

# ΜΗ ΣΤΕΡΟΕΙΔΗ ΑΝΤΙΦΛΕΓΜΟΝΩΔΗ ΦΑΡΜΑΚΑ

I. N. Μυριοκεφαλιτάκης  
Ρευματολογικό Τμήμα Γ.Ν Ασκληπιείου Βούλας

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ) είναι μια μεγάλη κατηγορία φαρμάκων που έχουν ορισμένα κοινά χαρακτηριστικά και που χρησιμοποιούνται, από πολλές δεκαετίες, με πρώτη την ασπιρίνη, για την αντιφλεγμονώδη, αντιπυρετική και παυσίπονη δράση τους. Η ανακάλυψη από τον Vane το 1971 του μηχανισμού δράσης τους, έδωσε την ευκαιρία για την περαιτέρω κατανόηση και των ανεπιθύμητων ενεργειών ενώ βοήθησε στην παραγωγή νέων φαρμακευτικών ουσιών που καταστέλλουν επιλεκτικά τις παραγάμενες κατά την διάρκεια της φλεγμονώδους εξεργασίας προσταγλανδίνες, τους λεγόμενους COX2 αναστολείς. Η χρήση των ΜΣΑΦ, οι ενδείξεις και ο τρόπος χορήγησής τους, έχει επεκταθεί σε όλο και περισσότερες παθήσεις και σε πολλές ιατρικές ειδικότητες.

Η ταυτόχρονη χορήγηση πλέον του ενός ΜΣΑΦ όχι μόνο δεν αυξάνει την αποτελεσματικότητα αυτών των φαρμάκων, αλλά αντίθετα αυξάνει την πιθανότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών και μάλιστα βαρύτερων εκείνων που παρουσιάζονται από την χορήγηση μόνο του ενός.

**Λέξεις ευρετηρίου:** Φλεγμονή, αντιφλεγμονώδη, μη στεροειδή, προσταγλανδίνες, αναστολείς COX2.

## Εισαγωγή

Τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα είναι μια μεγάλη κατηγορία φαρμάκων που αν και ανήκουν σε διαφορετικές χημικές ομάδες, η πλειονότητά τους είναι ασθενή οργανικά οξέα και έχουν κοινή την αντιφλεγμονώδη, την αντιπυρετική, και την παυσίπονη δράση τους, καθώς επίσης και τις ανεπιθύμητες ενέργειες. Η χρήση τους είναι ευρύτατη και αποτελούν τα υπ' αριθμόν ένα συνταγογραφούμενα φάρμακα στην καθημερινή κλινική πρακτική (1, 2, 3, 4).

Χρησιμοποιούνται από πολλές ιατρικές ειδικότητες (5, 6, 7) και είναι απαραίτητη η εις βάθος γνώση του μηχανισμού δράσης τους, και κατά συνέπεια η καλή χρήση τους και η πρόληψη των ανεπιθύμητων ενεργειών τους. Ήδη από τον 40 αιώνα π. χ ο Ιπποκράτης αναφέρεται στην ευεργετική επίδραση των εκχυλισμάτων του φλοιού της ιτιάς

στην ανακούφιση των πόνων και του πυρετού (8). Ενώ ο αιδεσιμότατος Edward Stone το 1763 μ. χ κατασκεύασε σκόνη από φλοιό ιτιάς που είχε αντιπυρετική δράση σε ασθενείς με ελονοσία, στους οποίους δόθηκε.

Το 1897 ο Γερμανός χημικός Felix Hoffman παρασκεύασε για πρώτη φορά στα εργαστήρια της φαρμακευτικής βιομηχανίας Bayer το μόριο του ακετυλοσαλικού οξέος (ασπιρίνη), προερχόμενου από το εκχύλισμα του φλοιού του γνωστού από την αρχαιότητα για τις αντιπυρετικές και παυσίπονες ιδιότητές του Salice. Η ασπιρίνη ήταν και είναι το πρώτο από μια μεγάλη ομάδα φαρμάκων που από τότε υπάρχουν, και δημιουργούνται συνεχώς νέα, έχουν κοινούς στόχους: την αντιπυρετική (9,10,11) την αντιφλεγμονώδη και την παυσίπονη δράση, και αποτελούν την ομάδα των μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων (ΜΣΑΦ).

Τα φάρμακα αυτά έχουν, αν και ανήκουν σε διαφορετικές χημικές ομάδες, όμοιο τρόπο δράσης και άλλα κοινά στοιχεία όπως: α) τα περισσότερα είναι οργανικά οξέα. β) Δεσμεύονται σε μεγάλο βαθμό από τις πρωτεΐνες του πλάσματος, γ) Απορροφούνται εύκολα και πλήρως από το ανώτερο πεπτικό. δ) Έχουν αντιφλεγμονώδη, αναλγητική και αντιπυρετική δράση. ε) Μεταβολίζονται στο ήπαρ και απεκκρίνονται από τους νεφρούς. ζ) Έχουν παρόμοιες ε) ανεπιθύμητες ενέργειες και αντενδείξεις.

