

Justyna Chronowska², Andrzej Madej¹, Sylwia Leks²,
Renata Chrobot²

1. Krakowska Akademia im. Andrzeja Frycza Modrzewskiego, Wydział Lekarski i Nauk o Zdrowiu, Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych i Farmakologii Klinicznej
2. Szpital Zakonu Bonifratrów w Katowicach, Oddział Chorób Wewnętrznych z Pododdziałami: Diagnostyki Kardiologicznej i Diabetologii

BEZPIECZEŃSTWO PRZYJMOWANIA NIESTERYDOWYCH LEKÓW PRZECIWPALNYCH, CZ. I

Autor korespondencyjny:

Justyna Chronowska, Szpital Zakonu Bonifratrów w Katowicach,
Oddział Chorób Wewnętrznych z Pododdziałami: Diagnostyki Kardiologicznej i Diabetologii,
ul. Ks. Leopolda Markiefki 87, 40-211 Katowice
e-mail: justynachronowska@interia.pl

Streszczenie

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) pomimo licznych działań niepożądanych w dalszym ciągu pozostają najczęściej stosowaną grupą leków, które można nabyć bez recepty. Mechanizm ich działania polega na hamowaniu aktywności cyklooksygenaz (COX 1; COX 2), enzymów uczestniczących w jednym ze szlaków przemian kwasu arachidonowego, którego końcowymi produktami są prostaglandyny (PGE2 oraz PGI2-prostacyliny) oraz tromboksany. Zahamowanie aktywności cyklooksygenazy (COX) nieuchronnie prowadzi po wystąpieniu działań niepożądanych. Do najczęściej występujących skutków ubocznych związanych ze stosowaniem niesteroidowych leków przeciwzapalnych należą objawy ze strony przewodu pokarmowego. Rzadziej z nadmiernym stosowaniem NLPZ wiąże się oddziaływanie nefrotoksyczne, hepatotoksyczne, negatywny wpływ na działanie układu oddechowego oraz stosunkowo niedawno potwierdzone działanie kardiotoksyczne. Należy więc wszelkimi możliwymi sposobami dążyć do zmniejszenia dostępności niesteroidowych leków przeciwzapalnych oraz monitorować stosowanie tych leków głównie u osób szczególnie narażonych na wystąpienie skutków

ubocznych (ludzi starszych, z niewydolnością krążenia, nadciśnieniem tętniczym, chorobami nerek i przewodu pokarmowego).

Słowa kluczowe: niesteroidowe leki przeciwzapalne, aspiryna, cyklooksygenaza

Wprowadzenie

Samoleczenie w tradycji polskiej jest niezwykle rozpowszechnione. W prawie każdym mieszkaniu jest miejsce na apteczkę zawierającą różne leki: od antybiotyków, poprzez suplementy diety, po leki przeciwbólowe. Istnieje silne społeczne przekonanie, że środek farmaceutyczny nabyty bez recepty lekarskiej jest bezpieczny i może być stosowany bez jakiegokolwiek kontroli. Prawie 1/5 Polaków spożywa więcej niż 52 tabletki przeciwbólowe rocznie [1]. W 2011 r. w Polsce kupiono łącznie dwa miliardy leków zawierających środki przeciwbólowe, w tym 1 mld 437 mln bez recepty [1]. Aż 58% Polaków zażywa leki przeciwbólowe minimum raz w miesiącu, 18% minimum raz w tygodniu a 2% codziennie [1].

Dane ze struktury sprzedaży dowodzą, że zakup aż 1,3 mld tabletek przeciwbólowych odbywa się bez pomocy eksperta. Prawie połowa Polaków sięga po leki przeciwbólowe już przy pierwszych objawach bólu lub profilaktycznie, gdy spodziewa się, że ból ten nadejdzie. Niestety, bezrefleksyjne stosowanie leków dotyczy także dzieci. W badaniu *Zdrowie i zachowania zdrowotne mieszkańców Polski w świetle Europejskiego Ankietowanego Badania Zdrowia (EHIS) 2014* dowiedziono, że w ciągu dwóch tygodni poprzedzających badanie leki stosowano u prawie 58% dzieci [2].

