

Czy można poprawić klasyczne niesteroidowe leki przeciwzapalne?

Can non-steroidal anti-inflammatory drugs be improved?

Jerzy Świerkot

Zakład Reumatologii Akademii Medycznej we Wrocławiu, kierownik Zakładu prof. dr hab. med. Jacek Szechiński

Słowa kluczowe: β -cyklodekstryno-piroksykam, niesteroidowe leki przeciwzapalne.

Key words: piroxicam β -cyklodekstrin, non-steroidal anti-inflammatory drugs.

Streszczenie

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) pozostają głównymi lekami stosowanymi w leczeniu objawowym u pacjentów z chorobami reumatycznymi.

Technika *host-guest chemistry* – cząsteczka gość-gospodarz, będąca podstawą β -cyklodekstryno-piroksykamu (PBC), budzi szerokie zainteresowanie od czasu przyznania Cramowi, Pedersenowi i Lehnowi nagrody Nobla w 1987 roku β -cyklodekstryna jest rozpuszczalnym cyklicznym oligosacharydem, który może modyfikować farmakokinetykę różnych substancji. Włączenie piroksykamu do β -cyklodekstryny zwiększa jego rozpuszczalność w wodzie i szybkość absorpcji bez wpływu na jego skuteczność kliniczną.

Wyniki badań klinicznych wykazują, że PBC jest skutecznym i stosunkowo dobrze tolerowanym lekiem u chorych z ostrym i przewlekłym bólem. Jednak przy stosowaniu każdego NLPZ należy rozważyć korzyści terapii i potencjalne działania niepożądane.

Według Międzynarodowego Towarzystwa Badania Bólu *ból jest to nieprzyjemne, zmysłowe i emocjonalne odczucie towarzyszące istniejącemu lub zagrażającemu uszkodzeniu tkanki*. Ból jest odczuwany, gdy dochodzi do podrażnienia swoistych receptorów bólowych (nocyptorów). Towarzyszy praktycznie wszystkim chorobom układu kostno-stawowego:

- metabolicznym (dna, inne krystaloartropatie, osteomalacja, osteoporoza),
- zapalnym (reumatoidalne zapalenie stawów, inne choroby tkanki łącznej, seronegatywne spondyloartropatie, infekcyjne zapalenie stawów),
- pourazowym,

Summary

Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) remain the principal pharmacological agents for symptom relief in patients with the rheumatic diseases.

Host-guest chemistry, the basis of piroxicam β -cyklodekstrin (PBC) began to receive widespread attention following the award of the 1987 Nobel chemistry prize to Cram, Pederson and Lehn.

β -cyklodekstrin is a soluble cyclic oligosaccharide that is able to modify the pharmacokinetics of various substances. The inclusion of piroxicam in β -cyklodekstrin increased the water solubility and rate of absorption of the drug without altering its clinical effects. Result of clinical trials shows that PBC is effective and well tolerated in the treatment of patients with acute and chronic pain. However when we use NSAIDs we should consider the clinical effects and potentially adverse events.

- zwyrodnieniowo-zniekształcającym (osteoartroza),
- psychosomatycznym (fibromialgia).

W reumatologii spotykamy się zarówno z bólem ostrym, jak i bólem przewlekłym – utrzymującym się przez ponad 6 mies. Decydując się na terapię przeciwbólową, należy pamiętać o kilku podstawowych pojęciach związanych z bólem.

Próg bólu – pierwsze odczucie bólu pojawiające się w następstwie zadziaływania bodźca:

- jest wartością stałą u danego osobnika,
- mierzy się siłą bodźca wywołującego ból.

Adres do korespondencji:

dr med. Jerzy Świerkot, Zakład Reumatologii Akademii Medycznej, ul. Wiśniowa 36, 53-137 Wrocław

Tolerancja bólu – zdolność wytrzymywania bólu do progu wytrzymałości na ból:

- jest to cecha indywidualna i bardzo zmienna, w przeciwieństwie do progu bólu,
- różne choroby somatyczne oraz nerwica mogą obniżyć tolerancję bólu.

Wrażliwość na ból – zdolność odczuwania bólu:

- może być prawidłowa, wzmożona, osłabiona lub zniesiona.

W terapii bólu kierujemy się trójstopniową drabiną analgetyczną:

I stopień – proste analgetyki – paracetamol, niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ),

II stopień – jeśli ból nie ustąpił lub się nasila; słabe opioidy (kodeina, tramadol) + proste analgetyki + leki adjuwantowe,

III stopień – jeśli ból nie ustąpił lub się nasila; silne opioidy (morfina, buprenorfina, fentanyl) + proste analgetyki + leki adjuwantowe.

