

Leczenie przeciwbólowe nimesulidem

Analgesic treatment using nimesulide

lek. med. Zbigniew Bonek¹, dr n. med. Robert Kuthan²

¹Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej Ministerstwa Spraw Wewnętrznych w Kielcach, Oddział Chirurgiczny

²Szpital Kliniczny Dzieciątka Jezus w Warszawie

PDF FULL-TEXT
www.lekwpolsce.pl

Oddano do publikacji: 28.05.2014

Słowa kluczowe: ból, nimesulid, astma aspirynowa, cyklooksigenaza.

Streszczenie: Ból jest elementem towarzyszącym wielu jednostkom chorobowym, a jego skuteczne zwalczanie często decyduje o sukcesie terapii. Do najczęściej stosowanych leków przeciwbólowych należą niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), które szybko uwalniają pacjenta od dolegliwości. Nimesulid to atypowy NLPZ, który w odróżnieniu od klasycznych NLPZ – nioselektywnych inhibitorów cyklooksigenazy (COX) – wykazuje ok. 20-krotnie silniejsze hamowanie COX-2, mając jedynie niewielki wpływ na izoformę konstytutywną, niezbędną do prawidłowego funkcjonowania przewodu pokarmowego i nerek, tj. COX-1. Taki profil działania powoduje zmniejszenie ryzyka krwawień z przewodu pokarmowego oraz perforacji w porównaniu do nioselektywnych inhibitorów COX. Jednocześnie skuteczność przeciwbólowa nimesulidu jest porównywalna z innymi NLPZ, takimi jak ibuprofen, diklofenak lub naproksen. Nimesulid wykazuje także liczne działania plejotropowe, m.in.: hamuje uwalnianie histaminy z bazofilów i mastocytów, co – jak pokazują badania – może mieć wpływ na tolerancję tej substancji czynnej u pacjentów z astmą aspirynową bądź wykazujących reakcje nadwrażliwości na inne NLPZ. Jednak stosowanie nimesulidu u pacjentów z astmą aspirynową i innymi reakcjami nadwrażliwości jest przeciwwskazane.

Key words: pain, nimesulide, aspirin asthma, cyclooxygenase.

Abstract: Pain is an element that accompanies several illnesses and its successful management often decides about success of the disease treatment. To the most common analgesics belong non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), which quickly release the patient from pain. Nimesulide is atypical NSAID, which unlike traditional NSAIDs – non-selective cyclooxygenase inhibitors (COX), is approx. 20-fold stronger inhibition of COX-2, having only a small effect on constitutive isoform COX-1, which is necessary for the proper functioning of the digestive tract and the kidneys. Thus, the risk of bleeding from the gastrointestinal tract and perforation are reduced in comparison to non-selective COX inhibitors. At the same time, the anti-pain effectiveness of nimesulide is comparable with other NSAIDs, such as ibuprofen, diclofenac or naproxen. Nimesulide shows numerous pleiotropic activities, including: inhibition of histamine release by basophiles and mastocytes, it may impact (it was revealed in couple clinical trials) on the tolerance of this active substance in patients intolerant of aspirin or other NSAIDs. But there is not allowed to use nimesulide in patients with aspirin asthma or who express hypersensitivity reactions to other NSAIDs – in this cases is contraindicated.

Wprowadzenie

Ból definiowany jest jako nieprzyjemne doznanie czuciowe bądź emocjonalne, związa-

ne z dokonaniem, możliwym, a nawet tylko domniemanym uszkodzeniem tkanek organizmu. Ma on charakter obronny, ostrzega organizm przed czynnikiem uszkadzającym oraz

minimalizuje czas ekspozycji na ten czynnik poprzez wywoływanie fizjologicznej reakcji unikania bodźca bólowego. Co więcej, ból wymusza zmniejszenie aktywności człowieka, sprzyjając procesom regeneracji tkanek. Jednak dotyczy to jedynie bólu fizjologicznego, natomiast ból patologiczny nie spełnia już tej roli. Sygnalizuje tylko istnienie procesu chorobowego [1,2].

Ból można podzielić ze względu na czas trwania na ból ostry (trwający poniżej 3 miesięcy) oraz ból przewlekły (trwający powyżej 3 miesięcy lub utrzymujący się mimo wygojenia procesu chorobowego). Naturalne procesy gojenia oraz prawidłowa terapia przeciwbólowa prowadzą zazwyczaj do ustąpienia bólu ostrego w przeciągu kilku bądź kilkunastu dni. W przeciwnym wypadku może dojść do patofizjologicznych zmian w obrębie ośrodkowego układu nerwowego (OUN), powodujących powstanie przetrwałego zespołu bólowego. Ból przewlekły sam w sobie uważany jest za chorobę, gdyż w znaczącym stopniu obniża jakość życia oraz wpływa na aktywność zawodową i społeczną chorego.