Najczęściej stosowaną grupą leków przeciwbólowych, pomimo licznych działań niepożądanych, w dalszym ciągu pozostają niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ). Do najczęściej występujących skutków ubocznych należą m.in. nudności i wymioty (50–60% przypadków), owrzodzenia przewodu pokarmowego, a także stosunkowo niedawno potwierdzone działanie kardiotoksyczne [3]. Interesujący pozostaje fakt, że u ponad 80% pacjentów, u których wystąpiły poważne działania niepożądane, nie zaistniały istotne objawy sygnalizujące.

Mechanizm działania NLPZ

Mechanizm działania NLPZ, odkryty na początku lat 70. XX w., polega na hamowaniu aktywności cyklooksygenaz (COX 1, COX 2), enzymów uczestniczących w jednym ze szlaków przemian kwasu arachidonowego, którego końcowymi produktami są prostaglandyny (PGE₂, PGI₂-prostacykliny) oraz tromboksany (Tx) [4]. Cykliczne nadtenki PG, jak i same PG mają być nie tylko mediatorami procesów zapalnych, lecz także uczestnikami w procesie przekazywania bodźców bólowych [4]. Wiadomo jednak, że oprócz szlaku cyklooksygenaz istnieje także

drugi szlak przemian kwasu arachidonowego, tj. szlak lipooksygenazy, którego końcowym produktem są leukotrieny (LTB₄, LTC₄, LTD₄, LTE₄), również odgrywające istotną rolę w procesach zapalnych, a także w nocycepcji [3,4].

W 1992 r. Daniel Simmonds wykazał, że istnieją co najmniej dwie izoformy cyklooksygenazy: cyklooksygenaza konstytutywna (COX 1) i indukowana (COX 2). COX-1 występuje w warunkach fizjologicznych (płytki krwi, śluzówka żołądka, nerki, endotelium). Oddziałuje więc cytoprotekcyjnie na przewód pokarmowy, wpływa korzystnie na przepływ krwi w nerkach, reguluje funkcję płytek krwi [4]. Forma indukowana (COX-2) powstaje natomiast w następstwie działania endotoksyn czy cytokin prozapalnych. Niestety, COX-2 pełni także istotne funkcje konstytutywne – odgrywa ważną rolę w regulacji przepływu nerkowego i gospodarki sodowej organizmu [4]. Odpowiada więc za powstawanie prostaglandyn indukujących wzrost przepuszczalności naczyń, obrzęk i ból [4]. Jej obecność wykryto także w komórkach płytki miazdżycowej oraz komórkach nowotworowych pochodzenia nabłonkowego [4].

Na początku XX. w. odkryto białko, które nazwano COX-3, będące odmianą COX-1 i występujące m.in. w strukturach OUN [5].

Większość NLPZ hamuje obie izoformy COX; za działania niepożądane związane ze stosowaniem NLPZ odpowiedzialne jest przede wszystkim zahamowanie COX-1, natomiast efekt przeciwwzapalny jest rezultatem zahamowania COX-2 [3,4]. W ostatnich latach pojawiły się także publikacje, z których wynika, że mechanizm przeciwwzapalnego działania NLPZ związany jest prawdopodobnie także z zahamowaniem ekspresji indukowanej izoformy syntazy tlenu azotu, enzymu ściśle związanego z rozwojem stanu zapalnego w uszkodzonych tkankach [5].

Obecnie NLPZ dzielimy na trzy grupy:

- NLPZ I generacji:
 - hamujące preferencyjnie głównie COX-1, np. kwas acetylosalicylowy, indometacyna;
 - hamujące głównie COX-2 i w pewnym stopniu COX-1, np. diklofenak;
- NLPZ II generacji hamujące głównie COX-2, np. meloksykam, nimesulid, sulindak;
- NLPZ III generacji wybiórczo hamujące COX-2 tzw. koksyby, np. celekoksyb [3,4,5].