Na wszystkich stopniach drabiny analgetycznej mogą znaleźć zastosowanie NLPZ. Już w starożytności leczono pacjentów roślinami zawierającymi salicylany. Gdy ponad 100 lat temu Feliks Hoffman po raz pierwszy zsyntetyzował kwas acetylosalicylowy, zapewne nie spodziewał się tak zawrotnej kariery tych leków. Obecnie szacuje się, że rocznie sprzedaje się 45 tys. ton kwasu acetylosalicylowego, a na NLPZ wydawane jest ok. 500 mln recept (ok. 25% wszystkich recept). NLPZ są najczęściej stosowaną grupą leków na świecie i dochody z ich sprzedaży sięgają ok. 14 bln dol. rocznie. W reumatologii są główną grupą leków stosowanych w leczeniu objawowym. Wynika to m.in. z coraz mniejszej tolerancji na ból i często zbyt pochopnego sięgania po leki przeciwbólowe. Są jednak sytuacje, gdy bólu nie można traktować jedynie jako sygnału ostrzegawczego dla organizmu, ale w celu zapewnienia prawidłowego jego funkcjonowania niezbędne jest stosowanie leków przeciwbólowych.

Reumatologia jest dziedziną, w której NLPZ są stosowane bardzo powszechnie, zarówno w leczeniu zapaleń stawów, choroby zwyrodnieniowej, jak i układowych chorób tkanki łącznej. 10–20% ludzi po 65. roku życia stosuje NLPZ (z tego 75% przewlekle). U pacjentów po 65. roku życia 57% stosuje je z powodu osteoartrozy, 20% z powodu bólów kręgosłupa o innej przyczynie, 6% w przebiegu reumatoidalnego zapalenia stawów, a 17% z powodu innych przyczyn.

Główny mechanizm działania NLPZ – hamowanie aktywności cyklooksygenazy kwasu arachidonowego – zastał odkryty przez Johna Vane'a w 1971 r. Gdy 20 lat później Simmonds odkrył dwie izoformy cyklooksyge-

nazy (COX-1, COX-2) wydawało się, że droga do odkrycia nowej, *lepszego aspiryny* jest otwarta. Początkowo uważano, że izoforma COX-1, konstytutywna, wpływa ochronnie na błonę śluzową przewodu pokarmowego, reguluje przepływ nerkowy, zapewnia produkcję tromboksanu A₂ w płytkach krwi i prostacyklin w komórkach śródbłonna naczyniowego – jest tylko zaangażowana w procesy homeostazy i jest produkowana w warunkach fizjologicznych. COX-2, indukowalna, uważana była początkowo za powstającą tylko w przebiegu procesów zapalnych. Bardzo logiczne wydawało się, że po zablokowaniu selektywnie COX-2 uzyska się dobre działanie przeciwzapalne i przeciwbólowe, a jednocześnie uniknie się działań niepożądanych. Późniejsze badania wykazały, że COX-2 jest obecna w warunkach fizjologicznych w nerkach, ośrodkowym układzie nerwowym i narządzie rodym oraz bierze udział w kontroli apoptozy. Po kilku latach badań okazało się, że obie izoformy współdziałają w procesach homeostazy i w procesach zapalnych.

W związku z odkryciem dwóch izoform cyklooksygenazy, oprócz podziału chemicznego, istnieje obecnie podział kliniczny NLPZ, w którym wyróżnia się:

- kwas acetylosalicylowy,
- klasyczne NLPZ (indometacyna, ibuprofen, ketoprofen, diklofenak, piroksydam, naproksen, acemetacyna i inne),
- preferencyjne – np. meloksydam, nimesulid, nabumeton,
- selektywne – np. celekoksyb (nie zarejestrowane w Polsce: valdekoksyb, etorikoksyb, lumiracoksyb),
- działające zarówno na cyklooksygenazę, jak i na lipooksygenazę – Licofelone (nie zarejestrowane w Polsce).