Pod względem mechanizmu powstawania można wyróżnić natomiast:

- ból receptorowy – wynikający z podrażnienia bądź hipersensytyzacji zakończeń bólowych (nocyceptorów) przez mediatory reakcji zapalnej, np. ból w przebiegu *osteoarthritis* (OA)
- ból neuropatyczny – powstający w wyniku uszkodzenia włókien nerwowych, np. neuropatia cukrzycowa, neuralgia półpaścowa
- ból psychogeny, inaczej odnoszony – występuje bez towarzyszącego uszkodzenia tkanek, np. psychogenne bóle głowy [3].

Najczęściej w praktyce klinicznej lekarz spotyka się z bólem receptorowym, którego patomechanizm polega na nagromadzeniu

cytokin prozapalnych w miejscu zakończeń nerwowych uszkodzonych tkanek. U podstaw reakcji zapalnej leżą przemiany kwasu arachidonowego (KA), uwalnianego z fosfolipidów błony komórkowej uszkodzonych komórek. Pod wpływem cyklooksygenazy (COX) kwas arachidonowy przekształcany jest do: prostaglandyn (PGH₂, PGD₂, PGE₂, PGF₂), prostacyklin (PGI₂) oraz tromboksanów (TXA₁, TXA₂, TXA₃). Udowodniono istnienie trzech izoform cyklooksygenazy: COX-1, COX-2 oraz COX-3. Zasadniczą rolę w procesie zapalnym odgrywa izoforma indukowana – COX-2, natomiast izoforma COX-1 jest izoformą konstytutywną i reguluje prawidłowe funkcjonowanie tkanek organizmu, m.in. przewod pokarmowego i nerek. O roli izoformy COX-3 jak na razie niewiele wiadomo, dotychczas zidentyfikowano jej obecność jedynie w ośrodkowym układzie nerwowym [4].

Drabina analgetyczna

W związku z kluczową rolą cyklooksygenazy w powstawaniu i rozwoju reakcji zapalnej, jej inhibitory znalazły szerokie zastosowanie jako skuteczne leki przeciwbólowe i przeciwzapalne. Do grupy niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) należą zarówno nieselektywne inhibitory COX, jak i preferencyjne inhibitory COX-2. Stanowią one pierwszy stopień drabiny analgetycznej, przyjętej w 1986 r. przez Światową Organizację Zdrowia (WHO), która jest schematem leczenia bólu nowotworowego, pozwalającym skutecznie zwalczać ból u 75-90% chorych. Obecnie schemat ten stosowany jest także w planowaniu leczenia analgetycznego nie-nowotworowego bólu przewlekłego. Na drabinę analgetyczną składają się trzy etapy:

1. etap – NLPZ + lek wspomagający (leczenie bólu lekkiego i umiarkowanego).

2. etap – słaby opioid + NLPZ + lek wspomagający (leczenie bólu umiarkowanego i ciężkiego).
3. etap – silny opioid + NLPZ + lek wspomagający (leczenie bólu ciężkiego) [5].

Co więcej, NLPZ stanowią grupę leków łatwo dostępnych dla pacjenta (wiele występuje w formie preparatów OTC), a to sprawia, że są szczególnie często używane do leczenia bólu przewlekłego. W Polsce stanowią aż 71% stosowanych leków przeciwbólowych [6]. Należy jednak zaznaczyć, że mimo podobnego mechanizmu działania, jest to grupa wysoce heterogenna pod względem skuteczności oraz profilu bezpieczeństwa. W szczególności preferencyjne inhibitory COX-2, takie jak nimesulid, wykazują znacznie mniej toksyczny wpływ na przewód pokarmowy niż typowe NLPZ, np.: indometacyna, naproksen, ketoprofen [7,8]. Dzięki preferencyjnemu hamowaniu izoformy indukowanej (COX-2) nie upośledzają zależnej od COX-1 produkcji prostaglandyny E (PGE_2), która ma działanie gastroprotektoryjne, hamując m.in. wydzielanie kwasu solnego oraz pepsynogenu w żółtaku [4].