Βέβαια τα ΜΣΑΦ ανακουφίζουν από τον πόνο καταστέλλουν την φλεγμονή, ρίχνουν τον πυρετό, σταματούν τον κωλικό, αλλά δεν έχουν (:) μείζονα επίδραση στην υποκείμενη εξεργασία της νόσου. Έχουν γρήγορη δράση μετά την λήψη τους αλλά και γρήγορη υποτροπή των ενοχλημάτων μετά την διακοπή τους, εφ' όσον βέβαια ο φλεγμονώδης μηχανισμός εξακολουθεί να υπάρχει.

Τα ΜΣΑΦ, με βάση την χημική τους δομή, διακρίνονται στις οκτώ κατηγορίες που παρουσιάζονται στον πίνακα 5 ενώ ανάλογα από την διάρκεια δράσης τους διακρίνονται σε ΜΣΑΦ βραχέως χρόνου δράσης, κάτω από δέκα ώρες(πίνακας 6) και στην κατηγορία των ουσιών με παρατεταμένο χρόνο δράσης όπως είναι η ναπροξένη, ετοντολάκη, νιμεσουλίδη, αζαπροπαζόνη, κετοπροφένη κ.α που έχουν δώδεκα ώρες δράση, και οι ουσίες που έχουν

πλέον των είκοσι τεσσάρων έως και τριάντα έξι ώρες δράση, όπως είναι οι οξικάμες (πυροξικάμη, τενοξικάμη, μελοξικάμη κ.α) καθώς και οι κοξίμπες.

### Φαρμακοκινητική (2,3,4).

Τα ΜΣΑΦ είναι οργανικά οξέα και δεσμεύονται σε ποσοστό 90% με τις πρωτεΐνες του πλάσματος. Αυτή η ιδιότητά τους έχει σαν συνέπεια την αύξηση της συγκέντρωσής τους στους φλεγμαίνοντες ιστούς οι οποίοι είναι πιο διαπερατοί στις πρωτεΐνες του πλάσματος. Τα ΜΣΑΦ απορροφώνται πλήρως από τον βλεννογόνο του στομάχου κυρίως και λιγότερο από το έντερο. Υπάρχουν βέβαια και οι εντεροδιαλυτές μορφές καθώς επίσης και η μορφή των υπόθετων που απορροφώνται από το έντερο. Η χορήγηση επίσης ορισμένων από αυτά σε ενέσιμη μορφή κυρίως από τα παλαιότερα όπως το ακετυλοσαλικιλοκ οξύ, η ινδομεθα-κίνη, η δικλοφενάκη, οι οξικάμες. Μεταβολίζονται στο ήπαρ όπου μετατρέπονται σε ιονι-σμένους μεταβολίτες και απεκκρίνονται από τους νεφρούς και σε μικρότερο ποσοστό από τη χολή.

Εξαίρεση αποτελεί η σουλινδάκη που έχει εντεροηπατικό κύκλο και απεκκρίνεται κυρίως από τη χολή και λιγότερο από τα ούρα. Μέτρια μείωση της σπειραματικής διήθησης παρατείνει πολύ λίγο τον χρόνο κάθαρσης του ενεργού φαρμάκου από την κυκλοφορία. Σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια και σε ηλικιωμένους ασθενείς απαιτείται τροποποίηση του δοσολογικού σχήματος και όπου είναι δυνατόν επιλογή του κατάλληλου ΜΣΑΦ. Μέχρι πρότινος επιλέγονταν σε αυτές τις περιπτώσεις φάρμακα βραχέως χρόνου υποδιπλασιασμού που μεταβολίζονται και αποβάλλονται σε λίγες ώρες (πίνακας 8).

Με την ύπαρξη φαρμάκων που επιλεκτικά καταστέλλουν το COX2 ισοένζυμο της κυκλοξυγενάσης κατά την διάρκεια της φλεγμονώδους διεργασίας τα κριτήρια επιλο-

γής τείνουν να τροποποιηθούν έχοντας σαν γνώμονα την ανοχή στο φάρμακο που επιλέγομε, κυρίως την ιδιοσυγκρασιακή έχοντας σαν δεδομένο ότι τα νεώτερα αυτά φάρμακα δεν θα βλάψουν την νεφρική λειτουργία.

### Μηχανισμός Δράσης

Το 1971 ο Vane και οι συνεργάτες του ανακοίνωσε τον μηχανισμό δράσης των ΜΣΑΦ (9,10,11). Το φλεγμονώδες ερέθισμα ενεργοποιεί ένα ένζυμο, την **φωσφολιπάση** η οποία δρα πάνω στα φωσφολιπίδια της κυτταρικής μεμβράνης και από εκεί αρχίζει ο καταρράκτης του αραχιδονικού οξέος το οποίο με την ενεργοποίηση ενός άλλου σημαντικού ένζυμου της **κυκλοξυγενάσης** που δίδει στη συνέχεια την παραγωγή των προσταγλανδινών που έχουν δράση και συμμετοχή στην φλεγμονή όπως και στην παραγωγή θρομβοξάνης και ελευθέρων ριζών οξυγόνου (πίνακες 1, 2, 3, 4). Στη δεκαετία του '90 ανακαλύφθηκε ότι η κυκλοξυγενάση έχει δυο ισοένζυμα συγκεκριμένα, το COX-1, που προάγει την παραγωγή των προστατευτικών προσταγλανδινών και το COX-2 ισοένζυμο που παράγεται από τους φλεγμαίνοντες ιστούς. Ορισμένες φαρμακευτικές ουσίες λοιπόν όπως η Ναμουμπετόνη, η Ετοντολάκη, η Μελοξικάμη, οι Κοξίμπες και άλλες που βρίσκονται σε πειραματικό στάδιο όπως η L-745337 και η SC-58125 δίδουν ενθαρρυντικά αποτελέσματα.