Wraz z wprowadzeniem do leczenia preferencyjnych, a następnie wybiórczych NLPZ w wielu badaniach udowodniono podczas ich stosowania zdecydowanie mniej działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego w porównaniu z klasycznymi NLPZ. Najważniejsze różnice pomiędzy klasycznymi a nowoczesnymi NLPZ to:

- zdecydowanie większe powinowactwo *nowoczesnych* NLPZ do COX-2 niż do COX-1,
- zmniejszony wpływ na funkcję płytek,
- zmniejszona częstość poważnych incydentów ze strony przewodu pokarmowego.

Niestety, w przypadku koksymbów także sprawdziła się maksyma, że *żaden lek nie jest tak dobry, jak się sądzi w dniu jego powstania*. Po opublikowaniu wyników badania APROVE 30 września 2004 r. rofekoksyb zastał wycofany z rynku. W badaniu tym oceniano możliwość zapobiegania nawrotom polipów jelita grubego u chorych z gruczolakami w wywiadzie. Było to 3-letnie badanie prowadzone u 2 600 chorych z zastosowaniem *placebo* i rofekoksymbu 25 mg. Wykazano w nim zwiększoną

częstość incydentów zatorowych (zawały serca, udary mózgowie) w grupie leczonej rofekoksybem – 45 rofekoksyb/25 placebo. Istotna statystycznie różnica została wykazana po 18 mies. terapii. W kwietniu br. wstrzymano także sprzedaż valdekoksybu w USA (lek ten nie był w Polsce zarejestrowany). Jedyny dostępny obecnie w Polsce selektywny NLPZ celekoksyb, zgodnie z zaleceniami producenta z lutego 2005 r., jest przeciwwskazany u pacjentów ze stabilną chorobą niedokrwienną serca, chorobą naczyń mózgowych, niewydolnością krążenia II–IV stopnia. Pacjenci z istotnymi czynnikami ryzyka chorób układu krążenia (nadciśnieniem tętniczym, hiperlipidemią, cukrzycą, palący papierosy), z miażdżycą zarostową tętnic obwodowych mogą być leczeni celekoksybem jedynie po dogłębnym rozważeniu celowości takiej terapii. Do czasu przeprowadzenia dalszych badań nad koksymbami ponownie zwrócono baczniejszą uwagę na terapię klasycznymi i preferencyjnymi NLPZ.

Chociaż przy przestrzeganiu podstawowych zasad stosowania NLPZ, poważne działania niepożądane są stosunkowo rzadkie, to ze względu na bardzo powszechne ich stosowanie bezwzględna liczba powikłań jest duża. Ponadto coraz powszechniejsza dostępność tych leków bez recepty potęguje te zagrożenia.

Główne objawy niepożądane po stosowaniu NLPZ dotyczą:

- przewodu pokarmowego,
- nerek,
- wątroby,
- płuc,
- powikłań hematologicznych.

Działania niepożądane po NLPZ zależą m.in. od:

- rodzaju preparatu,
- dawki,
- czasu stosowania leku,
- drogi podania.

Głównym działaniem niepożądanym podczas terapii NLPZ są powikłania ze strony przewodu pokarmowego. Owrzodzenia błony śluzowej przewodu pokarmowego występują u 12–30% chorych, nadżerki nawet u 70% przyjmujących niektóre NLPZ, a u 1 na 150 chorych występuje krwawiący wrzód.

Działanie uszkodzające śluzówkę przewodu pokarmowego wynika częściowo z działania miejscowo drażniącego. Próbuje się więc stosować leki w specjalnych otoczkach, uwalniające się w jelitach, proleki, leki podawane parenteralnie. Wszystkie te działania jedynie częściowo zmniejszają liczbę powikłań, gdyż przez blokowanie cyklooksygenazy 1 dochodzi do zmniejszenia stężenia prostaglandyny E_2 w błonie śluzowej przewodu pokarmowego, zmniejszenia wydzielania śluzu

i zmniejszenia przepływu krwi przez błonę śluzową. Ze względu na działania niepożądane ze strony przewodu pokarmowego klasyczne NLPZ powinny być stosowane z inhibitorami pompy protonowej, co wykazano w dużych próbach klinicznych (ASTRONAUT, OMNIUM).

Nerkowe objawy niepożądane wynikają z zaburzeń przepływu nerkowego spowodowanych zmianą proporcji prostaglandyn (blokada PGE_2 i PGI_2 – prostacykliny).