Oddziaływanie na przewód pokarmowy

Zahamowanie aktywności cyklooksygenazy (COX) nieuchronnie prowadzi po wystąpieniu działań niepożądanych. Na czoło wszystkich skutków ubocznych związanych ze stosowaniem NLPZ, w tym popularnego kwasu acetylosalicylowego [ASA], wysuwa się zarówno miejscowy, jak i ogólnoustrojowy niekorzystny wpływ na przewód pokarmowy, zależny w dużej mierze od hamowa-

nia syntezy prostaglandyn [4,5]. Prostaglandyny odpowiadają za zwiększenie przepływu krwi w błonie śluzowej, pobudzanie wytwarzania oraz wydzielania śluzu i wodorowęglanów; sprzyjają też proliferacji i regeneracji nabłonka [4], wykazując tym samym działanie cytoprotekcyjne dla błony śluzowej żołądka i dwunastnicy. Objawy niepożądane ze strony przewodu pokarmowego można podzielić na kilka grup. Do częstych, ale stosunkowo łagodnych należą objawy dyspeptyczne, takie jak nudności, uczucie dyskomfortu w nadbrzuszu, biegunki. Jednak najbardziej niebezpiecznymi, mogącymi prowadzić nawet do zgonu, są ciężkie uszkodzenia górnej części przewodu pokarmowego pod postacią krwawień, owrzodzeń czy perforacji [4,5]. Dzięki zastosowaniu endoskopii kapsułkowej coraz większą uwagę zwraca się również na uszkodzenia jelita cienkiego, najczęściej pod postacią nadżerek i owrzodzeń [7]. Grupą chorych szczególnie narażonych na ryzyko krwawienia z przewodu pokarmowego są pacjenci powyżej 60–75 roku życia, z chorobą reumatyczną, przyjmujący dodatkowo preparaty kwasu acetylosalicylowego, leki sterydowe, przeciwdepresyjne i przeciwzkrzepowe oraz z epizodem krwawienia z przewodu pokarmowego w wywiadzie [4,7]. Również duże dawki NLPZ lub przyjmowanie kilku NPLZ jednocześnie zwiększa ryzyko wystąpienia krwawień [5]. Na podstawie analizy badań endoskopowych wiadomo, że już po 1–2 tygodniach stosowania NLPZ u 60–100% chorych stwierdza się przekrwienie, wybroczyny, nadżerki, a nawet wrzody żołądka lub dwunastnicy [8]. Udowodniono także, iż długotrwałe leczenie preparatami ASA zwiększa ryzyko krwawienia z przewodu pokarmowego niezależnie od dawki i rodzaju preparatu [9].

Ryzyko wystąpienia wspomnianych uszkodzeń jest największe w początkowym okresie przyjmowania NLPZ, u chorych stosujących je przewlekłe zmiany w obrębie błony śluzowej żołądka i dwunastnicy opisywane są w 5–30% przypadków [8]. Według Jaya Goldsteina największe ryzyko ciężkich uszkodzeń przewodu pokarmowego występuje w trakcie stosowania Ketoprofenu (23,7%), Piroksykamu (13,7%) i Naproksenu (9,1%), najmniejsze zaś przy Nimesulidzie (2,6%) i Ibuprofenie (2,0%) [10]. W świetle opublikowanych badań można przyjąć, że stosowanie wybiórczych inhibitorów COX-2 niesie ze sobą mniejsze ryzyko choroby wrzodowej żołądka i dwunastnicy czy krwawienia z przewodu pokarmowego w porównaniu do inhibitorów COX-1 [7]. Wytyczne American College of Rheumatology zalecają, aby u chorych z objawowym lub powikłanym owrzodzeniem górnego odcinka przewodu pokarmowego, ale bez krwawienia z tegoż odcinka w ostatnim roku, u których lekarz zdecydował o włączeniu NLPZ przyjmowanych doustnie, wybierać wybiórcze inhibitory COX-2 lub niewybiórcze w połączeniu z inhibitorem pompy protonowej (IPP) [11]. Pantoprazol, należący do grupy IPP, w dawce 20 mg, zgodnie ze swoim wskazaniem rejestracyjnym, zapobiega powstawaniu owrzodzeń żołądka i dwunastnicy, zmniejsza ryzyko zabiegu chirurgicznego oraz śmiertelności, wywołanymi przez przyjmowanie NLPZ u osób z grupy zwiększonego ryzyka, wymagających dłu-