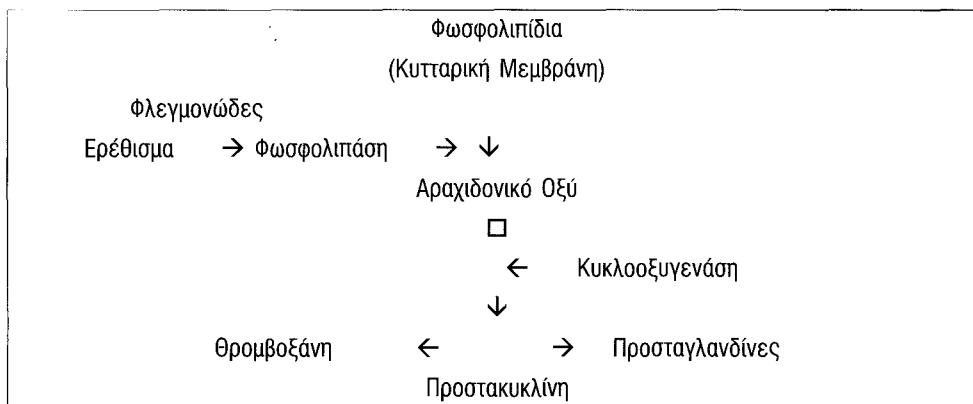
Η αντιπυρετική δράση των ΜΣΑΦ επιτυχείται μέσω της σύνθεσης των PGE2, ενώ η αναλγητική τους δράση είναι μέσω της ανασταλτικής δράσης που έχουν πάνω στους υποδοχείς του πόνου, μειώνοντας την ευαισθησία των υποδοχέων των περιφερικών νεύρων. Η αντιθρομβωτική τους δράση επιτυγχάνεται μέσω της μείωσης της σύνθεσης των θρομβοξανών και επομένως μέσω της μείωσης της ικανότητας συσσώρευσης των αιμοπεταλίων (9,10,11,12,13,14,15).

### Πίνακας 1

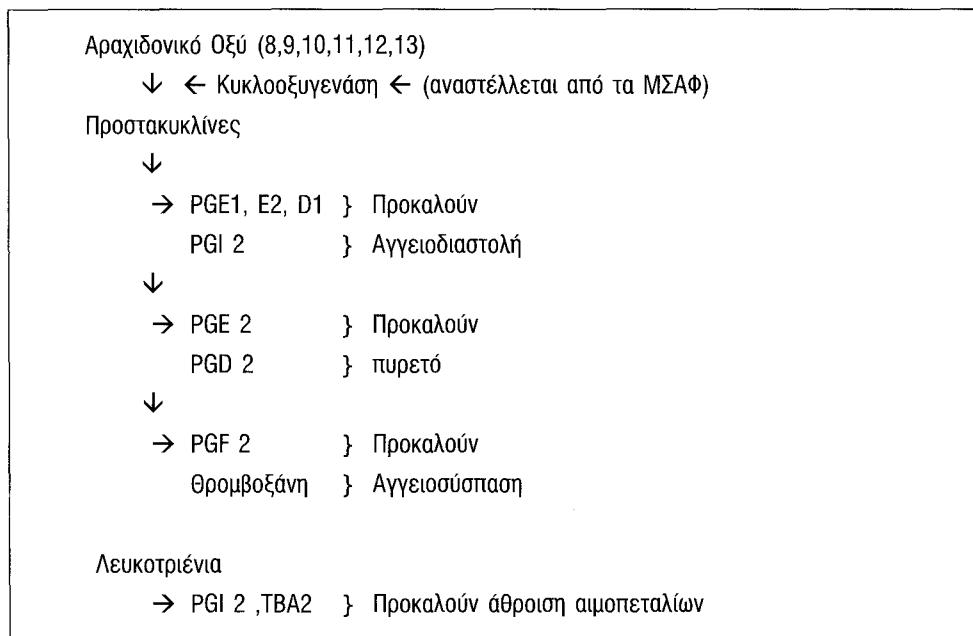
#### ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΔΡΑΣΗΣ ΤΩΝ ΜΣΑΦ (9,10)