Zarówno inhibitory COX-1, jak i COX-2 mogą wpływać na wzrost ciśnienia tętniczego i zatrzymanie sodu. W wyniku stosowania NLPZ może dochodzić do:

- ujawnienia lub zaostrzenia niewydolności nerek,
- hiperkaliemii (szczególnie przy kojarzeniu z blokerami ACE, blokerami receptora angiotensyny),
- obrzęków obwodowych,
- zaostrzenia objawów niewydolności krążenia,
- wzrostu ciśnienia tętniczego,
- martwicy brodawek nerkowych.

Pod względem częstości wywoływania jatrogennej, ostrej niewydolności nerek NLPZ są na drugim miejscu po aminoglikozydach. Dlatego powinny być rozważnie stosowane u osób starszych, szczególnie ze stwierdzoną współistniejącą chorobą nerek, niewydolnością serca, hipowolemią lub chorobą wątroby.

Podwyższenie wartości enzymów wątrobowych jest zwykle niewielkie i rzadko zmusza do odstawienia leku. Zwiększone ryzyko toksyczności występuje u osób z uprzednio istniejącym uszkodzeniem wątroby.

Objawy niepożądane płucne wynikają z hamowania syntezy prostaglandyn i względnego podwyższenia poziomu leukotrienów. U wrażliwych pacjentów może to wywoływać skurcz oskrzeli i zaostrzenie objawów astmy oskrzelowej.

NLPZ poprzez zmniejszenie syntezy tromboksanu upośledzają agregację płytek. Ma to szczególne znaczenie u chorych ze skazami krwotocznymi i przyjmujących antykoagulanty. Efektu tego nie mają selektywne blokery COX-2 i tym tłumaczy się ich działanie prozakrzepowe.

Badania nad udoskonaleniem NLPZ są stale kontynuowane. Poszukuje się leku o silniejszym działaniu przeciwzapalnym i przeciwbólowym, a jednocześnie pozbawionego działań niepożądanych. Dobry NLPZ powinien być skuteczny, cechować się szybkim początkiem działania, być wygodny w dawkowaniu, mieć dobry profil bezpieczeństwa. Badania nad nowymi NLPZ prowadzone są wielokierunkowo:

- modyfikacja formy galenicznej klasycznych NLPZ,
- formy dojelitowe leków,
- proleki,
- preferencyjne i wybiórcze NLPZ,
- dołączanie nowych grup chemicznych do znanych leków przeciwzapalnych, np. grupy NO – tlenek azotu

zwiększa przepływ śluzówkowy, stymuluje syntezę śluzu, zmniejsza przyleganie leukocytów obojętnochnych do śródbłonna,

- stosowanie preparatów, które blokują zarówno cyklooksygenazę 1, 2, jak i lipooksygenazę (podkreśla się rolę leukotrienów w procesie zapalnym – Licofelone).

Jedną z metod służących do produkcji zmodyfikowanych klasycznych NLPZ jest technika opracowana przez Pedersena i Lehna, a następnie rozwinięta przez Crama, o nazwie *host-guest chemistry* – cząsteczka gość-gospodarz. Zauważono, że wiele cząsteczek występujących w naturze, jak np. hemoglobina, składa się z cyklicznego polimeru otaczającego mniejsze centrum, które jest skutecznie osłonięte od zewnętrznego środowiska. Gospodarz to substancja tworząca kompleks z cząsteczką gościa i ułatwiająca jego przechodzenie przez błony komórkowe. Dzięki niej można otrzymać leki o bezpostaciowej strukturze i dotychczas nieosiągalnym stopniu rozdrobnienia (pojedyncze molekuly), na dodatek rozpuszczalne w rozpuszczalnikach polarnych. Cząsteczką, która znakomicie nadaje się na *gospodarza* dla molekuly leku, jest β -cyklodekstryna – zhydrolizowana enzymatycznie skrobia. Tworzy ona struktury o kształcie krótkich, grubościennych cylindrów o wysokości 0,79 nm i może pomieścić w swoim wnętrzu np. cząsteczkę prostaglandyny, hormonu steroidowego, antybiotyku lub NLPZ. Wewnętrzne środowisko cyklodekstryny jest hydrofobowe i ma właściwy wymiar do *przechowania* cząsteczek NLPZ, w związku z tym łatwo tworzy kompleksy z tymi lipofilnymi lekami.