gotrwałego stosowania tych leków, tj. pacjenci >65. r.ż., z dodatnim wywiadem w kierunku choroby wrzodowej żołądka i dwunastnicy lub epizodem krwawienia z przewodu pokarmowego [7,11]. W przypadku wystąpienia choroby wrzodowej czy krwawienia z górnego odcinka przewodu pokarmowego jako pierwsze zalecane jest leczenie endoskopowe [7].

Oddziaływanie nefrotoksyczne

Prostaglandyny wywierają także wpływ na nerki i są odpowiedzialne za ich prawidłowe funkcjonowanie [4]. PG obecne w kłębuszkach nerkowych, ramieniu wstępującym pętli Henlego, płamce gęstej, kanalikach zbiorczych oraz naczyniach nerkowych odpowiadają za prawidłowe przesączanie kłębuszkowe oraz wydzielanie sodu i chloru, regulują także wydzielanie reniny oraz przepływy w łożysku nerkowym, wpływając na rozszerzanie tętniczek doprowadzających oraz antagonizowanie działania kurczącego angiotensyny II [4]. NLPZ, hamując produkcję PG, powodują zmniejszenie wydzielania sodu o 30–50%, prowadząc tym samym do retencji wody z następczymi obrzękami i skłonnością do nadciśnienia [4,12]. Przeprowadzone randomizowane badanie CRESCENT, oceniające wpływ niesterydowych leków przeciwzapalnych na wartości ciśnienia tętniczego u chorych z nadciśnieniem tętniczym, zapaleniem kości i stawów oraz cukrzycą typu 2, wykazało, że już po sześciu tygodniach stosowania NLPZ pojawił się u pacjentów istotny wzrost wartości ciśnienia tętniczego [13]. Największy wzrost wartości ciśnienia wystąpił w grupie chorych przyjmujących Rofekoksyb (31,1%), nieco mniejszy (19,3%) w grupie przyjmującej Naproksen, najmniejszy natomiast w grupie przyjmującej Celekoksyb (16,2%) [13]. Kolejne badanie porównujące wpływ rofekoksybu i celekoksybu na wartości ciśnienia tętniczego ujawniło, iż w grupie chorych przyjmujących rofekoksyb obserwowano znacznie większy wzrost wartości skurczowego ciśnienia tętniczego (> 20 mmHg) w porównaniu do grupy pacjentów przyjmujących celekoksyb [14]. Rofekoksyb odpowiadał za największy wzrost wartości skurczowego ciśnienia tętniczego u chorych przyjmujących leki hipotensyjne z grupy inhibitorów enzymów konwertazy i beta-adrenolityków, podczas gdy u pacjentów leczonych antagonistami kanału wapniowego lub lekami diuretycznymi stosowanymi w monoterapii nie obserwowano znacznego wzrostu wartości ciśnienia tętniczego zarówno w grupie przyjmującej rofekoksyb, jak i celekoksyb [14]. Przeprowadzone badania dowiodły, iż w przypadku inhibitorów COX-2 nie istnieje efekt klasy; należące do tej samej grupy rofekoksyb i celekoksyb w różnym stopniu wpływały na wartości ciśnienia tętniczego u stosujących je chorych [6].

Po opublikowaniu wniosków płynących z przeprowadzonego badania VIGOR, z uwagi na wzrost ryzyka zgonów i zdarzeń sercowo-naczyniowych oraz szereg innych działań niepożądanych, rofekoksyb został wycofany z rynku [15].

