Nasilenie tworzenia się blaszki może również wynikać ze stymulacji procesów wolnorodnikowych przez niektóre NLPZ np. koksyby z grupy metylsulfonów. Najprawdopodobniej, był to jeden z powodów wycofania z rynku leku należącego do tej grupy – rofekoksybu.

Pośrednio wzrost ryzyka sercowo – naczyniowego po zastosowaniu NLPZ, może wynikać z zahamowania syntezy prostaglandyn PGE<sub>2</sub> i PGI<sub>2</sub> w nerkach.

W konsekwencji prowadzi to do: spadku perfuzji, zmniejszeniu filtracji kłębuszkowej, retencji wody i sodu, nasilenia się obrzęków obwodowych, aż do wzrostu ciśnienia i zastoinowej niewydolności serca. Liczne badania wskazują, że stosowanie NLPZ powoduje wzrost ciśnienia tętniczego krwi średnio o 5-8 mmHg. Co więcej, długotrwałe ich stosowanie może prowadzić do rozwinięcia się nadciśnienia u osób, których wartości ciśnienia przed rozpoczęciem terapii NLPZ były w granicach normy. [8,9,11,18]

Wszystkie NLPZ, poza kwasem acetylosalicylowym, zarówno klasyczne, nieselektywne, jak i selektywne inhibitory COX-2, mogą powodować zwiększone ryzyko ze strony układu sercowo-naczyniowego. Przed podjęciem decyzji o zastosowaniu NLPZ, należy zwrócić uwagę na występowanie u pacjenta następujących czynników ryzyka powikłań sercowo – naczyniowych:

- wiek,
- płeć,
- cukrzyca,
- choroba wieńcowa,
- przebyty zawał serca lub rewaskularyzacja naczyń wieńcowych,
- przebyty TIA - przemijający atak niedokrwienny lub udar mózgu,



- dyslipidemie,
- przewlekłe choroby nerek,
- nadciśnienie tętnicze,
- niewydolność serca,
- reumatoidalne zapalenie stawów.

Ryzyko zależy od wyboru preparatu, jego dawki oraz czasu stosowania.

Im lek bardziej hamuje COX-2, w porównaniu z hamowaniem COX-1, tym większe ryzyko niesie za sobą jego stosowanie. Preparaty silnie hamujące COX-2, takie jak wycofany już rofekoksyb, meloksykam czy diklofenak częściej wywołują powikłania sercowo – naczyniowe. Wykazano, że ryzyko rośnie wraz z dawką. W badaniach wykazano, że w przypadku diklofenaku względne ryzyko zawału dla dawki 50 mg na dobę jest podwyższone, dla dawki 100 mg wynosi 1,65, a przy dawce 150 mg na dobę aż 1,80. Niektóre publikacje wskazują, że diklofenak podnosi ryzyko wystąpienia ostrych powikłań sercowo-naczyniowych u pacjentów z chorobami układu krążenia. W pracy przeglądowej opublikowanej w 2010r, opisującej bezpieczeństwo diklofenaku pod względem sercowo - naczyniowym oceniono, że według większości publikacji diklofenak należy do najbardziej kardi toksycznych NLPZ. Bezpieczniejsze pod tym względem są klasyczne NLPZ takie jak kwas acetylosalicylowy i ibuprofen oraz celekoksyb w niskich dawkach. [9,11,12] Uznaje się, że najmniejszym ryzykiem sercowo-naczyniowym spośród klasycznych NLPZ charakteryzuje się naproksen. Jednak wyniki wielu badań są w tej kwestii niejednoznaczne. Dla przykładu, badania PRECISION (Prospective Randomized Evaluation of Celecoxib Integrated Safety versus Ibuprofen or Naproxen) potwierdzają założenie, że celekoksyb nie zwiększa ryzyka sercowo-naczyniowego bardziej niż naproksen czy ibuprofen pod tym względem, co więcej stosowany w dawce 200 mg/24 h wiąże się z mniejszym ryzykiem zgonu niż inne badane NLPZ. W badaniach porównawczych celekoksybu, ibuprofenu i naproksenu dotyczących całościowego bezpieczeństwa ich stosowania z uwzględnieniem wpływu na ciśnienie tętnicze celekoksyb wypadł najlepiej. Nowo zdiagnozowane przypadki nadciśnienia tętniczego nabytego w trakcie trwania badania, występowały znacząco częściej po ibuprofenu ( 23.2% osób nowo zdiagnozowanych) i naproksenu (19%). Wartości te dla celekoksybu wyniosły 10.3%. Podobnie, średnie wartości mmHg o jakie zostało podniesione ciśnienie skurczowe wskazuje na korzyść celekoksybu (-0.3 mmHg) względem ibuprofenu (wzrost o 3.7mmHg) i naproksenu (1.6 mmHg). Z grupy koksymbów, celekoksyb jest preparatem o największym bezpieczeństwie dla układu krążenia, znacząco większym niż pozostałe leki z tej grupy. Wyniki badania PRECISION potwierdzają także większe bezpieczeństwo celekoksybu dla przewodu pokarmowego oraz nerek. [19,20]

Niesteroidowe leki przeciwzapalne zmniejszają skuteczność antyagregacyjną kwasu acetylosalicylowego, co przy obecnej skali stosowania NLPZ stanowi istotny problem. Wykazano, że ibuprofen podawany razem z kwasem acetylosalicylowym może się wiązać jako pierwszy z centrum katalitycznym enzymu COX-1 i kompetywnie hamować enzym, znosząc lub osłabiając przeciwplatekcyjne działanie kwasu acetylosalicylowego. Analogiczne działanie zaobserwowano także dla flurbiprofenu

oraz indometacyny. Zatem ważna jest kolejność podawania NLPZ i kwasu acetylosalicylowego. W badaniach, podanie ibuprofenu 2 godziny po ASA, nie powodowało zniesienia efektu przeciwplatekowego, co miało miejsce przy odwrotnej kolejności. Dlatego kwas acetylosalicylowy powinien bezwzględnie być podawany co najmniej 2 godziny przed zastosowaniem nioselektywnych NLPZ. Interakcji tej nie obserwuje się w przypadku stosowania celekoksytu i ASA. [11] Interakcje NLPZ z lekami stosowanymi w chorobach układu krążenia, które bliżej opisano w TAB.2., niosą za sobą ryzyko dla układu sercowo - naczyniowego m.in. wzrost ciśnienia poprzez zmniejszenie działania leków moczopędnych oraz pogłębienie zastoinowej niewydolności serca. [8] Niesteroidowe leki przeciwzapalne, zwłaszcza te o długim okresie półtrwania, zwiększają ryzyko zaostrzenia niewydolności serca (w tym także hospitalizacji z tego powodu), szczególnie w pierwszych dniach ich stosowania oraz w grupie chorych w starszym wieku. [11] Jest to szczególnie widoczne u chorych w III i IV klasie niewydolności serca wg NYHA i u tych chorych NLPZ są przeciwwskazane. Kardiotoksyczność zależy od dawki stosowanego leku i czasu trwania kuracji. Niektóre Dlatego leki stanowiące duże zagrożenie (np. diklofenak), w niewydolności serca nawet I lub II stopnia powinno się stosować tylko w wyjątkowych przypadkach lub najlepiej z nich zrezygnować. [11,12]