Jednym z leków wykorzystujących zjawisko *host-guest complex* jest β -cyklodekstryno-piroksydam (PBC) [1]. β -cyklodekstryna jest w tym kompleksie gospodarzem, a piroksydam gościem. Piroksydam jest znany od ponad 30 lat. Oprócz korzystnych działań przeciwzapalnych i przeciwbólowych, podobnie jak inne klasyczne NLPZ, w trakcie terapii może powodować działania niepożądane, głównie ze strony przewodu pokarmowego. Ich przyczyną są m.in. powolne wchłanianie leku i miejscowe działanie drażniące na śluzówkę. Piroksydam jest bowiem słabo rozpuszczalny w wodzie, ulega wolnej absorpcji i osiąga duże stężenia lokalnie w błonie śluzowej żołądka i jelit. β -cyklodekstryna jest cyklicznym oligosacharydem, który jest zdolny do modyfikowania farmakokinetyki różnych substancji. Włączenie piroksydamu do β -cyklodekstryny zwiększa rozpuszczalność w wodzie i absorpcję bez wpływu na efekt przeciwbólowy i przeciwzapalny.

Dzięki opłaszczeniu cząsteczki piroksydamu β -cyklodekstryną udało się otrzymać lek, który charakteryzuje się bardzo dobrą biodostępnością, 5-krotnie lepszą rozpuszczalnością i 5-krotnie szybszym wchłanianiem niż czysty piroksydam. Początek działania analgetycznego występuje już po 15 min od chwili przyjęcia ta-

bletki. Wykazano, że jest to czas porównywalny z początkiem działania diklofenaku 75 mg i ketoprofenu 100 mg podawanych domięśniowo. PBC działa najszybciej, gdy jest stosowany w formie proszku do sporządzenia roztworu doustnego [2]. Maksymalne stężenie w surowicy PBC osiąga po 30–60 min; jednocześnie ze względu na długi okres półtrwania możliwe jest stosowanie leku raz na dobę. W 2 godz. po podaniu doustnym obie formy piroksydamu osiągają podobne stężenia w surowicy. Szybszy efekt przeciwbólowy PBC utrzymuje się w trakcie długotrwałej kuracji, a także gdy jest stosowany po jedzeniu [2]. Zastosowanie formy PBC nie zmieniło innych parametrów farmakokinetyki: czasu półtrwania, objętości dystrybucji, nie zmniejszyło także siły działania przeciwbólowego [3, 4].

Skuteczność PBC była porównywana z różnymi NLPZ. W badaniu oceniającym PBC i diklofenak u 107 chorych z chorobą zwyrodnieniową stawów kolanowych wykazano podobną skuteczność obu preparatów, biorąc pod uwagę kwestionariusz oceny stanu zdrowia HAQ i wizualną skalę bólu (VAS). Objawy niepożądane występowały u ok. 50% chorych i były powodem zaprzestania terapii u 5 chorych przyjmujących PBC i 9 leczonych diklofenakiem [5].

W grupie 40 chorych na chorobę zwyrodnieniową oceniano skuteczność nabumetonu i PBC. Szybszy efekt przeciwbólowy odczuwali chorzy leczeni PBC. Szybsze ustąpienie dolegliwości bólowych uzyskiwali także chorzy leczeni PBC w porównaniu z metamizolem i etodolakim [6].

Podobnie jak przy stosowaniu innych NLPZ, podczas terapii PBS głównym problemem są działania niepożądane ze strony przewodu pokarmowego. W 8-tygodniowych badaniach porównujących piroksydam i tenoksydam u chorych z chorobą zwyrodnieniową mniej działań niepożądanych z przewodu pokarmowego stwierdzono w grupie leczonej PBC. W 3 badaniach porównywano działanie niepożądane ze strony przewodu pokarmowego po 4-tygodniowym stosowaniu piroksydamu i PBC. W tych badaniach oceniany był obraz endoskopowy lub utrata krwi w kale z przewodu pokarmowego. W jednym badaniu wykazano istotną statystycznie mniejszą utratę krwi w stolcu. W 2 pozostałych badaniach wykazano tendencję do mniejszej utraty krwi w stolcu, ale różnice nie były istotne statystycznie, prawdopodobnie ze względu na małą liczebność badanej grupy. W badaniach prowadzonych przez Patola i wsp. na 21 zdrowych ochotnikach, 7 leczonych piroksydamem przerwało leczenie ze względu na nietolerancję ze strony przewodu pokarmowego, natomiast żadna z osób stosujących PBC nie przerwała leczenia [7, 8].