1. Εμποδίζουν την σύνθεση των προσταγλανδινών.
2. Αντιαιμοπεταλική δράση.
3. Αποσυνδέουν την οξειδωτική φοσφωρυλώση και μειώνουν την σύνθεση ATP.
4. Έχουν αντιβραδυκινική δράση.
5. Εμποδίζουν την δράση της φωσφοδιεστεράσης με αύξηση ενδοκυτταρίου AMP-c.
6. Εμποδίζουν την απελευθέρωση λισσαζωμικών ενζύμων
7. Εμποδίζουν την δράση των ενζύμων κολλαγονάση και κατεψίνη.
8. Εμποδίζουν την λευκοκυτταρική μετανάστευση.
9. Εμποδίζουν την φαγοκυττάρωση
10. Εμποδίζουν την σύνθεση των βλεννοπολυσακχαριτών

**Πίνακας 2. (9,10,11)**



**Πίνακας 3**



**Πίνακας 4**

Νεώτερη θεωρία για τον τρόπο δράσης των ΜΣΑΦ (14,15,16)

Φλεγμονώδες ερέθισμα → Απελευθέρωση κυτοκινών → Μακροφάγα → Σύνθεση COX 2 → Αραχιδονικό Οξύ → Προσταγλανδίνες → Πόνος, Φλεγμονή, άνοδος της θερμοκρασίας, Οίδημα.  
Αναστολή COX 2 από ΜΣΑΦ → Αντιφλεγμονώδης δράση ΜΣΑΦ.  
Ενεργοποίηση της COX 1 (Δομικό ένζυμο) α) Δράση σε αιμοπετάλια → Θρομβοξάνη TXA 2  
→ Συσσώρευση αιμοπεταλίων  
→ β) Δράση σε Ενδοθήλιο, στομαχικό βλεννογόνο →  
→ Προστακυκλίνη PGI 2 → Γαστρόπροστασία  
γ) Δράση στους νεφρούς → Προσταγλανδίνη E2 → Αγγειοδιαστολή  
ΑΝΑΣΤΟΛΗ COX 1 από ΜΣΑΦ → ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ ΜΣΑΦ

**Πίνακας 5**  
**Ταξινόμηση των ΜΣΑΦ**

<b>1) Σαλικουλικά</b> Ακετυλοσαλικό οξύ (ασπιρίνη) Διφλουνιζάλη	<b>5) Παράγωγα φαινυλοξεικού οξέος</b> Δικλοφενάκη Δικλοφενάκη
<b>2) Παράγωγα πυροζολόνης</b> Φαινυλβονταζόνη Αζαπροπαζόνη	<b>6) Παράγωγα ινδολίου</b> Ινδομεθακίνη Ασεμετασίνη Σουλινδάκη τολμετίνη
<b>3) Οξικάμες</b> Πιροξικάμη Τενοξικάμη Ισοξικάμη Μελοξικάμη	<b>7) Παράγωγα προπιονικού οξέος</b> Θειαπροφενικό οξύ Ιβουπροφένη Κετοπροφένη Φαινβουφένη Φλουρβιτροφένη Πιρπροφένη Ναπροξένη
<b>4) Παράγωγα ανθρανιλικού οξέος</b> Μεφαιναμικό οξύ Νιφλουμικό οξύ Μεκλοφαιναμικό νάτριο Φλουφαιναμικό οξύ	<b>8) Κοξίμπες</b>

**Πίνακας 6**  
**ΜΣΑΦ με μικρό χρόνο ημίσειας ζωής < 10ώρες**

Ινδομεθακίνη	2 - 4	ώρες
Ιβουπροφένη	2 - 3	ώρες
Φαινοπροφένη	2,7	ώρες
Τολμετίνη	2	ώρες
Μεκλοφαιναμικό νάτριο	3	ώρες
Δικλοφενάκη	2 - 3	ώρες
Φλουρβιτροφένη	5	ώρες

**Ανεπιθύμητες ενέργειες των ΜΣΑΦ (18,19,20)**

Εκτός από αντιδράσεις δυσανεξίας οι περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες οφείλονται στον ίδιο τον μηχανισμό δράσης τους και μάλιστα στην αντιπροσταγλανδινική τους δράση εκτός από τα νεώτερα φάρμακα που θεωρητικά τουλάχιστον έχουν εκλεκτική δράση (COX2 αναστολείς)

**1) Γαστρεντερικό Σύστημα**

**α) Ανώτερο πεπτικό:** Δυσπεψία, επιγαστρικό άλγος, ναυτία, εμετός οπισθοστερνικό καύσος ή καυσαλγία, διαβρωτική γαστρίτιδα, μικροαιμορραγίες, μαζική αιμορραγία, διάτρηση και άλλα. Αυτά όπως έχει αποδειχθεί οφείλονται σε :a) αναστολή της κυκλο-οξυγενάσης και επομένως αναστολή της σύνθεσης των προστατευτικών (PG1) γα-

στρικών προσταγλανδινών (οι οποίες φυσιολογικά αυξάνουν την αιματική ροή στην περιοχή, ισχυροποιούν τον βλεννογονικό φραγμό, αυξάνουν την παραγωγή βλέννης, μειώνουν την έκκριση γαστρικού οξέος και διατηρούν φυσιολογική την συγκόλληση των αιμοπεταλίων) επίσης β) λόγω αναστολής της σύνθεσης των θρομφοξανών, η οποία είναι διαρκής και μόνιμη, από την ασπιρίνη ενώ είναι παροδική από τα άλλα ΜΣΑΦ, γι' αυτό η αιμορραγία από την ασπιρίνη είναι βαρύτερη σε σχέση με την αιμορραγία που προκαλείται από τα υπόλοιπα. Οι παρενέργειες αυτές είναι δοσοεξαρτώμενες και αυξάνουν με υψηλές δόσεις, με την μεγάλη διάρκεια θεραπείας και σε ασθενείς με ιστορικό πεπτικού έλκους. Συνιστώνται δε να λαμβάνονται μετά τη λήψη τροφής, η με την σύγχρονη χορήγηση αντιόξεινων, αναστολέων των H2 υποδοχέων, ή αναστολέων διαύλων πρωτονίων.

