



dr hab. n. med. Jarosław
Woron, specjalista
farmakologii klinicznej

Zakład Farmakologii Klinicznej,
Katedra Farmakologii,
Wydział Lekarski, Uniwersytet
Jagielloński – Collegium
Medicum

Szpital Uniwersytecki
w Krakowie, Oddział Kliniczny
Anestezjologii i Intensywnej
Terapii

Miejsce naproksenu w farmakoterapii bólu i gorączki. Co wiemy w 2022 roku?

The place of naproxen in the pharmacotherapy of pain and fever. What do we know in 2022?

Dr hab. n. med. Jarosław Woron^{1,2}

¹ Zakład Farmakologii Klinicznej, Katedra Farmakologii, Wydział Lekarski, Uniwersytet Jagielloński – Collegium Medicum
Kierownik Zakładu: dr hab. n. med. Jarosław Woron

² Szpital Uniwersytecki w Krakowie, Oddział Kliniczny Anestezjologii i Intensywnej Terapii
Kierownik Oddziału: prof. dr hab. n. med. Jerzy Wordliczek

CZYM JEST GORĄCZKA I KIEDY NALEŻY ZACZAĆ JĄ ZWALCZAĆ?

Gorączka to zaburzenie termoregulacji objawiające się podwyższeniem temperatury ciała powyżej 38°C. Stanowi jedną z najczęstszych odpowiedzi organizmu na infekcje wirusowe, bakteryjne, grzybicze, a także na obecność alergenów i innych czynników gorączkotwórczych (pirogennych). W patogenezie gorączki uczestniczą tzw. pirogeny endogenne, które bezpośrednio wpływają na podwzgórze, przez co doprowadzają do produkcji neuromediatorów zapalenia oraz indukcji zmiany punktu nastawy na wyższy, to zaś skutkuje wzrostem temperatury ciała. Do najczęstszych pirogenów zewnętrznych należą toksyny bakterii Gram-ujemnych (lipopolisacharyd), natomiast najczęstszymi pirogenami wewnętrznymi są interleukiny 1 i 6 oraz czynnik martwicy nowotworów (TNF-α).

Stan podgorączkowy, umiarkowana i wysoka gorączka występują w bardzo wielu chorobach. Gorączka, choć jest naturalną reakcją obronną organizmu, może być groźna, szczególnie gdy jest bardzo wysoka, gdyż może powodować powikłania, w szczególności u pacjentów ze współistniejącymi czynnikami ryzyka. Mediatorzy zapalenia, zwłaszcza prostaglandyny, które podnoszą temperaturę i wywołują gorączkę, powodują również uczucie osłabienia i wywołują tzw. objawy grypopodobne. Przy wysokiej gorączce pojawiają się dreszcze, obfite pocenie się, a u dzieci poniżej 3. r.ż. nawet

STRESZCZENIE

Podwyższenie temperatury ciała 38°C należy traktować jak stan niepożądany i dążyć do jej obniżenia do bezpiecznego poziomu. Najczęściej stosowanymi w tym celu lekami są niesteroidowe leki przeciwzapalne, które hamują syntezę prostaglandyn pośredniczących w rozwoju stanu zapalnego. Ta grupa leków nie jest jednak jednolita pod względem efektu działania przeciwgorączkowego. Jedną z najczęściej stosowanych substancji z tej grupy jest naproksen, który wyróżnia się korzystną farmakokinetyką. Ulega on szybkiemu wchłanianiu z przewodu pokarmowego i ma obwodowy okres półtrwania 12–15 h, co gwarantuje stabilny efekt przeciwgorączkowy.

SŁOWA KLUCZOWE

ból, gorączka, naproksen, niesteroidowe leki przeciwzapalne, sól sodowa

drżawki z utratą przytomności. Gdy temperatura jest bardzo wysoka i znacznie przekracza 40°C, zagraża nieodwracalnymi zmianami i śmiercią. Dlatego trzeba ją racjonalnie obniżyć. W praktyce klinicznej szczególnie niebezpieczne są gwałtowne narastania i spadki gorączki. W czasie gwałtownego spadku chory silnie się poci, czuje się zmęczony i osłabiony. W tym stanie największe zagrożenie występuje ze strony układu krążenia, może bowiem dojść do jego ostrej niewydolności krążenia. Pierwszymi objawami są: bladość, intensywne pocenie, zaostrenie rysów twarzy, spadek ciśnienia krwi [1].

Natomiast umiarkowana gorączka, szczególnie w chorobach wirusowych, może pobudzać komórki odpornościowe do niszczenia zarazków. W reakcji na pirogeny dochodzi do aktywizacji komórek fagocytujących, leukocytów i monocytów. Istnieją dowody, że lekko podwyższona temperatura pobudza do większej aktywności mechanizmy odpornościowe. Gorączka zwiększa także ukrwienie tkanek, dzięki czemu umożliwia szybsze przedostanie się komórek obronnych i leków do miejsca infekcji.

