



KRAKOWSKA AKADEMIA
im. Andrzeja Frycza Modrzewskiego

Wydział: Zdrowia i Nauk Medycznych
Kierunek: Ratownictwo medyczne

Łukasz Marcin Orszulak

Niesteroidowe leki przeciwzapalne - mechanizm działania,
zastosowanie i skutki uboczne ich nadużywania

Praca licencjacka
napisana pod kierunkiem
prof. zw. dr hab. Jolanta Obniska

Kraków 2016r.

1. Streszczenie

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) to szeroka, niejednorodna grupa leków o działaniu przeciwbólowym, przeciwzapalnym oraz przeciwgorączkowym. Mechanizm działania leków z tej grupy polega na blokowaniu dwóch form enzymu cyklooksygenazy COX-1 oraz COX-2. NLPZ znajdują zastosowanie w reumatologii jako leki przeciwzapalne. Stosowane są również jako leki przeciwbólowe w schorzeniach bólowych oraz rzadziej w stanach gorączkowych. Skutkami ubocznymi stosowania NLPZ mogą być zaburzenia ze strony układu pokarmowego, mogą nawet powodować chorobę wrzodową żołądka jak również wywierać szkodliwy wpływ na nerki i wątrobę.

Spis treści

Streszczenie	2
Wstęp	3
Mechanizm działania	5
Zastosowanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych	6
Skutki uboczne niesteroidowych leków przeciwzapalnych	6
Podsumowanie	8

1. Wstęp

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) jest to szeroka, niejednorodna grupa leków przeciwzapalnych, przeciwbólowych i przeciwgorączkowych.

Działanie NLPZ polega na hamowaniu syntezy prostaglandyn poprzez blokowanie obu form enzymu cyklooksygenazy COX-1 i COX-2, jednak zanim zagłębimy się w mechanizm działania oraz zastosowanie i efekty uboczne to na początku musimy sobie wyjaśnić co to jest zapalenie oraz ból i jego rodzaje.

Zapalenie jest to uporządkowany proces który rozwija się w unaczynionej tkance pod wpływem czynnika uszkodzającego [3].

Zapalenie może być spowodowane czynnikami fizycznymi, chemicznymi oraz biologicznymi.

Celem zapalenia jest obrona organizmu. Objawy podstawowej reakcji zapalnej zostały

opisane w pierwszym wieku naszej ery przez Aulusa Corneliusa Celsusa a następnie

rozszerzone przez Galena o piąty objaw podstawowy (functio laesa) objawami tymi są :

- Zaczerwienienie (rubor) które jest wynikiem zwiększonego przepływu krwi w rejonie zapalenia
- Obrzęk (tumor) będący skutkiem wycieku białek i komórek z naczyń do tkanki
- Miejscowe podwyższenie ciepłoty (calor) będące również skutkiem zwiększonego przepływu krwi
- Ból (dolor) powstaje na skutek pobudzenia receptorów bólowych na skutek reakcji zapalnej
- Miejscowe upośledzenie funkcji (functio laesa) utrata częściowa lub całkowita funkcji danego narządu

Już na początku proces zapalny może ulec likwidacji poprzez usunięcie czynnika szkodliwego (np. zniszczenie toksyn bakteryjnych) lub zakończenie jego szkodliwego działania poprzez np. uniemożliwienie dalszego oddziaływania szkodliwego czynnika fizycznego [3].

Procesy opisane powyżej mają na celu przywrócenie stanu pierwotnego organizmu jednak mogą mieć szkodliwy wpływ np. w przewlekłych zapaleniach reumatycznych.

Ból jest nieprzyjemnym i negatywnym doznaniem zmysłowym i emocjonalnym które związane jest z rzeczywistym lub potencjalnie zagrażającym uszkodzeniu ciała. Ból może wystąpić w następstwie podrażnienia receptorów bólowych (nocyceptory) lub poprzez obniżenia ich progu pobudliwości (ból receptorowy). Ból może również się rozwinąć poprzez uszkodzenie struktur układu nerwowego (ból niereceptorowy neuropatyczny), jednak może się pojawić bez towarzyszącego uszkodzenia tkanek. W takich przypadkach mamy do czynienia z bólem niereceptorowym psychogennym. Podstawową funkcją bólu to funkcja ostrzegawczo-ochronna która ma za zadanie ostrzec organizm o zagrażającym w następstwie urazu lub choroby uszkodzeniu tkanek i wyzwała odruchową behawioralną odpowiedź organizmu, która ma celu ograniczenie do minimum skutków uszkodzenia [4].