## 6.6. Układ krwiotwórczy

Wszystkie NLPZ wpływają na układ krwiotwórczy. Większość z nich działa antyagregacyjnie na płytki krwi, jednak wybiórcze oraz selektywne inhibitory COX-2 stosowane w dawkach terapeutycznych, nie hamują ich aktywności. ASA działa na płytki nieodwracalnie, natomiast inne NLPZ w sposób odwracalny. W praktyce działanie antyagregacyjne NLPZ ma dwa aspekty: w czasie ich stosowania zwiększa się ryzyko krwawień i wydłuża czas krwawienia, co niesie za sobą niebezpieczeństwo utraty dużej ilości krwi przy wszelkich uszkodzeniach ciągłości naczyń krwionośnych, a z drugiej strony antyagregacyjne działanie NLPZ wykorzystuje się w profilaktyce i leczeniu zakrzepów tętniczych, przede wszystkim w naczyniach wieńcowych. Każdy NLPZ może powodować powikłania hematologiczne. Stosowanie ich wiąże się z wieloma efektami niepożądanymi dotyczącymi szpiku kostnego.

Poza hamowaniem krzepnięcia najważniejsze z nich to:

- granulocytopenia – powstaje w następstwie reakcji immunologicznej przeciwciął przeciw neutrofilom i ich prekursorom. Nagłemu rozwojowi choroby towarzyszy najczęściej wysoka gorączka, ból głowy i gardła, bóle mięśniowe oraz wrzodziejące zapalenie żołądka. Wystąpić może także owrzodzenie skóry, wysypka i wymioty. Objawy te mogą się pojawić po zbyt częstym podawaniu tych leków lub po dłuższej kilkutygodniowej terapii NLPZ. Ustąpienie agranulocytozy zależy od czasu ekspozycji na lek od momentu jej ujawnienia się. Przy podjętym odpowiednim leczeniu ustępuje w ciągu 2–3 tygodni, jednak znane są także przypadki śmiertelne, wynikające z niewłaściwego leczenia. Do leków zwiększających ryzyko agranulocytozy należą indometacyna i fenylobutazon.

- niedokrwistość aplastyczna - najgroźniejsze następstwo działania NLPZ, związane z największą śmiertelnością. Jest to również reakcja o podłożu immunologicznym. Zwiększone ryzyko wystąpienia niedokrwistości aplastycznej występuje po zażyciu: indometacyny, diklofenaku i fenylobutazonu. Znane są również pozytywne doniesienia wykazujące zdolność tej grupy leków do hamowania rozwoju chorób nowotworowych, w tym nowotworów układu chłonnego (działanie przeciwbiałaczkowe i przeciwchłoniakowe) poprzez działanie proapoptotyczne, zapobiegające przerzutom oraz immunomodulujące. U osób szczególnie narażonych na uszkodzenia układu krwiotwórczego lub u osób przyjmujących jednocześnie inne leki mielotoksyczne (np. metotreksat) nie należy stosować indometacyny, acemetacyny oraz kwasu mefenamowego. Tradycyjnych NLPZ nie powinno się stosować u pacjentów z zaburzeniami hemostazy oraz w okresie okołoperacyjnym ze względu na podwyższone ryzyko wystąpienia krwotoku. Przy konieczności ich stosowania, należy zachować szczególną ostrożność. NLPZ mając duże powinowactwo do białek osocza, mają tendencję do wypierania innych leków z połączeń z nimi. Z powodu interakcji jakim mogą podlegać, stosowanie ich jednocześnie z pochodnymi kumaryny, antagonistami witaminy K, wenlafaksyną czy inhibitorami wychwyty zwrotnego serotoniny wzmagają ryzyko krwawień. [8,9,21]

## 6.7. Układ oddechowy

NLPZ stanowią w Polsce główną przyczynę reakcji nadwrażliwości. Odsetek pacjentów przyjmujących kwas acetylosalicylowy lub inne NLPZ, u których występują reakcje nadwrażliwości ze strony układu oddechowego wynosi 5-20%. Zahamowanie aktywności cyklooksygenazy powoduje wzrost aktywności szlaku lipooksygenazowego i zwiększoną produkcję leukotrienów. Dzięki temu może dojść do rozwoju pseudoalergicznego reakcji (niealergicznego reakcji nadwrażliwości) na ASA i inne NLPZ, które wywołują skurcz oskrzeli. Reakcje nadwrażliwości na NLPZ to reakcje krzyżowo-reaktywne (nadwrażliwość na wszystkie leki blokujące COX-1) lub reakcje nadwrażliwości tylko na pojedynczy lek. Najczęściej (80%) po zastosowaniu NLPZ dochodzi do reakcji nadwrażliwości krzyżowej. Zaliczamy do nich między innymi tzw. chorobę dróg oddechowych zaostrzaną przez NLPZ, nazywaną także astmą aspirynową lub triadą aspirynową. U osób z astmą oskrzelową, przewlekłym nieżytem oraz polipami nosa, w ciągu kilku minut do kilku godzin po zastosowaniu aspiryny lub innego NLPZ, może rozwinąć się ostra reakcja objawiająca się napadem obturacyjnej duszności, świszczącym oddechem, kaszlem, wyciekaniem z nosa i uczuciem jego zatkania. Chociaż ponad 80% pacjentów z nadwrażliwością typu krzyżowego toleruje leki hamujące COX-2, to przed ich zastosowaniem zawsze trzeba udowodnić ich bezpieczeństwo w teście tolerancji. W przypadku jeżeli konieczne jest przewlekłe stosowanie leku hamującego COX-1 np. ASA, możliwe jest wytworzenie tolerancji na drodze desensytyzacji. Jeśli nie posiadamy danych na temat tolerancji innych NLPZ, a pacjent ma reakcję po pojedynczym leku, to należy przyjąć, że może u niego wystąpić reakcja krzyżowa na inne leki. Przed podaniem leków hamujących COX-1, należy skierować pacjenta na badania alergologiczne. [8,15,22]

## **6.8. Zastosowanie miejscowe**

U pacjentów, szczególnie narażonych na wystąpienie ogólnych działań niepożądanych po NLPZ warto wprowadzić łączną terapię lekiem podawanym ogólnoustrojowo (najczęściej doustnie) oraz miejscowo w celu zwiększenia bezpieczeństwa ich stosowania. Dzięki podaniu doustnemu, lek osiąga odpowiednie stężenie w osoczu, co przenosi się na jego działanie przeciwbólowe i przeciwzapalne w dobrze unaczynionych tkankach. Dlatego w przypadku tkanek o słabym unaczynieniu, miejscowo wnikający lek może wzmocnić efekt przeciwzapalny. Liczne badania wskazują, że w przypadku niektórych pacjentów zasadne byłoby ograniczenie lub całkowita rezygnacja z przyjmowania postaci doustnych, na rzecz tych o działaniu miejscowym. Okazuje się, że łąkotka i chrząstka stawowa, które nie są unaczynione, osiągają stężenie NLPZ po podaniu miejscowym nawet kilkukrotnie wyższe niż po podaniu doustnym. Dobrym profilem przenikania do chrząstki stawowej cechuje się ketoprofen. [12] Dostępność jego preparatów w postaci żelu, ze względu na znaczną fototoksyczność, została kilka lat temu ograniczona do wydawania z przepisu lekarza.