JAKIE MECHANIZMY DZIAŁANIA NLPZ WYKORZYSTUJE SIĘ W ZWALCZANIU GORĄCZKI?

W zwalczaniu gorączki najczęściej stosowaną grupą leków są niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ, *non-steroidal anti-inflammatory drugs*). Wykorzystuje się tu możliwość hamowania przez tę grupę syntezy prostaglandyn pośredniczących w rozwoju odczynu zapalnego, m.in. prostaglandyny E₂ (PGE₂), która indukuje ból i obrzęk, oraz cyklooksigenazy. Obecnie również podkreśla się znaczenie prostaglandyn, uwalnianych poprzez działanie stymulacji bólowej na poziomie rdzenia kręgowego, w rozwoju ośrodkowej sensytyzacji [2, 3]. Nie wolno zapominać, że NLPZ oprócz hamowania aktywności cyklooksigenazy charakteryzują się dodatkowymi efektami przeciwzapalnymi, które wprost przekładają się na skuteczność przeciwbólową i przeciwzapalną poszczególnych leków. W grupie NLPZ nie występuje efekt klasy, co w praktyce oznacza, że poszczególne NLPZ nie są w pełni zamienne.

KTÓRE LEKI Z GRUPY NLPZ MOŻNA STOSOWAĆ W ZWALCZANIU GORĄCZKI?

Jednym z leków, które mogą być stosowane w zwalczaniu gorączki, jest naproksen. Ma on działanie przeciwzapalne, przeciwbólowe i przeciwgorączkowe. Należy do pochodnych kwasu propionowego hamujących syntezę prostaglandyn przez nie-selektywny wpływ na obydwie formy cyklooksigenazy, czyli COX-1 i COX-2. Po jednorazowym podaniu leku zahamowanie COX-1 wynosi 94%, a COX-2 – 79%. W postaci doustnej lek jest dostępny jako sól sodowa lub jako wolny kwas. Sól sodowa naproksenu działa szybciej i dlatego ta postać leku jest rekomendowana u chorych, u których chcemy uzyskać szybkie działanie leku. Zaletą naproksenu w przypadku przewlekłego bólu zapalnego jest jego długi efekt analgetyczny, który jest wprost skorelowany z długim czasem biologicznego półtrwania (ok. 13 h) i silnego wiązania z białkami osocza (ponad 99%). Z praktycznego punktu widzenia warto pamiętać, że stężenie naproksenu we krwi wzrasta proporcjonalnie do dawki do 500 mg. Po przekroczeniu tej dawki farmakokinetyka leku staje się nieliniowa, co wynika z wysycenia połączeń z białkami i zwiększenia stężenia wolnego leku we krwi [2–5].

DLACZEGO NAPROKSEN JEST SKUTECZNY W ZWALCZANIU GORĄCZKI?

Przeciwgorączkowy mechanizm działania naproksenu jest związany przede wszystkim z zahamowaniem syntezy prostaglandyn, które uczestniczą w rozwoju odczynu zapalnego, m.in. prostaglandyny E₂, która poprzez wpływ na podwzgórze powoduje zmianę punktu nastawy ośrodka termoregulacji. Dodatkowo indukcja iNOS w makrofagach pod wpływem działania interleukiny-1 i TNF-α nasila produkcję tlenku azotu, który działa prozapalnie, z jednej strony wywołując wazodylatację, z drugiej indukując syntezę prostaglandyn, które wywołują gorączkę. Wszystkie opisane efekty ulegają skutecznemu zahamowaniu pod wpływem zastosowanego naproksenu. NLPZ, hamując zarówno ośrodkową, jak i obwodową syntezę prostanoidów, obniżają gorączkę oraz zmniejszają nasilenie objawów towarzyszących infekcji, np. bólu mięśni. Udowodniono, że naproksen wykazuje efekt hamowania

ABSTRACT

An increase body temperature above 38°C should be treated as an undesirable condition and efforts should be made to lower it to a safe level. The most commonly used drugs for this purpose are non-steroidal anti-inflammatory drugs which inhibit the synthesis of prostaglandins mediating the development of inflammation. However, this group of drugs is not uniform in terms of antipyretic effect. One of the most commonly used substances from this group is naproxen, which is distinguished by favourable pharmacokinetics. It is rapidly absorbed from the gastrointestinal tract and has a peripheral half-life of 12–15 hours, which guarantees a stable antipyretic effect.

KEY WORDS

pain, fever, naproxen, non-steroidal anti-inflammatory drugs, sodium salt

czynnika jądrowego NF- κ B, który reguluje proces transkrypcji genowej prozapalnych cytokin, działając przeciwzapalnie i dodatkowo wykazując działanie przeciwgorączkowe. Zaletą naproksenu w terapii jest farmakokinetyka. Lek, szczególnie w postaci soli sodowej, ulega szybkiemu wchłanianiu z przewodu pokarmowego, a długi obwodowy okres półtrwania (12–15 h) gwarantuje stabilny poziom leku, co przekłada się na stabilny efekt przeciwgorączkowy. Naproksen ma też zdolność kumulacji w miejscu zapalenia. NLPZ o krótkim okresie półtrwania z uwagi na brak stabilnego działania przeciwgorączkowego w praktyce może prowadzić do stosowania wyższych dawek leków, co zmniejsza bezpieczeństwo terapii [1].