**β). Κατώτερο πεπτικό**

Φάρμακα με αυξημένο εντεροηπατικό κύκλο (Σουλινδάκη, μεφαιναμικό οξύ ινδομεθακίνη, κ.λ π) παρουσιάζουν συχνά συμπτώματα από το κατώτερο πεπτικό, όπως: διάρροια κωλικοειδή κοιλιακά άλγη, δυσκοιλιότητα, αιμορραγία εκκολπωματίδα ή ακόμη και διάτρηση εκκολπωμάτων (ανεπιθύμητες ενέργειες που δικαιολογούνται από την αναστολή των PG1 που προστατεύουν και το κατώτερο πεπτικό. Σπάνιες παρενέργειες, από το πεπτικό είναι:



σιελαδενίτιδα, στοματίτιδα, έλκη οισοφάγου, παγκρεατίτιδα. Ιδιαίτερη προσοχή στους ηλικιωμένους που στην πλειονότητα έχουν εκκολπώματα και κινδύνευσην από ενδεχόμενη διάτρηση εντέρου.

### γ). Ήπαρ

Το 5,4% των ασθενών με ρευματοειδή αρθρίτιδα που λαμβάνουν ασπιρίνη και 2,9% αυτών που λαμβάνουν άλλα ΜΣΑΦ παρουσιάζουν επίμονη αύξηση ενός η περισσοτέρων ηπατικών ενζύμων. Πρόκειται για αναστρέψιμη ηπατοκυτταρική βλάβη. Οι ασθενείς είναι συνήθως ασυμπτωματικοί και η διακοπή ή και η μείωση της δόσης τους οδηγεί την επάνοδο των ηπατικών ενζύμων σε φυσιολογικά επίπεδα. Σπάνια έχουμε σοβαρή ηπατοτοξικότητα και δυσλειτουργία με αύξηση της χολερυθρίνης και παράταση του χρόνου προθρομβίνης οπό-τε η διακοπή τους καθίσταται υποχρεωτική. Ηπατοτοξικά φάρμακα θεωρούνται η Φαινυλβουταζόνη (που προκαλεί χολόσταση και κοκκιωματώδη ηπατίτιδα), η Βενοξαπροφαίνη που και αυτή αποσύρθηκε λόγω θανατηφόρων παρενεργειών ιδιαίτερα σε ηλικιωμένους.

### 2) Νεφροί

Τα ΜΣΑΦ προκαλούν τρεις τύπους ανεπιθύμητων ενεργειών στους νεφρούς.

α) Λόγω αναστολής της σύνθεσης των νεφρικών προστατευτικών προσταγλανδινών προκαλούν μείωση της νεφρικής αιματικής ροής και της σπειραματικής δίκηθησης σε συνδυασμό με κατακράτηση ύδατος με συνέπεια οιδημα και αύξηση της κρεατι-νίνης ορού (ισχαιμικός τύπος νεφρικής ανεπάρκειας). Ασθενείς με συμφορητική καρδιοπάθεια ή ασθενείς με συστηματικό ερυθηματώδη λύκο, ηπατική βλάβη, ηλικιω-μένα άτομα, με προϋπάρχουσα νεφρική νόσο, είναι άτομα υψηλού κινδύνου για την εμφάνιση αυτής της παρενέργειας. Η αναστολή της σύνθεσης των νεφρικών προστα-γλανδινών προκαλεί μείωση της έκκρισης της ρενίνης και αλδοστερόνης με αποτέλε-σμα υπερκαλι-αιμία ,πιο συχνά εμφανιζόμενη σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη, ήπια νεφρική ανεπάρκεια ή σε ασθενείς που λαμβάνουν β-blockers, MEA και καλιοσυνηρητικά διουρητικά.

β) Μπορούν να προκαλέσουν ακόμη μια ιδιοσυγκρασιακή αντίδραση με μαζική πρωτεινουρία και οξεία διάμεση νεφρίτιδα. Φαινόμενα υπερευαισθησίας όπως πυρετός, εξάνθημα και ηωσινοφλία είναι συχνά. Κυρίως ενοχοποιείται η φαινοπροφένη αλλά μπορούν να εμφανισθούν με όλα τα ΜΣΑΦ. Συνήθως οι ασθενείς επανέρχονται μετά

την διακοπή της χορήγησης του φαρμάκου (σπάνια απαιτείται αιμοκάθαρση η άλλες μείζονες φαρμακευτικές παρεμβάσεις).