Zastosowanie nimesulidu

Właściwości nimesulidu zależą nie tylko od ok. 20-krotnie silniejszego hamowania COX-2 w stosunku do COX-1, ale także od jego działań plejotropowych. Hamuje on fosfodiesterazę IV oraz powstawanie wolnych rodników tlenowych, zmniejszając tym samym uwalnianie mediatorów zapalnych. Oprócz tego wykazuje działanie chondroprotektoryjne, blokując działanie elastazy, kolagenazy i stromielinidazy, produkowanych przez neutrofile. Hamuje także uwalnianie histaminy z bazofilów i mastocytów, co – jak pokazują badania – może mieć wpływ na tolerancję tej substancji czyn-

nej u pacjentów z astmą aspirynową bądź wykazujących reakcje nadwrażliwości na inne NLPZ. Jednak stosowanie nimesulidu u pacjentów z astmą aspirynową i innymi reakcjami nadwrażliwości jest przeciwwskazane [9,10]. W kolejnych badaniach klinicznych, począwszy od lat 90., badano bezpieczeństwo stosowania nimesulidu zarówno u dzieci, jak i dorosłych z potwierdzoną nietolerancją kwasu acetylosalicylowego [11,12,13,14]. Obecnie część autorów wskazuje także na preferencyjne hamowanie COX-2 jako przyczynę rzadziej występującej krzyżowej reakcji nadwrażliwości z innymi NLPZ [13].

Wśród wskazań do zastosowania nimesulidu znajdują się:

- leczenie bólu ostrego
- pierwotne bolesne miesiączkowanie [15,16].

Zalecane jest przyjmowanie jak najmniejszej dawki leku, przez jak najkrótszy okres, w celu uniknięcia działań niepożądanych. Najdłuższy czas nieprzerwanego stosowania nimesulidu nie powinien przekraczać 15 dni [15, 16].

Dla dorosłych i dzieci powyżej 12. r.ż. zalecana dawka wynosi 100 mg dwa razy na dobę; lek powinien być przyjmowany po posiłku. Nie ma potrzeby zmiany dawkowania u osób starszych, a także u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek, u których klirens kreatyniny wynosi > 30 ml/min. Natomiast ciężka niewydolność nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min) stanowi przeciwwskazanie do stosowania nimesulidu. Wśród przeciwwskazań należy wymienić także reakcje nadwrażliwości na nimesulid lub inne NLPZ oraz reakcję nadwrażliwości typu I na kwas acetylosalicylowy (ASA). Powinno się zaniechać stosowania leku, gdy: występują zaburzenia czynności wątroby lub w przeszłości były obecne objawy uszkodzenia wątroby wywoła-

ne podaniem nimesulidu, a także jeśli współistnieje u pacjenta jednoczesna ekspozycja na czynniki hepatotoksyczne, takie jak inne leki, narkotyki bądź alkohol, w szczególności gdy występuje u chorego choroba alkoholowa. Czynna choroba wrzodowa żołądka lub dwunastnicy oraz epizody krwawień z przewodu pokarmowego są przeciwwskazaniem do stosowania nimesulidu, tak samo jak zaburzenia krzepnięcia, czy ciężka niewydolność serca. Nie zaleca się stosowania preparatu u dzieci poniżej 12. r.ż., u kobiet w ciąży oraz w trakcie karmienia piersią [15,16].

Tak jak w przypadku wszystkich obecnie dostępnych na rynku NLPZ, stosowanie nimesulidu wiąże się z możliwością wystąpienia działań niepożądanych. Do najczęściej obserwowanych należą zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego, m.in. krwawienia oraz perforacja przewodu pokarmowego [15]. Jednak w porównaniu do typowych NLPZ, w tym ketoprofenu i indometacyny, ryzyko wystąpienia podobnych incydentów jest zdecydowanie niższe [17]. Odnotowano także związek z występowaniem zaburzeń czynności nerek, zaostrzeniem już istniejącej niewydolności serca oraz z zaburzeniami krzepnięcia [15].

W badaniach porównujących nimesulid z trzema najpowszechniej używanymi NLPZ – diklofenakiem, ibuprofenem i naproksenem – wykazano, iż jest on tak samo skuteczny jak każdy z wymienionych leków. Jednocześnie jego tolerancja przez pacjentów była lepsza, a ryzyko poważnych uszkodzeń przewodu pokarmowego mniejsze [18,19,20,21].