Ból możemy podzielić według kilku kryteriów :

- Kryterium czasowe (czas trwania bólu) wyróżniamy w nim:
 - Ból ostry trwający krótko i szybko przemijający maksymalnie do 3 miesięcy
 - Ból przewlekły trwający dłużej niż 3 miesiące i wymagający wielokierunkowego leczenia
- Ze względu na miejsce powstania:
 - Ból receptorowy pojawia się w efekcie podrażnienia zakończeń nerwowych nocycceptorów istnieją dwa rodzaje tego bólu w zależności od ułożenia nocycceptorów.
 - Ból somatyczny występujący w skórze, stawach oraz mięśniach jest łatwy do opisanego i zlokalizowania.
 - Ból trzewny występujący w narządach. Ból ten jest ciężki do zlokalizowania bowiem często promieniuje na inne zdrowe części ciała. Dobrym przykładem jest tu ból powstający podczas niedokrwienia serca, który obejmuje całą klatkę i promieniuje do lewego barku .
 - Ból niereceptorowy powstaje w wyniku uszkodzenia struktur układu nerwowego (np. po urazie) bądź w efekcie obniżeniu progu pobudliwości zakończeń nerwowych nocycceptorów.
 - Wyróżniamy dwa jego typy patologiczny oraz psychogenne, w którym ból jest odczuwany pomimo braku uszkodzenia struktur układu nerwowego. Do bólu niereceptorowego zalicza się m.in. fibromialgię, ból fantomowy, czy też bóle nowotworowe.
- Ze względu na miejsce występowania możemy podzielić ból na:
 - Ból zlokalizowany w jednym lub kilku obszarach ciała
 - Ból rzutowy promieniujący do sąsiednich obszarów ciała
 - Ból uogólniony odczuwany w licznych obszarach ciała [4].

2. Mechanizm Działania

Jak już wspominałem na wstępie głównym mechanizmem działania NLPZ jest hamowanie działania prostaglandyn poprzez blokowanie obydwu izoform enzymu COX-1 oraz COX-2. Większość NLPZ hamuje obydwie formy COX.

Minione lata upłynęły na poszukiwaniu środków które dawałyby najlepsze rezultaty terapeutyczne przy jednocześnie jak najmniejszych działaniach niepożądanych. Przełom nastąpił na początku lat 90 XX w. co zbiegło się z odkryciem dwóch izoform cyklooksygenazy COX-1 i COX-2. COX-1 jest enzymem stale obecnym w organizmie. Enzym ten uczestniczy w syntezie prostaglandyn np. w żołądku, płytkach krwi lub w nerkach. Zahamowanie tego enzymu przez NLPZ powoduje wystąpienie objawów niepożądanych w obrębie wymienionych narządów.

COX-2 jest natomiast enzymem szybko indukowanym przez różne czynniki (np. cytokiny) i w znacznej ilości ujawnia się podczas zapalenia reakcji bólowej i innych uszkodzeń tkanek [1,2,8].

Hamowanie COX-2 przez NLPZ wyjaśniają działanie przeciwzapalne, przeciwbólowe i przeciwgorączkowe. Natomiast liczne działania niepożądane (np. owrzodzenia w układzie pokarmowym) powodowane są głównie poprzez blokowanie COX-1. Obserwacje te doprowadziły do uzyskania NLPZ selektywnych względem COX-2 tzw. koksycybów. Przedstawicielami selektywnych inhibitorów COX-2, które nie wpływają na aktywność COX-1 (w pełnym zakresie dawek terapeutycznych) jest celekoksyb. Przy zastosowaniu tych leków znacznie rzadziej dochodzi do uszkodzeń błony śluzowej przewodu pokarmowego niż podczas leczenia innymi lekami z grupy NLPZ. Równocześnie wszystkie badania kliniczne wykazały że są równie skuteczne jak dotychczas stosowane tradycyjne NLPZ [1,2,4,6,8].

3. Zastosowanie Niesteroidowych leków przeciwzapalnych

Niesteroidowe leki przeciwzapalne mają bardzo szerokie zastosowanie.

W reumatologii znajdują zastosowanie jako leki przeciwzapalne oraz przeciwbólowe (np. naproksen, ibuprofen, diklofenak, metyloksykam, celekoksyb). Są stosowane w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów, choroby zwyrodnieniowej stawów, gorączki reumatycznej, ostrego napadu dny moczanowej, zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa oraz innych schorzeniach reumatycznych. Niesteroidowe leki przeciwzapalne (np. ketoprofen, fenylbutazon) stosuje się również miejscowo w leczeniu zmian urazowych, przeciążeniowych lub zapalnych tkanek okołostawowych i mięśni. Jako leki przeciwbólowe NLPZ stosowane są w bólach pourazowych i mięśniowych, w bólach po usunięciu zębów, po zabiegach chirurgicznych, nerwobólach, zespołach korzeniowych, dyskopatiach, kolce nerkowej i wątrobowej (metamizol), w migrenie oraz bólach miesiączkowych.