W wielu badaniach wykazano, iż miejscowe zastosowanie diklofenaku w postaci żelu, plastrów lub roztworów, a także etofenamatu i loksoprofenu w postaci żelu wykazuje równie dobrą, a nawet lepszą penetrację do zajętej stanem zapalnym tkanki i większą skuteczność w znoszeniu bólu, niż preparaty doustne. Tym samym, minimalizuje się (poza nielicznymi łagodnymi przypadkami wysypki lub swędzenia skóry w miejscu podania) możliwość wystąpienia ogólnych działań niepożądanych, ze względu na słabe przenikanie substancji leczniczej do krążenia ogólnego z tych postaci leku. Co więcej, zaobserwowano że stosowanie miejscowe NLPZ w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów może prowadzić do ograniczenia potrzeby przyjmowania doustnych postaci nawet o 40%. [23,24,25,26]

## **7. NLPZ a okres ciąży i karmienia piersią**

### **7.1. Cięża**

Zmiany zachodzące w organizmie kobiety w tym szczególnym okresie wpływają na losy leku w organizmie. W zasadzie dotyczą każdego etapu LADME:

- zmiana pH w żołądku wpływa na szybkość uwalniania substancji z postaci leku; następuje także zwiększenie stopnia jonizacji leków o właściwościach słabych kwasów, co doprowadza do zmniejszenia ich wchłaniania;
- zwolnienie motoryki, zmniejszenie napięcia zwieracza przełyku, zmniejszone wydzielanie enzymów trawiennych wpływają na wchłanianie;
- zmniejsza się biodostępność leków ulegających efektowi pierwszego przejścia, ze względu na dłuższe ich przebywanie w układzie pokarmowym;
- zmiany w ukrwieniu zwiększają stopień wchłaniania leków podawanych miejscowo na skórę i błony śluzowe;

-zwiększenie objętości krwi i osocza oraz zmniejszenie stopnia wiązania leku z białkami krwi prowadzi do zmniejszenia objętości dystrybucji i stężenia leków hydrofilnych oraz zwiększenia frakcji wolnej leku;

- objętość dystrybucji leków lipofilnych rośnie ze względu na zwiększoną zawartość tkanki tłuszczowej;

- wolne kwasy tłuszczowe powstałe wskutek nasilonych procesów lipolizy, wypierając leki z połączeń z białkami doprowadzają do zwiększenia ilości niezwiązanej frakcji leku o charakterze kwaśnym, która może przenikać do krążenia płodu.

-wpływ zwiększonego stężenia hormonów sterydowych, poprzez inhibicję enzymów wątrobowych i zmniejszenie zdolność do sprzęgania z kwasem siarkowym i glukuronowym, zmienia metabolizm wielu leków;

- zwiększenie przepływu krwi przez nerki oraz przesączania kłębuszkowego prowadzi do szybszej eliminacji leków i ich metabolitów wydalanych tą drogą. [27,10]

Stosowanie jakichkolwiek NLPZ podczas pierwszego trymestru wiąże się z ryzykiem poronienia. Przy zaistnieniu konieczności zażywania NLPZ w drugim trymestrze ciąży, należy stosować ibuprofen lub diklofenak. Ze względu na możliwość spowodowania niewydolności nerek z małowodziem, przedwczesnego zamknięcia przewodu tętniczego Botalla oraz nadciśnienia płucnego u płodu, odradza się ich podawanie w trzecim trymestrze. Możliwość wydłużenia krwawienia, jak również hamowania i wydłużania czasu porodu po zastosowaniu NLPZ sprawia, że nie zaleca się ich stosowania także i w końcowym okresie ciąży. [8,9,14]

Należy podkreślić, że najbezpieczniejszym lekiem przeciwbólowym i przeciwgorączkowym w okresie ciąży jest paracetamol.

## **7.2. Karmienie piersią**

W ocenie bezpieczeństwa stosowania leków podczas karmienia piersią, szczególne znaczenie ma biodostępność leków stosowanych u matki. Biodostępność w rozumieniu zdolności leku do przenikania z osocza do mleka, im mniejsza, tym bezpieczniejszy jest dany lek.

Na dystrybucję leków do mleka matki wpływa wiele czynników, m.in.:

- stężenie leku w osoczu matki - decyduje o przenikaniu leku do pokarmu,

- zdolność matki do metabolizowania leku – zależna od jej stanu zdrowia, szczególnie czynności wątroby i nerek, a także uwarunkowań genetycznych,

- stopień wiązania leku z białkami osocza – niski predysponuje lek do łatwiejszego przenikania do mleka

- mała masa cząsteczkowa (> 200 Da) – im mniejsza, tym lek łatwiej dyfunduje do mleka i odwrotnie, im wyższa, tym zdolność przenikania spada,

- lipofilność - im większa, tym lek łatwiej przenika przez błony lipidowe, a tym samym do pokarmu,

- zdolność leku do jonizacji w zasadowym bądź kwasowym środowisku,

-okres półtrwania leku -  $t_{0,5}$ . Im jest on dłuższy, tym większe jest ryzyko przenikania leku do pokarmu.

Szczególnie na niepożądane działanie leków narażone są wcześniaki i noworodki. Jedna trzecia wszystkich przypadków powikłań, po lekach zażywanych przez matki, występuje w pierwszych 2 tygodniach życia dziecka, ponad 60% w okresie noworodkowym, a tylko 4% u dzieci starszych niż sześciomiesięczne. Wpływ na taki stan rzeczy ma fakt, że w pierwszych dniach laktacji pod wpływem działania progesteronu do mleka tzw. siary, przenikają związki o dużej masie cząsteczkowej, takie jak białka i lipidy, mające zapewnić dziecku dużą dawkę energii oraz prawidłowość procesu wzrostu. Wraz z nimi mogą przenikać także leki. Dodatkowo, mała aktywność enzymów wątrobowych oraz słabsza filtracja kłębuszkowa i wolniejsze wydzielanie w cewkach nerkowych dziecka, wpływają na zdolność wydalania leku. Dzieci urodzone w 24-28 tyg. ciąży mają wydolność tych procesów na poziomie 5% wydolności osoby dorosłej, urodzone w 28-34 tyg. już 10%, a u noworodka urodzonego o czasie wartość ta wynosi 33%. Dopiero dwumiesięczne niemowlę osiąga aktywność taką, jak u matki.