γ) Μπορούν επίσης να προκαλέσουν ενδοσωληναριακή κατακρήμνιση κρυστάλλων ουρικού οξείος που εμφανίζεται με οξύ άλγος στις λαγόνιες χώρες άμφω, 2-3 ώρες μετά την πρώτη η δεύτερη λήψη του φαρμάκου, διαρκεί 2-3 μέρες και συνοδεύεται με αύξηση της κρεατινίνης, μικροσκοπική αιματουρία, πρωτεινουρία και πολυουρία. Γενικά θεωρείται πολύ σπάνιο να προκληθεί βαριά νεφρική ανεπάρκεια από χορήγηση των ΜΣΑΦ. Πρέπει να ενυδάτωνται καλά η υψηλού κινδύνου, να λαμβάνουν μικρότερη θεραπευτική δόση ενός ή πιο αναστολέα της κυκλο-ξυγενάσης και να βρίσκονται υπό παρα-κολούθηση. Επίσης καλό θα είναι να γίνεται έλεγχος νεφρικής λειτουργίας (ουρία, κρεατινίνη, ηλεκτρολύτες, γενική ούρων) πριν από την έναρξη της θεραπείας αλλά κατά την διάρκεια αυτής.

### 3) Αντιπηκτική και Αντιθρομβωτική δράση

Τα ΜΣΑΦ προκαλούν μείωση της συγκόλλησης των αιμοπεταλίων. Η αναστολή της κυκλο-οξυγενάσης από την ασπιρίνη είναι μη αναστρέψιμη. Έτσι για να αποφευχθεί αιμορραγία σε χειρουργημένους αρρώστους υπό θεραπεία με ασπιρίνη η με άλλα ΜΣΑΦ αλλά και για να έχει καλή μετεγχειρητική πορεία (επούλωση) η χορήγηση τους πρέπει να διακόπτεται πολύ πριν από την εγχείρηση (χρειάζονται 10-12 μέρες περίπου για την αντικατάσταση των ακετυλιωμένων αιμοπεταλίων από νεοπαραχθέντα τα οποία δεν έχουν εκτεθεί στην ασπιρίνη, ενώ για τα άλλα ΜΣΑΦ χρειάζεται η διακοπή τους να γίνει τόσο χρόνο πριν όσος είναι ο χρόνος που απαιτείται για την απέκκρισή τους. Τα ΜΣΑΦ επίσης αυξάνουν την δράση των αντιπηκτικών φαρμάκων (Βαρφαρίνη) διότι συνδέονται με τα λευκώματα του πλάσματος αφήνοντας ελεύθερα τα αντιπηκτικά να δράσουν, με αποτέλεσμα να αυξηθεί έτσι η αντιπηκτική τους δράση.

### 4) Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες

α) Τα ΜΣΑΦ προκαλούν αρκετά συχνά δερματικές αντιδράσεις και εξανθήματα που ποικίλουν από απλά κνιδωτικά εξανθήματα και πολύμορφο ερύθημα μέχρι αποφωλιδωτική ερυθροδερμία, σύνδρομο Stevens Johnsons και τοξική επιδερμόλυση (ή επιδερμική νεκρόλυση).

β) Απλαστική αναιμία και ακοκκιοκυτταραιμία ιδιαίτερα μετά από χορήγηση φαινυλβου-ταζόνης κυρίως σε γυναίκες άνω των 60 ετών.

γ) Κεντρικό Νευρικό Σύστημα με κεφαλαλγίες, σύγχυση, ζάλη, ιλίγγους, κατάθλιψη, ψευδαισθήσεις, σπασμούς συχνότερα μετά από χορήγηση Ινδομεθακίνης αλλά και σε ηλικιωμένους ασθενείς που λαμβάνουν Ναπροξένη ή Ιβουπροφαίνη. Σε ασθενείς με Συστηματικό Ερυθματώδη Λύκο η Μεικτή Νόσο του Συνδετικού Ιστού που λαμβάνουν ιβουπροφαίνη, σουλινδάκη η τολμετίνη έχουν αναφερθεί περιπτώσεις οξείας άσηπτης μηνιγγίτιδας.

δ) Αντιδράσεις υπερευαισθησίας (εμφανίζονται μετά από χορήγηση ασπιρίνης η άλλων ΜΣΑΦ σε ασθενείς με ρινίτιδα, ρινικούς πολύποδες και βρογχικό άσθμα, μπορεί να προκληθεί κρίση, γι' αυτό πρέπει να αποφεύγεται η χορήγηση τους σε ασθενείς με τέτοιο ιστορικό.

- ε) Σπανιότερες ανεπιθύμητες ενέργειες:
- Πνευμονικό οιδήμα (Φαινυλβουταζόνη)
- Πνευμονικές διηθήσεις (Ναπροξένη)
- Γυναικομαστία (Σουλινδάκη)
- Αλωπεκία (Ιβουπροφαίνη)
- Βρογχοκήλη (Οξυφαινυλβουταζόνη)

Σε ασθενείς που παρουσιάζουν αντίδραση υπερευαισθησίας σε ένα από τα ΜΣΑΦ πρέπει να αποφεύγονται φάρμακα της ίδιας χημικής ομάδας, καθώς επίσης σε ασθενείς που υπάρχει έλλειψη του ενζύμου G6PD δεν πρέπει να δίδεται φάρμακο της οικογένειας της ασπιρίνης.