W terapii bólów przewlekłych NLPZ znajdują się na pierwszym szczeblu tzw. „drabiny analgetycznej” [2,5,6,7,8,10].

Natomiast jako leki przeciwgorączkowe NLPZ straciły na znaczeniu.

Obecnie stosowane są w przypadkach bardzo wysokiej gorączki gdy istnieje ryzyko porażenia ośrodkowego układu nerwowego lub przeciążenia mięśnia sercowego. Stosowane są również w gorączkach przewlekłych i wyniszczających.

Do obniżenia gorączki stosuje się pochodne kwasu salicylowego (aspiryna, salicylan choliny), oraz paracetamol [5,8].

4. Skutki uboczne niesteroidowych leków przeciwzapalnych

Niesteroidowe leki przeciwzapalne w większości są słabymi kwasami i mogą bezpośrednio uszkadzać błonę śluzową żołądka. Ponadto poprzez zatrzymanie produkcji prostaglandyn uszkadzają naturalną barierę ochronną, upośledzają podśluzówkowy przepływ krwi czego następstwem jest powstawanie nadżerek i owrzodzeń w błonie śluzowej żołądka i dwunastnicy. Jak już wspomniałem wcześniej większość NLPZ to słabe kwasy, które w kwaśnym środowisku żołądka są niezdisocjowane i dobrze przenikają do komórek przez błony komórkowe [6,8].

W komórkach człowieka pH wynosi około 7.4 i przy tej wartości NLPZ ulegają dysocjacji, co powoduje brak możliwości opuszczenia komórki w której zaburzone

zostają procesy energetyczne i czynią ją bardziej podatną na uszkodzenia. Opisany efekt nazywany jest „efektem pułapki jonowej” i jak wiadomo odgrywa istotną rolę w uszkodzaniu śluzówki przewodu pokarmowego [8]. NLPZ zmniejszają wydzielanie kwasu w żołądku, jednak nie zmniejszają stężenia jonów wodorowych przez co kwas w żołądku ma większą aktywność erozyjną. Mogą one również być przyczyną występowania enteropatii oraz powodować krwawienia z dolnego odcinka przewodu pokarmowego dodatkowo mogą stanowić przyczynę dyspepsji nudności oraz biegunek. NLPZ opóźniają opróżnianie żołądka co może objawiać się czynnościową dyspepsją. Najbardziej niebezpiecznym powikłaniem, które obarczone jest wysoką śmiertelnością jest krwawienie z górnego odcinka przewodu pokarmowego a szczególnie narażeni na to powikłanie są pacjenci powyżej 65 roku życia oraz pacjenci z wywiadem ukierunkowanym w stronę choroby wrzodowej żołądka i dwunastnicy lub z wcześniejszym incydentem krwawienia z przewodu pokarmowego [6,8].

Największe ryzyko uszkodzenia przewodu pokarmowego występuje podczas 30 pierwszych dni przyjmowania leku. W celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia skutków ubocznych NLPZ należy przyjmować z pokarmami lub mlekiem, jednak tego typu zabieg może zasadniczo spowolnić wchłanianie leku oraz wydłużyć wystąpienie efektu przeciwbólowego. Leki te należy popijać dużą ilością płynów, żeby zmniejszyć ich działanie drażniące [8].

Stosowanie NLPZ drogą doodbytniczą, domięśniową lub dożylną nie powoduje poprawy analgezji oraz zmniejszenia częstości występowania objawów niepożądanych w porównaniu lekiem podawanym drogą doustną. Nie należy stosować dwóch NLPZ jednocześnie, ponieważ postępowanie takie nie ma wpływu na zwiększenie skuteczności przeciwbólowej i przeciwzapalnej, natomiast znacznie zwiększa ryzyko wystąpienia gastropatii lub enteropatii polekowej. Innym działaniem niepożądanym NLPZ, szczególnie z grupy selektywnych inhibitorów COX-2 (koksycybów) jest ryzyko wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych. Przykładem może być refokoksyb wycofany z rynku w 2004 roku. W wyniku inhibicji COX-2 u pacjentów leczonych rofekoksybem dochodziło do zablokowania prostacykliny. Jeśli u pacjenta istniały czynniki ryzyka ostrych incydentów naczyniowych lek stawał się śmiertelnym zagrożeniem dla życia. Niemniej jednak stosowanie wszystkich NLPZ oprócz kwasu acetylosalicylowego zwiększa ryzyko sercowo-naczyniowe co związane jest to z hamowaniem przez te leki syntezy prostacykliny oraz innych prostanoidów o działaniu wazodilatacyjnym. Tak więc ich stosowanie zwiększa możliwość wystąpienia powikłań zatorowo-zakrzepowych poprzez brak działania prostacykliny, która hamuje aktywację płytek krwi co równoważy przeciwny efekt działania tromboksanu [2,6,8,9,10].