Leki będące słabymi kwasami m.in. NLPZ pozostają w osoczu, którego pH=7,35-7,45, w postaci zjonizowanej. Jeśli pH mleka matki wynosi ok. 7.1, to leki które pozostają zjonizowane w środowisku kwasowym, będą miały większą tendencję do przechodzenia do środowiska o niższym pH i odwrotnie. [28]

Dwa badania, przeprowadzone jeszcze w latach osiemdziesiątych, dotyczyły zawartości ibuprofenu w mleku matki. Badano jego zawartość po zastosowaniu dawki 400 mg co 12 godzin w jednym badaniu i 400 mg co 6 godzin w drugim. Ibuprofen był w mleku w zasadzie niewykrywalny: w pierwszym badaniu jego zawartość wyniosła 500mcg/l, a w drugim 1 mg/l. [29,30] W późniejszych badaniach, w których podawano kobietom ibuprofen (w średniej dawce 1012 mg) od 400 do 1200 mg dziennie, a pojedyncze próbki mleka pobierane były w przedziale od 90 minut do 8 godzin od zażycia trzeciej dawki leku, wykazano zawartość ibuprofenu od 164 mcg/l do 590 mcg/l (średnio 361 mcg/l mleka). Obliczono, na podstawie masy ciała dziecka, że średnia względna dawka ibuprofenu dla karmionego tym mlekiem dziecka wyniosłaby <0.38% dawki terapeutycznej, którą stosuje się bezpośrednio u niemowląt. Stężenie leku w pokarmie było różne w zależności od czasu, który upłynął od porodu (czy badany pokarm był tzw. siarą) oraz od ilości białka jaką zawierał. W siarze, która ma najwięcej białka, średnia względna dawka ibuprofenu była najwyższa i wyniosła 0.6%. Oszacowano, że dzienna dawka ibuprofenu, dla dziecka karmionego tylko piersią, wyniosłaby 68 mcg/kg masy ciała, co stanowi tylko 0.2% dawki pediatrycznej ibuprofenu. [31]

W innych badaniach udowodniono, że całkowite narażenie karmionego piersią dziecka na lek nie przekracza 1% dawki podanej matce. Może to stanowić maksymalnie od 1 do 10% dawki terapeutycznej tego leku, obliczonej dla niemowlęcia. Oczywiście istnieją leki o znacznie wyższym stopniu przenikania do mleka matki, jednak NLPZ do nich nie należą. [32]

Podczas karmienia piersią można bezpiecznie obok paracetamolu, stosować ibuprofen. Zwłaszcza, że są to leki szeroko stosowane w pediatrii już w okresie niemowlęcym. [9] Do leków, których należy unikać w tym okresie, należy kwas salicylowy i jego pochodne. Obok wspomnianych wcześniej ibuprofenu i paracetamolu, można stosować bezpiecznie także naproksen. Dane literaturowe są w tej kwestii jednak niejednoznaczne, gdyż naproksen ze względu na jego długi czas półtrwania  $t_{0,5}$ , przez niektórych (bardzo zachowawczych) jego producentów uważany jest w tym okresie za przeciwwskazany. [14,28,32,33]

## **8. NLPZ u pacjenta geriatrycznego**

U większości osób po 65 roku życia występują problemy zdrowotne, którym towarzyszy ból. Z wiekiem, mimo że nie dochodzi do zmian w obrębie receptorów bólowych znajdujących się w skórze, to jednak tolerancja na ból ulega pogorszeniu i subiektywne poczucie intensywności bólu wzrasta. W leczeniu bólu u pacjentów geriatrycznych istnieją specyficzne trudności. Szczególnie ważne, podczas ustalenia optymalnej farmakoterapii pacjenta geriatrycznego, jest wzięcie pod uwagę faktu, że proces starzenia wpływa na właściwości farmakokinetyczne i farmakodynamiczne produktów leczniczych. Bardzo istotne jest, by u tej grupy pacjentów doradzając wybór leków przeciwbólowych, wziąć pod uwagę wszystkie czynniki mogące wpływać na bezpieczeństwo farmakoterapii. Do czynników tych można zaliczyć: stosowanie innych leków, współistniejące choroby, zmniejszoną wydolność niektórych narządów m.in. wątroby i nerek, wpływ wieku na całe LADME, szczególnie na metabolizm i wydalanie. Fizjologiczne pogorszenie funkcji narządów wpływa na farmakokinetykę leków przeciwbólowych, początek działania, szybkość eliminacji oraz okres półtrwania.

U osób starszych czynniki takie jak zmniejszenie beztłuszczowej masy ciała, zredukowana zawartość wody i zwiększenie procentowej zawartości tkanki tłuszczowej w organizmie wpływają na zmiany w farmakoterapii. Zwiększona ilość tkanki tłuszczowej, przy zmniejszonej ilości wody w organizmie powoduje kumulację leków rozpuszczalnych w tłuszczach, wolniejsze ich uwalnianie i co za tym idzie dłuższe ich działanie. Z wiekiem na rzecz katabolizmu, zmniejsza się anabolizm białek. Niższe stężenie albumin sprawia, że leki o większym powinowactwie konkurując o połączenia z białkami, wypierają z nich leki o mniejszym powinowactwie. Skutkuje to zwiększeniem wolnej (niezwiązanej z białkami) frakcji leków i prowadzi do zwiększenia siły ich działania, ale także zwiększa działania niepożądane i toksyczność. Ze względu na zmiany zachodzące z wiekiem w wątrobie farmakokinetyka leków, zwłaszcza tych podlegających efektowi 'pierwszego przejścia' jest inna niż u osób młodych.

Obniżona aktywność enzymów wątrobowych wpływa na spowolnienie utleniania i hydroksylacji - reakcji pierwszej fazy biotransformacji leków. Stąd wydłużenie biologicznego okresu półtrwania leków (m.in. kwasu acetylosalicylowego, nifedypiny,  $\beta$ -blokerów, paracetamolu czy morfiny) prowadzące do zwiększenia ich toksyczności.

Zmniejszona z wiekiem wydolność nerek jest także czynnikiem wpływającym na możliwość wydalania leków. Biorąc pod uwagę, że NLPZ znacznie zmniejszają ilość krwi przepływającej przez nerki, zmniejszając tym samym ich wydolność, należy ten fakt uwzględnić dobierając - redukując dawki tych leków.