#### **Αλληλοεπιδράσεις ΜΣΑΦ με άλλα φάρμακα**

Επειδή τα ΜΣΑΦ συνδέονται σταθερά με τις πρωτεΐνες του πλάσματος μπορεί να εκτοπίσουν άλλα φάρμακα από τη θέση σύνδεσής τους στις πρωτεΐνες του πλάσματος ή να εκτοπισθούν αυτά από άλλα φάρμακα. Έτσι μπορεί να αυξήσουν την δράση και την τοξικότητα των αντιδιαβητικών φαρμάκων, των αντιπηκτικών από του στόματος, της φαινυντοίνης, των σουλφοναμιδών και της μεθοτρεξάτης, αυξάνοντας το ελεύθερο κλάσμα των φαρμάκων αυτών στο πλάσμα. Άλληλοεπιδράσεις των μη στεροειδών φαρμάκων με άλλα φάρμακα μπορεί να συμβούν επίσης μέσω παρέμβασης στον μεταβολισμό η την απέκρισή τους π.χ. η προβενεσίδη μειώνει την απέκριση των ΜΣΑΦ ενώ τα επίπεδα του λιθίου στο πλάσμα αυξάνουν όταν χορηγούνται συγχρόνως ΜΣΑΦ, η φαινυλβουταζόνη μπορεί να αναστείλει τον μεταβολισμό της φαινοβαρβιτάλης, της φαινυλβουταζόνης και της γουαρφαρίνης.

Για άγνωστους λόγους τα ΜΣΑΦ μπορεί να ελαπτώσουν το αντιυπερτασικό αποτέλεσμα των β-αναστολέων, της καπτοπιρίλης και των θειαζινών. Η αιθανόλη αυξάνει την τοξικότητα των ΜΣΑΦ στον γαστρεντερικό σωλήνα.

#### **Θεραπεία με ΜΣΑΦ**

Είναι απάραιτη να εξατομικεύεται η θεραπεία με ΜΣΑΦ. Υπάρχουν σημαντικές διαφορές από άτομο σε άτομο σε ότι αφορά την φαρμακοκινητική και την βιοδιαθεσιμότητα αυτών των φαρμάκων και η αποτελεσματικότητά τους διαφέρει από άτομο σε άτομο, γι' αυτό πρέπει να σκέφτεται κανείς αλλαγή στο ΜΣΑΦ όταν αυτό δεν αποδώσει τα αναμενόμενα μέσα σε 10-15 μέρες από την έναρξη της θεραπείας. Δεν υπάρχουν ενδείξεις ότι ο συνδυασμός δύο ή περισσότερων ΜΣΑΦ αποδίδει περισσότερο, αντίθετα αυξάνεται ο κίνδυνος παρενεργειών από τον όποιο συνδυασμό. Ιδιαίτερη προσοχή στους ηλικιωμένους, στους ασθενείς με γάστροδωδεκαδακτυλικό έλκος, νεφρική η ηπατική ανεπάρκεια, υπέρταση στους ασθενείς που λαμβάνουν αντιπηκτικά, αντιδιαβητικά ή άλλα φάρμακα που μπορούν να αλληλεπιδράσουν με τα ΜΣΑΦ.

Οι ενδείξεις στην χρήση των ΜΣΑΦ όλο και περισσότερο αυξάνουν. Οι πόνοι του μυοσκε-λετικού, οδονταλγίες και φλεγμονώδεις παθήσεις της στοματικής κοιλότητας, φλεγμονές του ανώτερου αναπνευστικού και των ώτων, παθήσεις του ουροποιητικού, γυναικολογικές φλεγμονές, επικουρική θεραπεία των αλγών που οφείλονται σε νεοπλάσματα αλλά και στην πρόληψη ορισμένων νεοπλάσματων(5,6), σε νευραλγίες αλλά και στην πρόληψη της νόσου Alzheimier(7) κλπ. Η επιλογή του ΜΣΑΦ πρέπει να εξατομικεύεται, να δίδεται σε κανονική δόση, ανάλογα με την ηλικία, το σωματικό βάρος και ανάλογα την ημίσεια ζωής του να δίδεται ανά οκτάρω, ανά δωδεκάρω ή ανά εικοσιτετράρω. Σε περίπτωση που δενανταποκρίνεται ικανοποιητικά πρέπει να δοθεί για επαρκές χρονικό διάστημα δέκα ημερών τουλάχιστον, και μετά αφού διακοπεί δύο με τρεις ημέρες να δοθεί κάποιο άλλο της αυτής ή άλλης κατηγορίας.