NLPZ mogą także prowadzić zarówno do ostrego, jak i przewlekłego uszkodzenia nerek [17]. Najczęściej spotykana ostra niewydolność nerek z towarzyszącą martwicą brodawek nerkowych czy ostrym śródmiąższowym zapaleniem nerek przebiega z hiperkalemią i kwasicą metaboliczną [17]. Również tutaj nie bez znaczenia pozostaje fakt równoczesnego stosowania leków hipotensyjnych. Wykazano, że jednoczesne przyjmowanie NLPZ i leków hipotensyjnych z grupy inhibitorów konwertazy angiotensyny, beta-adrenolityków czy diuretyków zwiększa ryzyko ostrej niewydolności nerek [17]. Zjawisko to jest jednak najczęściej odwracalne po odstawieniu NLPZ i zapewnieniu równowagi wodno-elektrolitowej. Znacznie rzadziej opisywane są przypadki przewlekłego uszkodzenia nerek, będącego następstwem przyjmowania NLPZ. Najczęściej występuje ono u chorych przyjmujących NLPZ przez długi czas, w bardzo dużych dawkach [17].

Skutki uboczne wpływu NLPZ na funkcjonowanie nerek są szczególnie widoczne u chorych z już upośledzoną czynnością nerek, nadciśnieniem i niewydolnością krążenia.

Zgodnie ze wskazaniami American College of Rheumatology nie powinno się stosować doustnie NLPZ u chorych z przewlekłą chorobą nerek w stadium IV i V (eGFR < 30 ml/min), natomiast decyzję o doustnym zastosowaniu NLPZ u pacjentów w stadium III niewydolności nerek (eGFR 30–59 ml/min) powinno się opierać na indywidualnej ocenie korzyści i ryzyka [11]

Oddziaływanie hepatotoksyczne

Uszkodzenie wątroby w stosunku do opisywanych powyżej skutków ubocznych przyjmowania NLPZ nie wiąże się z podstawowym mechanizmem działania tych leków [4]. Niemniej jednak, przypuszczalnie ze względu na przemiany metaboliczne, którym te leki podlegają, występuje dość często [4,17]. Szacowana częstość występowania uszkodzeń wątroby indukowanych przez NLPZ mieści się w zakresie 1–9 przypadków na 100 000 osób [17]. Do najczęściej opisywanych objawów, będących skutkiem uszkodzenia tego narządu, należą nudności (73%), żółtaczka (67%) czy oddawanie ciemnego moczu (67%) [17]. Znacznie wcześniej przed pojawieniem się tych symptomów można obserwować poważny wzrost wartości enzymów wątrobowych (transaminazy alaninowej i asparaginowej, bilirubiny, fosfatazy alkalicznej) [17]. Przeprowadzone badania wskazują, że najczęściej za uszkodzenie wątroby odpowiedzialne są: sulindak, diklofenak oraz nimesulid [4,16,17]. Biorąc pod uwagę mnogość dostępnych alternatywnych NLPZ, wydaje się rozsądnym unikanie stosowania tych konkretnych leków lub uznania ich za leki drugiego lub trzeciego rzutu [17].

Idealnym lekiem o działaniu przeciwbólowym wydaje się być zatem paracetamol, działający przeciwbólowo i przeciwgorączkowo, nie wywierający jed-

nak efektu przeciwzapalnego. Idealnym, gdyby nie znaczne zwiększenie ryzyka uszkodzenia wątroby [4,17]. Do czynników zwiększających ryzyko uszkodzenia wątroby podczas stosowania paracetamolu należy zaliczyć niedożywienie lub anoreksję, jednoczesowe spożywanie alkoholu czy genetycznie uwarunkowany polimorfizm CYP2E1 [16,17]. Należy podkreślić fakt, iż paracetamol jest powszechnie dostępnym lekiem bez recepty, co wiąże się z dużym ryzykiem nadużycia. Jest to jeden z najczęściej stosowanych środków farmakologicznych w celach samobójczych: 10 g paracetamolu przyjętych jednorazowo może sprawić, że próba samobójcza okaże się skuteczna, jeśli pomoc nie przyjdzie na czas [4,16].