Stosowanie NLPZ, jako podstawy drabiny analgetycznej WHO (TAB.1) , pozwala na ograniczenie dawek opioidowych leków przeciwbólowych stosowanych w ostrych i przewlekłych zespołach bólowych. Dzięki temu można uniknąć niebezpiecznych dla zdrowia i życia działań niepożądanych tych ostatnich. [12,34,35]

<p><b>3. Analgetyki nieopiodowe</b> (NLPZ, paracetamol) +/- leki wspomagające</p>	<p><b>Silne opioidy</b> (morfina, fentanyl, buprenorfina)</p>	
<p><b>2. Analgetyki nieopiodowe</b> (NLPZ, paracetamol) +/- leki wspomagające</p>	<p><b>Słabe opioidy</b> (tramadol, kodeina)</p>	
<p><b>1. Analgetyki nieopiodowe</b> (NLPZ, paracetamol) +/- leki wspomagające</p>		

TAB.1. Drabina analgetyczna wg WHO.

## 10. Interakcje z innymi lekami

W tabeli przedstawiono interakcje NLPZ z najczęściej stosowanymi lekami – TAB 2. [8,9,11,12,15,35,37]



<b>Lek</b>	<b>Połączenie z NLPZ</b>	<b>efekt / zalecenia</b>
<b>• Antagoniści receptora - <math>\alpha_1</math></b>	NLPZ mogą zmniejszać skuteczność tych leków; indukują one uwalnianie PGE2 i PGI2, które mogą być częściowo odpowiedzialne za wazodylatację.	- zmniejszenie działania - antagonistów rec. $\alpha_1$
<b>• Leki moczopędne (szczególnie pętlowe)</b>	- osłabienie działania diuretycznego, - wzrost ryzyka wystąpienia nefrotoksyczności	-możliwe wystąpienie obrzęków i wzrost ciśnienia krwi - zalecana zamiana NLPZ na inny lek
<b>• <math>\beta</math>-adrenolityki</b>	- hamowanie uwalniania reniny  - hamowanie syntezy prostacykliny u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i niewydolnością serca	-mniej skuteczność $\beta$ -adrenolityków  - zmniejszenie działania obniżającego ciśnienie
<b>Agoniści <math>\alpha_2</math> receptorów adrenergicznych (klonidyna)</b>	- wzrost całkowitego oporu naczyń obwodowych	-zmniejszenie skuteczności klonidyny
<b>Aminoglikozydy</b>	- wzrost nefrotoksyczności	- odradzane połączenie szczególnie z: ketoprofenem, indometacyną, acemetacyną, piroksykamem i kwasem acetylosalicylowym
<b>Antagoniści kanałów wapniowych</b>	- możliwe zmniejszenie działania obniżającego ciśnienie	- możliwe zwiększenie ciśnienia krwi
<b>Antagoniści wit. K, pochodne kumaryny: warfaryna, acenokumarol</b>	- NLPZ mając większe powinowactwo do białek krwi wypierają te leki z połączeń z białkami, co skutkuje zwiększeniem ich frakcji wolnej, a tym samym silniejszym działaniem	- zwiększone ryzyko krwawień m.in. z przewodu pokarmowego - zaleca się profilaktyczne stosowanie (IPP)
<b>Wkładka wewnątrzmaciczna antykoncepcyjna</b>	- osłabienie działania antykoncepcyjnego	- zalecane zastosowanie dodatkowych metod antykoncepcji lub zamiana NLPZ na inny lek np. paracetamol
<b>Bisfosfoniary</b>	-zwiększenie ryzyka uszkodzenia górnego odcinka przewodu pokarmowego	-w razie potrzeby zastosować zamiennie lek z innej grupy np. paracetamol
<b>Chinolony</b>	- wypieranie chinolonów z połączeń z albuminami	- zwiększenie ryzyka wystąpienia działań niepożądanych związanych ze stosowaniem chinolonów – neurotoksyczności – drgawek
<b>Cyklosporyna</b>	- wzrost nefrotoksyczności	- odradzane połączenie szczególnie z: ketoprofenem, indometacyną, acemetacyną, piroksykamem i kwasem acetylosalicylowym

<b>Lek</b>	<b>Połączenie z NLPZ</b>	<b>efekt / zalecenia</b>
<b>Doustne leki przeciwcukrzycowe – pochodne sulfonilomocznika</b>	- wzmocnienie działania leków przeciwcukrzycowych szczególnie w towarzystwie pochodnych pirazonu lub salicylanów	- możliwość wystąpienia hipoglikemii - konieczna samokontrola - zalecane dostosowanie dawek leków przeciwcukrzycowych lub zamiana NLPZ na inny lek
<b>Fenytoina</b>	- salicylany zwiększają stężenie fenytoiny we krwi	- wzrost ryzyka działań niepożądanych gastrotoksyczności, neurotoksyczności oraz hepatotoksyczności - zalecana zamiana NLPZ na inny lek lub dostosowanie dawki fenytoiny
<b>Glikozydy naparstnicy</b>	- zwiększenie stężenia glikozydów w osoczu krwi,	- możliwe zatrucie glikozydami - wskazana zamiana NLPZ na inny lek o działaniu przeciwbólowym lub przeciwgorączkowym
<b>Heparyna - iniekcje</b>	- nasilenie działania heparyny i salicylanów	- wzrost ryzyka krwawień z przewodu pokarmowego  -- zalecana zamiana NLPZ na inny lek
<b>Inhibitory konwertazy angiotensyny</b>	-NLPZ indukowane przez bradykininę hamują uwalnianie prostaglandyn ;mogą zwiększać osoczowe stężenie inhibitorów ACE, wypierając je z połączeń z białkami;	-zmniejszenie efektu obniżającego ciśnienie - zwiększenie toksyczności ACEI  - zwiększone ryzyko uszkodzenia nerek
<b>Inne NLPZ</b>	- nasilanie działań niepożądanych: gastrotoksyczność – krwawienia z przewodu pokarmowego, hepatotoksyczność, nefrotoksyczność - podniesienie ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych	- brak silniejszego efektu  - w razie potrzeby zastosować zamiennie lek z innej grupy np. paracetamol
<b>Kortykosteroidy</b>	- nasilenie działań niepożądanych obu leków, zwłaszcza zwiększony potencjał uszkodzający przewód pokarmowy	- zwiększone ryzyko krwawienia
<b>Leki mukolityczne, acetylocysteina, karbocysteina</b>	Zwiększenie ryzyka uszkodzenia przewodu pokarmowego	- w razie potrzeby zastosować zamiennie lek z innej grupy
<b>Leki przeciwplatekcyjne (małe dawki kwasu acetylosalicylowego, kłopidogrel)</b>	- zniesienie działania przeciwplatekcyjnego aspiryny przy jednoczesnym podaniu innych konkurencyjnych NLPZ, szczególnie ibuprofenu	- Zwiększenie ryzyka krwawień - zaleca się profilaktyczne stosowanie (IPP) - podane kwasu acetylosalicylowego co najmniej 2 h przed innym NLPZ lub zmiana na celekoksyb lub na inny lek (np. paracetamol)