U pacjentów chorych na nadciśnienie tętnicze u których do leczenia wprowadzono „klasyczne” NLPZ wielokrotnie zwiększyło się ryzyko wystąpienia zastoinowej

niewydolności krążenia. Stosowanie równoczesne innych NLPZ z aspiryną zmniejsza jej skuteczność przeciwplatekowaną.

Niesteroidowe leki przeciwzapalne wykazują również szkodliwe działanie na nerki ponieważ prostaglandyny biorą udział w procesie regulacji nerkowego przepływu krwi i filtracji, hamując resorpcję jonów Na⁺ w pętli Henlego oraz działają antagonistycznie na antydiuretyczne działanie wazopresyny. Dlatego też podawanie NLPZ w czasie zmniejszonego przepływu nerkowego zwiększa ryzyko upośledzenia funkcji tego narządu. Leki z tej grupy działające selektywnie na COX-1, hamują produkcję prostaglandyn w nerkach przez to mogą powodować zmniejszenie perfuzji nerkowej co może skutkować wystąpieniem ostrej niewydolności nerek. NLPZ mogą również wykazywać działanie hepatotoksyczne. Jednym z głównych czynników warunkujących wystąpienia działania toksycznego na hepatocyty jest duże stężenie NLPZ w wątrobie i drogach żółciowych. Leki te przenikając przez błony komórkowe hepatocytów, mogą spowodować uszkodzenie mitochondriów. Jednym z najistotniejszych czynników, które mogą potęgować ich toksyczne działanie (nawet 6-krotnie) jest równoczesne stosowanie dwóch lub większej ilości leków z tej grupy. Zabieg tego typu nie zwiększa działania przeciwbólowego oraz przeciwzapalnego a wręcz przeciwnie znacząco nasila działanie toksyczne NLPZ [2,5,6,8,9].

5. Podsumowanie

Niesteroidowe leki przeciwzapalne jeszcze długo będą odgrywać znaczącą rolę wśród leków stosowanych w terapii bólu oraz jako przeciwzapalnie, ponieważ jak pokazują dane statystyczne codziennie na świecie stosuje je 30 mln ludzi.

Należy jednak podkreślić, że nierozważne ich stosowanie może prowadzić do różnych skutków ubocznych opisanych powyżej. Jednak dzięki dokładnemu poznaniu mechanizmu działania NLPZ w przyszłości będzie możliwe odkrycie nowych leków, które będą mogły być dobrane do konkretnych wskazań z jednoczesnym wyeliminowaniem skutków ubocznych.

Piśmiennictwo

1. Grażyna Rajtar-Cynke, Farmakologia. Podręcznik dla studentów i absolwentów wydziałów pielęgniarstwa i nauk o zdrowiu Akademii Medycznych, Lublin 2007, wydanie 2, ISBN:978-83-200-4553-6
2. Ernst Mutschler, Gerd Geisslinger, Heyo K. Kroemer, Peter Ruth, Monika Schaefer-Korting, Kompendium farmakologii i toksykologii Mutschlera, wydanie II polskie pod red. Włodzimierza Buczko, Wrocław 2011, wydanie 2, ISBN:978-83-60466-42-1
3. Jan Wróbel, Edward Bańkowski, Magdalena Białkowska, Patofizjologia. Tom1-2, Wydawnictwo Lekarskie PZWL, wydanie 4, ISBN: 978-83-200-4549-9
4. Jan Dobrogowski, Renata Zajączkowska, Julian Dutka, Jerzy Wordliczek, Patofizjologia i klasyfikacja bólu, Polski Przegląd Neurologiczny 2011, tom 7, 1 s., 20-30
5. Katarzyna Korzeniowska, Jerzy Jankowski, Anna Jabłecka, Niesteroidowe leki przeciwzapalne, Farmacja współczesna 2010; 3 s.,192-197
6. Niesteroidowe leki przeciwzapalne- blaski i cienie, Barbara Lisowska, Maria Rell-Bakalarska, Lidia Rutkowska-Sak, Reumatologia 2006; 44, 2 s.,106-111
7. Kierunki poszukiwań i zastosowanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych, Ryszard Międzybrodzki, Postępy higieny i medycyny doświadczalnej 2004; 58 s.,438-448
8. Racjonalne stosowanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych w terapii bólu, dr Jarosław Woron, Zakład Farmakologii Klinicznej Katedry Farmakologii UJ CM, Klinika Leczenia Bólu i Opieki Paliatywnej UJ CM w Krakowie, 27.09.2012
9. Pain control: Non steroidal anti-inflammatory agents, Evelyne Jacqz-Aigrain, Brian J. Anderson, Seminars in Fetal Neonatal and Neonatal Medicine 2006; 11 s.,251-259
10. In search of an ideal analgesic for common acute pain, Nicholas D. Moore, Acute Pain 2009;11 s.,129-137