JAKIE ZASTOSOWANIE W CODZIENNEJ PRAKTYCE MA SÓL SODOWA NAPROKSENU?

W praktyce klinicznej naproksen stosowany jest w leczeniu objawowym schorzeń układu kostno-szkieletowego i mięśniowego, w chorobie zwyrodnieniowej stawów, zapaleniach kości i stawów, reumatoidalnym zapaleniu stawów oraz zeszywniającym zapaleniu stawów kręgosłupa. Ponadto może być podawany jako lek przeciwbólowy w bólach o niewielkim lub umiarkowanym nasileniu, np. w łagodzeniu ostrych zaburzeń mięśniowo-szkieletowych, bolesnym miesiączkowaniu, ostrych napadach dny moczanowej, bólach głowy, w tym w migrenie, bólach pooperacyjnych, bólach tkanek miękkich oraz w celu obniżenia gorączki. Lek może być stosowany krótkotrwale w leczeniu zaostrzeń objawów, jak również w terapii przewlekłej. Oprócz hamowania aktywności cyklooksygenazy naproksen wykazuje także działania pozacyklooksygenazowe, istotne w profilu działania tego leku hamowanie uwalniania cytokin prozapalnych TNF- α i IL-6 z uszkodzonych komórek; chondroprotekcję – zmniejszenie aktywności metaloproteinaz i katabolizmu chrząstki; zahamowanie degradacji chrząstki w modelu septycznego zapalenia stawu; zmniejszenie aktywności enzymów proteolitycznych – elastazy i mieloperoksydazy – w miejscu zapalenia; zmniejszenie stężenia substancji

o działaniu probólowym i nasilającym zapalenie substancji P i IL-6 w płynie maziowym u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów; zmniejszenie aktywacji i proliferacji limfocytów T jako wtórnej odpowiedzi immunologicznej; zahamowanie aktywności kaspaz – enzymów biorących udział w propagacji zapalenia i apoptozie. W badaniach eksperymentalnych u zwierząt wykazano, że niektóre NLPZ mają działanie przeciwwirusowe. Jest to efekt bezpośredni i wielokierunkowy, niezależny od hamowania COX. Takie działanie wykazuje także naproksen. Udowodniono, że naproksen wiąże nukleoproteinę NP wirusa grypy A i B, powodując oddziaływania elektrostatyczne i hydrofobowe z RNA, co znacząco utrudnia replikację wirusa i eksport na zewnątrz z zainfekowanej komórki. Zaletą naproksenu w infekcji wirusowej o ciężkim przebiegu może być także jego działanie antycytokinowe.

JAK BEZPIECZNIE STOSOWAĆ NAPROKSEN?

Terapia lekiem może trwać kilka miesięcy, aczkolwiek należy zaznaczyć, że wskazań do przewlekłego stosowania NLPZ jest niewiele i zawsze powinny być indywidualizowane z uwagi na stosunek korzyści do ryzyka takiego postępowania [2, 3]. Oprócz hamowania aktywności cyklooksygenazy naproksen wykazuje także działania pozacyklooksygenazowe istotne w profilu działania tego leku. Naproksen podawany w terapii krótkotrwałej charakteryzuje się optymalnym profilem bezpieczeństwa w zakresie przewodu pokarmowego i nerek, w razie konieczności może również być stosowany u pacjentów ze stabilnym przebiegiem chorób układu sercowo-naczyniowego.

Adres do korespondencji

dr hab. n. med. Jarosław Woron
Zakład Farmakologii Klinicznej, Katedra Farmakologii,
Wydział Lekarski, Uniwersytet Jagielloński – Collegium Medicum
31-531 Kraków, ul. Grzegorzewska 16

Piśmiennictwo

1. Bello AE, Holt JR. Cardiovascular Risk with NSAIDs: Clinical Implications. *Drug Safety*. 2014; 37: 897-902.
2. Dobrogowski J, Wordliczek J, Woron J (ed). *Farmakoterapia bólu*. Termedia, Poznań 2014.
3. Malec-Milewska M, Woron J (ed). *Kompendium leczenia bólu*. Medical Education, Warszawa 2017.
4. Hinz B, Cheremina O, Besz D et al. Impact of naproxen sodium at over-the-counter doses on cyclooxygenase isoforms in human volunteers. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2008; 4(4): 180-6.
5. Gschwend MH, Erenmemişoğlu A, Martin W et al. Pharmacokinetic and bioequivalence study of meloxicam tablets in healthy male subjects. *Arzneimittelforschung*. 2007; 57(5): 264-8.