<b>Lek</b>	<b>Połączenie z NLPZ</b>	<b>efekt / zalecenia</b>
<b>Leki zawierające alkohol</b>	- zmiana metabolizmu NLPZ oraz leków zawierających alkohol  - nasilenie działań niepożądanych	wzrost ryzyka uszkodzenia wątroby  - wzrost ryzyka krwawień z przewodu pokarmowego
<b>Leki zobojętniające sok żołądkowy</b>	- zwiększają pH w żołądku -mogą negatywnie wpływać na wchłanianie NLPZ	- osłabienie efektu działania NLPZ
<b>Metotreksat</b>	- NLPZ, a szczególnie salicylany wypierają metotreksat z połączeń z białkami osocza, powodują zmniejszenie wydalania nerkowego, co prowadzi do wzrostu jego toksyczności	- wzrost działań niepożądanych, zwłaszcza miętoksycznego w połączeniu z acemetacyną, indometacyną lub kwasem mefenamowym
<b>Nitrogliceryna</b>	- duża dawka 1g aspiryny zwiększa działanie nitrogliceryny	- obniżenie ciśnienia krwi, przy jednoczesnym łagodnym podwyższeniu tętna - możliwość wzmocnienia działań niepożądanych - zawrotów i bólu głowy
<b>Probenecyd</b>	- wypieranie NLPZ z połączeń z albuminami	- zwiększenie działań niepożądanych
<b>Sartany</b>	- NLPZ zmniejszają działanie obniżające ciśnienie krwi tej grupy leków.	- zwiększone ryzyko sercowo-naczyniowe - wzrost ryzyka uszkodzenia nerek
<b>Spirolakton</b>	- hamuje procesy włóknienia w układzie krążenia, zatrzymując równocześnie procesy włóknienia towarzyszące gojeniu uszkodzeń przewodu pokarmowego. Ryzyko krwawienia ze strony przewodu pokarmowego podczas jednoczesowego stosowania NLPZ i spironolaktonu wzrasta aż siedmiokrotnie	- 11 krotnie zwiększone ryzyko krwawień z przewodu pokarmowego
<b>SSR - Inhibitory zwrotnego wychwyty serotoniny</b>	- zahamowanie wychwyty serotoniny przez płytki krwi	-zwiększone ryzyko krwawień m.in. z przewodu pokarmowego - zaleca się profilaktyczne stosowanie (IPP)
<b>Sulfonamidy</b>	-wypieranie sulfonamidów z połączeń z albuminami	- nasilenie działań niepożądanych po sulfonamidach
<b>Tiklopidyna</b>	- w połączeniu z salicylanami wzrost ryzyka krwawień	- takie połączenie jest odradzane
<b>Wenlafaksyna</b>	- zahamowanie wychwyty serotoniny przez płytki krwi	- zwiększone ryzyko krwawień m.in. z przewodu pokarmowego  - zaleca się profilaktyczne stosowanie inhibitorów pompy protonowej (IPP)

TAB. 2. Interakcje NLPZ z innymi lekami.

## 11. Zachowania pacjentów związane ze stosowaniem NLPZ – przegląd literatury

Ogólnoświatowa skala stosowania niesteroidowych leków przeciwzapalnych jest olbrzymia. Przewlekłe stosuje je ok 5% całej populacji, natomiast odsetek ten wzrasta do 20% u osób po 65. roku życia [8,12]. Rocznie tylko w USA przepisywanych jest aż 100 milionów recept, a 30 milionów osób stosuje je codziennie [18].

Mimo, że społeczeństwo ma coraz bardziej rozwiniętą świadomość zdrowotną, to nie zawsze ma to przełożenie na optymalne stosowanie leków. Właściwe stosowanie leków, zależy nie tylko od ich odpowiedniego oznakowania, ale także od zdolności pacjentów do zrozumienia i samooceny ryzyka wynikającego z ich zażywania [3].

Badania sugerują, że w ogólnej populacji najczęściej stosowanym NLPZ dostępnym bez recepty, zarówno w Polsce, Europie, jak i na innych kontynentach, jest ibuprofen 54%. Często stosowane są także: kwas acetylosalicylowy 42%, naproksen 31% oraz diklofenak 16%. Najczęściej stosowane są z powodu bólu głowy, bólu mięśni i stawów oraz bólu towarzyszącego menstruacji. [3,4, 38]

Podczas badań osób z grupy podwyższonego ryzyka, u których występuje co najmniej jeden z czynników takich jak: niewydolność serca, przewlekła niewydolność nerek, w przeszłości zawał lub wylew, choroba wrzodowa żołądka i dwunastnicy, wiek powyżej 60-70 lat, w wywiadzie ostre reumatoidalne zapalenie stawów, cukrzyca stosowanie leków przeciwzakrzepowych, kardiologicznych dawek kwasu acetylosalicylowego, kortykosteroidów, SSRI, wykazano, że największą popularnością spośród NLPZ OTC stosowanych przez tych pacjentów cieszy się kwas acetylosalicylowy 53%, a następnie ibuprofen 29%, diklofenak 11% i naproksen 8%. Do najczęstszych przyczyn stosowania NLPZ u tej grupy osób należy ból mięśni i stawów oraz ból głowy. [3]

W Polsce obrót pozaapteczny stanowi 6% rynku leków bez recepty, jednak udział wartościowy kategorii preparatów przeciwbólowych wynosi około 45%. [1] Z badań przeprowadzonych w Holandii wynika, że osoby regularnie stosujące NLPZ dostępne bez recepty, najczęściej kupują leki w drogeriach - 60%, w których brak jest wykwalifikowanego personelu farmaceutycznego, w aptekach – 22%, a w supermarketach 15%. [3]

Odkrycia sugerują, że opinia publiczna nie jest wystarczająca świadoma ryzyka związanego ze stosowaniem NLPZ. Liczne badania pokazują, że tendencja ludzi do niewłaściwego stosowania, nadużywania i przekraczania maksymalnych dobowych dawek tej grupy leków jest niezależna od szerokości geograficznej. [3] Od czasu, gdy w Australii ibuprofen dostępny jest poza apteką, mniej ludzi stosuje go zgodnie ze wskazaniami podanymi na opakowaniu czy w ulotce. Prawie jedna trzecia zażywa NLPZ mimo przeciwwskazań, chorób ograniczających ich stosowanie lub pomimo zażywania leków, mogących wchodzić z nimi w niebezpieczne interakcje. [39]

Badania przeprowadzone wśród Amerykanów i Australijczyków wskazują, że odpowiednio ok. 26% i 25 % ankietowanych zdarzało się przekraczać dobowe dawki NLPZ. [4,39]

Z ankiety przeprowadzonej wśród studentów londyńskich uniwersytetów, wynika, że aż 17% z nich regularnie zażywa większe dawki ibuprofenu, niż wskazane w ulotce. [40]