Oddziaływanie na układ oddechowy

Działania niepożądane ze strony układu oddechowego jako efekt przyjmowania NLPZ występują stosunkowo rzadko [4]. Najczęściej manifestują się jako skurcz oskrzeli, będący elementem reakcji nadwrażliwości, do której dochodzi w wyniku zablokowania szlaku COX-1, co powoduje wzrost aktywności szlaku lipooksygenazowego i zwiększoną produkcję leukotrienów, jednego ze związków endogennych najsilniej kurczącego oskrzela [18].

Lekiem w głównej mierze odpowiedzialnym za tego rodzaju skutki uboczne jest popularna aspiryna, mogąca wywołać nawet tzw. astmę aspirynopochodną [20]. Zarówno aspiryna, jak i inne NLPZ mogą zaostrzyć przebieg przewlekłego zapalenia zatok i nosa, a także wywołać eozynofilowe zapalenie górnych i dolnych dróg oddechowych, objawiające się dusznością, gorączką i kaszlem [18,19,20].

Podsumowanie

Działania niepożądane po niesterydowych lekach przeciwzapalnych są najczęstszymi wśród wszystkich grup terapeutycznych [4]. Szkodliwe działania dotyczące przewodu pokarmowego są dość znane, niemniej często pacjenci zgłaszający objawy nie wiążą ich wystąpienia z zażywaniem lekiem. Wśród dominujących powikłań na pierwszym miejscu należy wymienić nudności i wymioty (50–60% populacji) oraz owrzodzenia przewodu pokarmowego (15–30% pacjentów zażywających regularnie NLPZ) [6]. Znacznie rzadziej z lekami przeciwbólowymi wiążą się inne częste powikłania, takie jak: wzrost ciśnienia tętniczego, obrzęki obwodowe, uszkodzenie nerek i wątroby czy skurcz oskrzeli. Co więcej, wprowadzenie do leczenia i intensywne reklamowanie form leków o przedłużonym działaniu dodatkowo zwiększa częstotliwość powikłań. Odwołując się w ramach podsumowania do Paracelsusa, twierdzącego, że „wszystko jest trucizną, decyduje tylko dawka”, należałoby – poprzez kampanie społeczne i regulacje usta-

wowe – przede wszystkim zmniejszyć dostępność niesterydowych leków przeciwzapalnych oraz monitorować stosowanie tych leków u wybranych pacjentów (osoby starsze, z niewydolnością krążenia, nadciśnieniem tętniczym, chorobami nerek i przewodu pokarmowego).