Podsumowanie

W leczeniu bólu zastosowanie znajdują liczne leki będące selektywnymi i nieselektywnymi inhibitorami COX. Nimesulid wykazuje lepszy profil bezpieczeństwa w stosunku do przewodu

pokarmowego niż klasyczne NLPZ, mając jednocześnie porównywalną skuteczność.

Piśmiennictwo:

1. Traczyk W., Trzebski A. Fizjologia człowieka z elementami fizjologii stosowanej i klinicznej. PZWL, Warszawa 2003, wyd. 3; s.159-162.
2. Konturek S. Fizjologia człowieka. Podręcznik dla studentów medycyny. Wyd. Elsevier Urban & Partner, Wrocław 2007, s.912-920.
3. Dobrogowski J., Zajączkowska R., Dutka J. i wsp. Patofizjologia i klasyfikacja bólu. Polski Przegl Neurol 2011, 7 (1): 20–30.
4. Burdan F., Chafas A., Szumilo J. Cyklooksigenaza i prostanoidy – znaczenie Biologiczne. Postepy Hig Med Dosw 2006, 60: 129-141.
5. Cherny NI., Portenoy R. Pharmacotherapy of cancer pain a practical guide. J Back Musculoskelet Rehabil 1993, 3(2): 7-26.
6. Kocot-Kępska M., Nowoczesne metody leczenia bólu przewlekłego., Gabinet Prywatny 2013, 20(2): 21-31.
7. Suleyman H., Cadirci E., Albayrak A. i wsp. Nimesulide is a selective COX-2 inhibitor, atypical non-steroidal anti-inflammatory drug. Curr Med Chem 2008, 15(3): 278-83.
8. Fioravanti A., Storri L., Di Martino S. i wsp. A randomized, double-blind, multicenter trial of nimesulide-beta-cyclodextrin versus naproxen in patients with osteoarthritis. Clin Ther 2002, 24(4): 504-519.
9. Kulkarni SK. On the safety of nimesulide, a preferential COX-2 inhibitor. Curr Sci 2002, 83(12): 1442-1443.
10. Rossoni G.,Berti F., Buschi A. i wsp., New data concerning the antianaphylactic and antihistaminic activity of nimesulide. Drugs. 1993, 46 Suppl.
11. Bianco S., Robuschi M., Petrigli G. i wsp. Efficacy and tolerability of nimesulide in asthmatic patients intolerant to aspirin. Drugs 1993, 46 Suppl 1: 115-120.
12. Andri L, Senna G.,Betteli C. i wsp. Tolerability of nimesulide in aspirin-sensitive patients. Ann Allergy 1994, 72(1): 29-32.
13. Bennett A. The importance of COX-2 inhibition for aspirin induced asthma. Thorax 2000, 55: S54-S56.
14. Yilmaz O., Ertoy Karagol IH., Bakirtas A. i wsp. Challenge-proven nonsteroidal anti-inflammatory drug hypersensitivity in children. Allergy 2013, 68(12): 1555-1561.
15. http://www.swif.katowice.uw.gov.pl/inne/DDL_ChPL.PDF
16. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Nimesulide/human_referral_000275.jsp&mid=WC0b01ac05805c516f.
17. Castellsague J., Riera-Guardia N., Calingaert B. i wsp. Individual NSAIDs and upper gastrointestinal complications: a systematic review and meta-analysis of observational studies (the SOS project). Drug Saf 2012, 35(12): 1127-1146.
18. McGettigan P., Henry D. Use of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs That Elevate Cardiovascular Risk: An Examination of Sales and Essential Medicines Lists in Low-, Middle-, and High-Income Countries. PLoS Med 2013, 10(2): e1001388. doi: 10.1371/journal.pmed.1001388.
19. Fioravanti A., Storri L., Di Martino S. i wsp. A randomized, double-blind, multicenter trial of nimesulide-beta-cyclodextrin versus naproxen in patients with osteoarthritis. Clin Ther 2002, 24(4): 504-519.
20. Pohjolainen T., Jekunen A., Autio L. i wsp. Treatment of acute low back pain with the COX-2-selective anti-inflammatory drug nimesulide: results of a randomized, double-blind comparative trial versus ibuprofen. Spine (Phila Pa 1976) 2000, 25(12): 1579-1585.
21. Wober W., Rahlfs VW., Büchl N. i wsp. Comparative efficacy and safety of the non steroidal antiinflammatory drugs nimesulide and diclofenac in patients with acute subdeltoid bursitis and bicipital tendinitis. Int J Clin Pract 1998, 52(3): 169-175.

lek. med. Zbigniew Bonek
e-mail: zbigniewbonek@gmail.com