Z kolei doniesienia holenderskich naukowców, bazujących na danych dotyczących pacjentów, pochodzących ze zintegrowanego systemu elektronicznego lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej wskazują, że w 2012 roku 9% Holendrów stosowało wyższe niż maksymalne dawki NLPZ dostępnych bez recepty. [3] Z tych samych badań wynika, że aż 60 % osób wybierając preparat NLPZ, nie wie jaką substancję leczniczą kupuje. W Polsce 62% ankietowanych przyznało, że nie zwraca uwagi na substancję leczniczą zawartą w nabywanych preparatach. Zatrważający jest fakt, że prawie 39% respondentów odpowiedziało twierdząco na pytanie dotyczące stosowania NLPZ z alkoholem. [39]

## 12.Podsumowanie

W kontekście bezpieczeństwa stosowana tej grupy leków należy pamiętać, że ryzyko powikłań w większości przypadków jest wprost proporcjonalne do dawki i czasu stosowania leku tzn. im wyższa dawka oraz dłuższy czas stosowania, tym ryzyko powikłań jest większe.

Podsumowując, ze względu na ryzyko związane z układem sercowo – naczyniowym należy unikać u grupy podwyższonego ryzyka oraz osób starszych, stosowania leków o dużej selektywności względem COX-2 – koksycybów i diklofenaku. Wyjątkiem spośród koksycybów jest celekoksyb, którego stosowanie w niskich dawkach do 400 mg na dobę, obok niskich dawek ibuprofenu daje niskie prawdopodobieństwo wystąpienia powikłań sercowo-naczyniowych. Jednak za najbezpieczniejszy pod tym kątem uznaje się naproksen. Podczas przyjmowania nieselektywnych NLPZ kwas acetylosalicylowy powinien być bezwzględnie podawany 2 godziny wcześniej, celem zachowania jego działania przeciwzakrzepowego.

Stosunkowo bezpieczne, u osób ze zwiększonym ryzykiem gastrycznym, można stosować celekoksyb, diklofenak oraz niskie dawki ibuprofenu. Dodatkowo celem ochrony przewodu pokarmowego należy stosować osłonowe leki z grupy inhibitorów pompy protonowej np. pantoprazol. Nie należy w tym celu stosować leków z grupy antagonistów receptorów H<sub>2</sub> np. ranitydyny gdyż mogą one maskować objawy uszkodzenia tego układu.

Przy konieczności długotrwałego leczenia NLPZ, zwłaszcza u osób starszych, zaleca się stosować najniższe skuteczne dawki. Należy zawsze indywidualizować terapię oraz unikać postaci o przedłużonym uwalnianiu, zwłaszcza diklofenaku, ze względu na ich negatywny wpływ na funkcjonowanie nerek.

Stosowanie diklofenaku, a przede wszystkim nimesulidu niesie za sobą największe ryzyko uszkodzenia wątroby. Nimesulid powinien być lekiem drugiego rzutu,

stosowanym tylko w przypadku braku skuteczności leków pierwszego rzutu lub jeśli istnieją przeciwwskazania do ich podania. Długość terapii tym lekiem to maksymalnie 14 dni.

Podawanie miejscowe preparatów NLPZ może zwiększać penetrację leków do gorzej unaczynionych tkanek. Dużą skuteczność wykazano dla podawanego przezskórnie ketoprofenu, diklofenaku oraz etofenamatu. Takie zastosowanie NLPZ jest nie tylko uzupełnieniem terapii doustnymi postaciami, ale może z powodzeniem stanowić jej bezpieczniejszą alternatywę.

U kobiet ciężarnych najbezpieczniej zrezygnować ze stosowania NLPZ, a w razie bólu i gorączki zastosować paracetamol. U matek karmiących w leczeniu bólu i gorączki lekami z wyboru są paracetamol i ibuprofen. Zarówno w czasie ciąży oraz karmienia piersią nie należy stosować kwasu acetylosalicylowego.

Na dobór leków przeciwbólowych wydawanych z przepisu lekarza farmaceuci mają niewielki wpływ. Jednak w uzasadnionych przypadkach, bazując na swej wiedzy i kierując się zawsze dobrem pacjenta, powinniśmy podejmować dialog z pozostałymi członkami zespołu opieki zdrowotnej.

Rola farmaceuty – jako ważnego elementu tego zespołu - jest nie do przecenienia. To w aptece przekazywana jest wiedza na temat leków, ich zastosowania, sposobu dawkowania, a także interakcji oraz możliwości wystąpienia działań niepożądanych. Udzielając pacjentom odpowiednich informacji i porad, jesteśmy w stanie zminimalizować ryzyko i skutki wystąpienia tych ostatnich.

W przypadku wydawania leków OTC odpowiedzialność za ich właściwe dobranie do potrzeb spada na farmaceutów. Korzystając ze swej szerokiej wiedzy, doświadczenia oraz informacji zebranych od pacjenta, podczas wnikliwego wywiadu, możemy zaproponować optymalne w naszym mniemaniu rozwiązanie.

Wywiązując się z obowiązków nałożonych na nas przez ustawodawcę oraz Kodeks Etyki Aptekarza, poprzez edukację pacjentów, mamy bardzo istotny wpływ na podnoszenie ogólnej świadomości zdrowotnej społeczeństwa, ale przede wszystkim na zwiększanie bezpieczeństwa stosowanej przez nie farmakoterapii.

### 13. Piśmiennictwo

- [1] Pozaapteczny obrót lekami OTC – bezpieczeństwo, ekonomia i oczekiwania pacjentów – Raport - wyd. Leki Tylko z Apteki - na podstawie „Analiza leków w obrocie pozaaptecznym w krajach Unii Europejskiej, Patrycja Oleszkiewicz
- [2] Dorota Kołtunowicz, dr n. ekon. Bogusława Serzysko, Ocena wiedzy stosowania leków OTC bez recepty wśród mieszkańców powiatu bełchatowskiego oraz personelu medycznego,
- [3] Koffeman AR, Valkhoff VE, Celik S, et al. High-risk use of over-the-counter non-steroidal anti-inflammatory drugs: a population-based cross-sectional study. Br J Gen Pract. 2014
- [4] Wilcox CM, Cryer B, Triadafilopoulos G. Patterns of use and public perception of over-the-counter pain relievers: focus on nonsteroidal antiinflammatory drugs. J Rheumatol. 2005 Nov;32(11):2218-24.
- [5] Ustawa Prawo Farmaceutyczne z dnia 6 września 2001 r. (Dz.U. Nr 126, poz. 1381)
- [6] red. Janiec W, Kompendium farmakologii, PZWL 2011
- [7] red. Mutschler E., Farmakologia i Toksykologia' MedPharm Polska; wyd.IV str. 200-215
- [8] Woroń W, Wordliczek J, Dobrogowski J., *Porównanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ)* ; Medycyna po Dyplomie 2011(20); 6(183): 55-63
- [9] Wordliczek J, Dobrogowski J., Leczenie bólu, PZWL Warszawa 2017,
- [10] red. Janiec W, Czarnecki R, Farmakodynamika – podręcznik dla studentów farmacji, PZWL Warszawa 2009, T.2.;str 909-963
- [11] Zaremba M, Staniszevska A, Niewada M. Niesteroidowe leki przeciwzapalne – fakty, mity i kontrowersje dotyczące ryzyka sercowo-naczyniowego oraz ryzyka powikłań ze strony przewodu pokarmowego. Chor Serca Naczyń 2012;9:119–136.
- [12] Rell K. Wybrane aspekty bezpieczeństwa leczenia NLPZ, *Pediatr Med Rodz* 2011, 7 (1):41-48
- [13] Schwab M et al. COX-3 the enzyme and the concept: steps towards highly specialized pathways and precision therapeutics? Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids , Volume 69 , Issue 5 , 339 – 343
- [14] Indeks leków – Medycyna Praktyczna; [www.indeks.mp.pl](http://www.indeks.mp.pl)
- [15] Davis A, Robson J. The dangers of NSAIDs: look both ways. Br J Gen Pract. 2016;66(645):172-3.
- [16] Auriel E, Regev K, Korczyn A. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs exposure and the central nervous system. The clinical signs of Handb Clin Neurol. 2014;119:577-84.