Bibliografia

1. Ochrona zdrowia w gospodarstwach domowych w 2013; GUS, Departament Badań Społecznych i Warunków Życia. Warszawa 2014, http://stat.gov.pl/files/gfx/portalinformacyjny/pl/defaultaktualnosci/5513/2/4/1/ochrona_zdrowia_w_gospodarstwach_domowych_w_2013_r.v2.pdf [dostęp: 6.04.2018].
2. Zdrowie i zachowanie zdrowotne mieszkańców Polski w świetle Europejskiego Ankietowego Badania Zdrowia (EHIS) 2014 r. GUS, notatka informacyjna. Warszawa 2015, http://stat.gov.pl/files/gfx/portalinformacyjny/pl/defaultaktualnosci/5513/10/1/1/zdrowie_i_zachowania_zdrowotne_mieszkancow_polski_w_swietle_badania_ehis_2014.pdf [dostęp: 6.04.2018].
3. Harirforoosh S, Asghar W, Jamali F. *Adverse Effects of Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs: An Update of Gastrointestinal, Cardiovascular and Renal Complications*. J Pharm Pharm Sci. 2013; 16 (5): 821–847.
4. Kostowski W, Herman ZS. *Farmakologia – podstawy farmakoterapii*; Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2010; t. 1, 323–329.
5. Woron J, Wordliczek J, Dobrogowski J. *Porównanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ)*. Medycyna po Dyplomie. 2011 (20); 6 (183): 55–63.
6. Domiati S, El-Mallah A, Ghoneim A, Bekhit A, El Razik HA. *Evaluation of Anti-inflammatory, Analgesic Activities, and Side Effects of Some Pyrazole Derivatives*. Inflammopharmacology. 2016; 24 (4): 163–172.
7. *A Case Report of Combined Treatment with Rituximab and Eltrombopag in Refractory Immune Thrombocytopenia*. Zhonghua Nei Ke Za Zhi. 2017; 56 (1): 81–85.
8. Kim i wsp. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2015; 3 (1).
9. Derry S, Loke YK. *Risk of Gastrointestinal Haemorrhage with Long Term Use of Aspirin: Meta-Analysis*. British Medical Journal. 2000; 321: 1183–1187.
10. Goldstein JL. *Challenges in Managing NSAID-Associated Gastrointestinal Tract Injury*. Digestion. 2004; 69(suppl 1):25–33
11. Hochberg MC, Altman RD, April KT et al. *American College of Rheumatology 2012 recommendations for the use of nonpharmacologic and pharmacologic therapies in osteoarthritis of the hand, hip and knee*. Arthritis Care Res. 2012; 64 (4): 465–474.
12. Harirforoosh S, Asghar W, Jamali F. *Adverse Effects of Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs: An Update of Gastrointestinal, Cardiovascular and Renal Complications*. J Pharm Pharm Sci. 2013; 16 (5): 821–847.
13. Sowers JR, White WB, Pitt B et al. *Celecoxib Rofecoxib Efficacy and Safety in Comorbidities Evaluation Trial (CRESCENT) Investigators*. Arch Intern Med. 2005; 165 (2): 161–168.
14. Whelton A, White WB, Bello AE et al. *SUCCESS-VII Investigators*. Am J Cardiol. 2002; 90 (9): 959–963.

16. Curfman G et al. *Expression of Concern*. N Engl J Med. 2005; 353: 2813–2814.
17. Palviainen MJ, Junnikkala S, Raekallio M et al. *Activation of Complement System in Kidney after Ketoprofen-induced Kidney Injury in Sheep*. Acta Vet Scand. 2015; 57: 15.
18. Schmeltzer PA, Kosinski AS, Kleiner DE et al. *Drug-Induced Liver Injury Network (DILIN)*. Liver Int. 2016; 36 (4): 603–609.
19. Sakalar EG, Muluk NB, Kar M et al. *Aspirin-Exacerbated Respiratory Disease and Current Treatment Modalities*. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2017; 274 (3): 1291–1300.
20. Saff RR, Banerji A. *Management of Patients with Nonaspirin-Exacerbated Respiratory Disease Aspirin Hypersensitivity Reactions*. Allergy Asthma Proc. 2015; 36 (1): 34–39.
21. Mullol J, Picado C. *Rhinosinusitis and Nasal Polyps in Aspirin-Exacerbated Respiratory*. Immunol Allergy Clin North Am. 2013 May; 33 (2): 163–76.

Safety of taking non-steroidal anti-inflammatory drugs, part I

Abstract

Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), despite numerous adverse effects, still remain the most commonly used group of medicines that can be obtained without a prescription. The mechanism of their action consists in inhibiting the activity of cyclooxygenases (COX 1; COX 2); these are enzymes that participate in one of the routes of transformation of arachidonic acid, whose end products are prostaglandins (PGE2 and PGI2-prostacyclins) and thromboxanes. Inhibition of cyclooxygenase (COX) activity inevitably leads to adverse reactions. The most common side effects associated with the use of non-steroidal anti-inflammatory drugs include gastrointestinal symptoms. More rarely associated with the excessive use of NSAIDs are nephrotoxic, hepatotoxic, and negative effects on the respiratory system and the relatively recently confirmed cardiotoxicity. Therefore, all possible ways should be tried to reduce the availability of non-steroidal anti-inflammatory drugs and to monitor their use, mainly in people who are particularly exposed to side effects (the elderly, people with heart failure, hypertension, kidney and gastrointestinal diseases).

Key words: non-steroidal anti-inflammatory drugs, aspirin, cyclooxygenase