Σε περίπτωση αλλεργικής αντίδρασης σε ένα από αυτά πρέπει να διακό-ψημε αμέσως και να μην επαναχορηγήσουμε φάρμακο της ίδιας οικογένειας. Η εμφάνιση ανεπιθύμητων ενέργειών από το πεπτικό αλλά και μόνο το ιστορικό υπαρξης προβλήματος από αυτό πρέπει να δώσουμε γαστροπροστασία ,αν και με τα νεώτερα είναι αρκετή η χορήγησή τους μετά το φαγητό. Ο τρόπος χορήγησή τους (ενέσιμη μορφή ή σε δισκία, σε σιρόπι ή σε υπόθετα) δεν αλλάζει ούτε την δραστικότητά ούτε την αποτελεσματικότητά τους αλλά και την εμφάνιση ανεπιθύμητων ενέργειών. Με οποιοδήποτε τρόπο χορήγησης το αποτέλεσμα είναι το ίδιο. Ορισμένα από αυτά κυκλοφορούν με την μορφή γέλης ή ακόμη και με την μορφή αυτοκόλλητων για τοπική χρήση.

**ABSTRACTS****Non steroidal Antiinflammatory Drugs****J. Myriokefalitakis****Department of rheumatology, General Hospital of Asclipeion Voula Athens, Greece**

The non steroid antinflammatory drugs (NSAIDs) are a great family to the drugs, of a different chemistry groups, however with similiary actions antiinflammatory, antipyretic, and analgesic. The discovery of the mechanism of their actions gave the oportunity for the understanding of their aduers effects and helped the production of new drugs. These new drugs supresses the COX 2 prostaglandines. The use and the indica-tions of the NSAIDs are in common use for many illnesses and from many medical specialists. The contemporaneus descriptions more than one NSAID does'nt help the therapy but product more aduerses effects. KEY WORDS :Inflammatory,antiinflammatory, non steriodes, prostaglandines, COX2 inhibitory.

**ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ**

1. Baum C, Kennedy DL, Forbes MB. Utilization of non steroidal anti inflammatory drugs. *Arthritis Rheum.* 1985; 28: 686 – 692.
2. Delmas PD. A review of the current use of anti – inflammatories. In proc 7 th APLAR congress of Rheumatology. Tokyo 1992.
3. Brooks P. Use and benefits of nonsteroidal anti-inflamatory drugs. *Am. J. Med* 1998; 104 :9 S- 13 S.
4. Simon LS. the evolution of arthritis antiinflammatory care: where are we today? *J. Rheumatology* 1999; 26 Suppl 56: 11 – 17.
5. Jenkins CA, Bruera E. Non steroid anti – inflammatory drugs as adjuvant analgesics in cancer patients. *Palliat Med* 1999; 13:183 – 196.
6. Morgan G. Beneficial effects of NSAIDs in the gastrointestinal tract. *Eur. J. Gastroenterology Hepatol* 1999; 11: 393 – 400.
7. Nourhashemi F, Gillette-Guyonnet Sandrieu S et al. Alzheimer's disease : protective factors. *Am J Clin Nutr* 2000 Feb; 71 (2) : 646 S – 649 S
8. J.R.Vane and R.M. Botting. The history of anti-inflammatory drugs and their mechanism of action. The new Targets in inflammation. William Harvey Press 1996.
9. Φλεγμονή. Κ. Ζέρβας, I. Μυριοκεφαλιτάκης. Ελλ Ρευμ Οκτ.1996 : 7,4,274.
10. Vane JH, Willis AL. Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs. *Nature*.1971; 231:235-7.
11. Flower RJ. Vane JR. Inhibition of prostaglandin biosynthesis. *Biochem Pharmacol*. 1974; 23: 1439-50.
12. Jampel HD, Duff GW, Gershon RK, et al: Fever and immunoregulation. *J Exp Med* 1983, 157:1229.
13. Vane JR, Botting RM. The mode of action of anti-inflammmtory drugs. *Postgrad Med J*. 1990; 66 (suppl.4): S3-S17.
14. Whittle BJR, Higgs GA, Eakins KE, Vane JR. Selective inhibition of prostaglandin production in inflammatory exudates and gastric mucosa. *Nature*.1980;284:271-3.
15. Fu J-Y, Masterrer JL, Seibert K, Raz A, Needleman P. The induction and suppression of prostaglandin H2 syntetase (cyclooxygenase) in human monocytes. *J Biol Chem*.1990;265:16737-40.
16. Mitchel JA, Akarasereenont P, Thiemermann C, Vane JR. Selectivity of NSAD as Inhibitors of constitutive and inducible cyclooxygenase. *Proc.Nat.Acad.Sci USA*, 1993; 90:11693-7.
17. Vane JR, Bottinng RM. New insights into the mode of action of anti-inflammatory drugs. *Inflamm. Res*.1995; 44:1-10.
18. Samuelson B:Leucotrienes: Mediators of immediate Hypersenstvitiy reactionsand inflammation. *Science* 1983, 220:568.
19. K.Rainsford. Side-effects of anti-inflammatory drugs: renal, hepatic, and other systems. *Trends Pharm.Sci*. 1984 ; 5:156-159
20. M.J Dunn, M. Simonson, E.W. Davidson, L. A. Scharschmidt, K.R.Sedor. NSAID and renal function. *J. Clin. Pharm*.1988; 28: 524-529.