- [17] Committee on Infectious Diseases, Vincent A. Fulginiti, Philip A. Brunell, James D. Cherry, Walton L. Ector, Anne A. Gershon, Samuel P. Gotoff, Walter T. Hughes, Edward A. Mortimer, Georges Peter, Aspirin and Reye Syndrome; *Pediatrics* Jun 1982, 69 (6) 810-812
- [18] Dominick J. Angiolillo, Steven M. Weisman; *Clinical Pharmacology and Cardiovascular Safety of Naproxen*; *Am J Cardiovasc Drugs* (2017) 17:97–107
- [19] Solomon D et al., The Risk of Major NSAID Toxicity with Celecoxib, Ibuprofen, or Naproxen: A Secondary Analysis of the PRECISION Trial. *Am J Med.* 2017Dec;130(12):1415-1422.
- [20] Ruschitzka F, Borer JS. et al. Differential blood pressure effects of ibuprofen, naproxen, and celecoxib in patients with arthritis: the PRECISION-ABPM (Prospective Randomized Evaluation of Celecoxib Integrated Safety Versus Ibuprofen or Naproxen Ambulatory Blood Pressure Measurement) Trial; *Eur Heart J.* 2017 Nov 21;38(44):3282-3292
- [21] Robak P, Smolewski P, Robak T, Wpływ niesteroidowych leków przeciwzapalnych na układ krwiotwórczy, *Acta Haematologica Polonica* 2008, 39, (1):23–35
- [22] Makowska J, Brzezińska-Pawłowska O, Nadwrażliwość na leki z grupy niesteroidowych leków przeciwzapalnych; *Biuletyn Sekcji Młodzi Reumatolodzy PTR* 2015,12/2015: 7-14
- [23] Barthel HR1, Axford-Gatley RA, Topical nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis. *Postgrad Med.* 2010 Nov;122(6):98-106
- [24] Kołodziejaska J, Kołodziejczyk M. Diclofenac in the treatment of pain in patients with rheumatic diseases. *Reumatologia.* 2018;56(3):174-183.
- [25] Zhao D. et al, Efficacy and Safety of Loxoprofen Hydrogel Transdermal Patch Versus Loxoprofen Tablet in Chinese Patients with Myalgia: A Double-Blind, Double-Dummy, Parallel-Group, Randomized, Controlled, Non-Inferiority Trial; *Clin Drug Investig.* 2019 Feb
- [26] Rannou F, Pelletier JP, Martel-Pelletier J, Efficacy and safety of topical NSAIDs in the management of osteoarthritis: Evidence from real-life setting trials and surveys. *Semin Arthritis Rheum.* 2016 Feb;45(4 Suppl):S18-21
- [27] Friese K, Morike K, Neumann G, Windorfer A, *Leki w ciąży i laktacji.* Wyd. I 2010
- [28] Lauterbach R, Stosowanie leków a karmienie piersią, *Pediatrics po Dyplomie,* Grudzień 2011, 15(6):77-85
- [29] Weibert RT, Townsend RJ, Kaiser DG et al. Lack of ibuprofen secretion into human milk. *Clin Pharm.* 1982;1:457-8. [PubMed]



- [30] Townsend RJ, Benedetti TJ, Erickson SH et al. Excretion of ibuprofen into breast milk. *Am J Obstet Gynecol.* 1984;149:184-6. [PubMed]
- [31] Rigourd V, de Villepin B, Amirouche A et al. Ibuprofen concentrations in human mature milk-First data about pharmacokinetics study in breast milk with AOR-10127 "Antalait" study. *Ther Drug Monit.* 2014;36:590-6.
- [32] Chaves RG, Lamounier JA. Breastfeeding and maternal medications. *J Pediatr (Rio J)* 2004;80(5):S189-S198.
- [33] Anderson PO, Pochop SL, Manoguerra AS. Adverse drug reactions in breastfed infants: less than imagined. *Clin Pediatr.* 2003;42(4):325-340
- [34] Wongrakpanich S, Wongrakpanich A, Melhado K, Rangaswami J. A Comprehensive Review of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug Use in The Elderly. *Aging Dis.* 2018;9(1):143-150.
- [35] red. Orzechowska-Juzwenko K, Górnicki; *Farmakologia kliniczna. Znaczenie w praktyce medycznej.* Wydawnictwo Medyczne Wrocław (2012).,136-137.
- [36] Zygadło E, Interakcje najczęściej stosowanych leków przeciwbólowych, przeciwzapalnych i przeciwgorączkowych; *Czasopismo Aptekarskie* 2008;5(173):26-29
- [37] Nicholas Moore,<sup>1</sup> Charles Pollack,<sup>2</sup> and Paul Butkerait; Adverse drug reactions and drug–drug interactions with over-the-counter NSAIDs, *Ther Clin Risk Manag.* 2015; 11: 1061–1075,
- [38] Kozłowski P., Cuch B., Kozłowska M., Kozłowska K., Jędrzejewska B.; Analiza nawyków i zachowań związanych ze stosowaniem środków przeciwbólowych dostępnych bez recepty. *Journal of Education, Health and Sport.* 2015;5(3):174-182
- [39] Stosic R, Dunagan F, Palmer H, Fowler T, Adams I.; Responsible self-medication: perceived risks and benefits of over-the-counter analgesic use.; *Int J Pharm Pract.* 2011 Aug;19(4):236-45
- [40] French DP, James DH., Reasons for the use of mild analgesics among English students.; *Pharm World Sci.* 2008 Jan;30(1):79-85.