W badaniu oceniającym działania niepożądane ze strony przewodu pokarmowego u 64 chorych porównywano: indometacynę w dawce 100 mg, piroksydam 20

mg, PBC i *placebo*. Gastroskopia była wykonywana przed rozpoczęciem leczenia i po 14 dniach stosowania leku. Owrzodzenia błony śluzowej żołądka stwierdzono łącznie u 7 pacjentów – u 4 leczonych piroksykiem, 2 indometacyną i 1 PBC. Uszkodzenie błony śluzowej żołądka było istotnie statystycznie mniejsze dla PBC niż indometacyny i piroksyjamu. [9]. Podobne wyniki świadczące o zmniejszeniu działań niepożądanych na śluzówkę żołądka i dwunastnicy dzięki zastosowaniu PBC wykazano także w innych pracach [10]. Mniej działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego tłumaczy się krótkim czasem kontaktu z błoną śluzową i niewystępowaniem PBC w formie krystalicznej. Pewnym ograniczeniem tych badań był stosunkowo krótki czas obserwacji i niezbyt liczne grupy pacjentów [11]. Mimo zmienionej formy, stosując PBC, nie jesteśmy w stanie wyeliminować działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego, szczególnie u chorych z czynnikami ryzyka choroby wrzodowej lub stosujących przewlekłą terapię NLPZ niezbędne jest profilaktyczne stosowanie inhibitorów pompy protonowej.

Największym atutem PBC jest szybki efekt analgetyczny, który może mieć istotne znaczenie w ostrych stanach bólowych, po urazach, przy bólu zęba. W badaniach 32 chorych z bólem zęba PBC okazał się lekiem silniej działającym niż paracetamol i szybciej niż piroksyjam (dotychczas PBC w Polsce zarejestrowany jest w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów i choroby zwyrodnieniowej stawów i kręgosłupa) [12]. Także chorzy z reumatoidalnym zapaleniem stawów, u których często silne bóle i uczucie sztywności występują głównie w godzinach porannych, mogą być zainteresowani lekiem szybko działającym, który jednocześnie długotrwale utrzymuje efekt przeciwbólowy. Dobrą skuteczność (poprawa u 90% z 31 chorych) oraz tolerancję PBC wykazali Pijak i wsp. w 40-dniowym badaniu u chorych z przewlekłym bólem krzyża. Objawy niepożądane wystąpiły u 9,7% chorych i były powodem zaprzestania leczenia u 3,2% chorych [13].

Mimo że do dyspozycji mamy NLPZ cechujące się dobrą skutecznością i tolerancją, przed każdym podaniem NLPZ należy:

- zastanowić się, czy na pewno NLPZ jest niezbędny,
- dokonać wyboru właściwego leku, jego dawki, drogi podania,
- pamiętać o typowych dla NLPZ działaniach niepożądanych i interakcjach lekowych,
- porównać korzyści i ryzyko terapii.

Podczas stosowania NLPZ należy przestrzegać kilku podstawowych zasad:

1. Stosuje się tylko jeden lek NLPZ:
 - wyjątkiem jest łączne stosowanie NLPZ z małymi dawkami aspiryny (zazwyczaj 75 mg). Wynika to

z udowodnionej w wielu badaniach klinicznych roli kwasu acetylosalicylowego w prewencji zawałów serca i udarów mózgowych.

2. Zwiększanie dawek do maksymalnych, zamiast łączenia kilku NLPZ.
3. Przed dyskwalifikacją leku należy go odpowiednio długo stosować (1–3 tyg.).
4. Przy jednoczesnym stosowaniu innych leków należy uwzględnić potencjalne kumulowanie się działań niepożądanych i zaburzeń farmakokinetyki innych leków przez NLPZ (m.in. leki przeciwzakrzepowe, doustne leki przeciwcukrzycowe, przeciwdrgawkowe, glikokortykosteroidy, moczopędne, hipotensyjne, aminoglikozydy, preparaty litu, digoksyna).
5. Należy monitorować działania niepożądane.
6. Przed rozpoczęciem leczenia należy dążyć do postawienia rozpoznania, a nie tylko leczyć objawowo.
7. Wybierając NLPZ, należy kierować się najlepszą skutecznością przy możliwie najmniejszej liczbie działań niepożądanych.

Piśmiennictwo

1. Banerjee R, Chakraborty H, Sarkar M. Host-guest complexation of oxicam NSAIDs with beta-cyclodextrin. *Biopolymers* 2004; 75 (4): 355-65.
2. Woodcock BG, Acerbi D, Merz PG, et al. Supramolecular inclusion of piroxicam with beta-cyclodextrin: pharmacokinetic properties in man. *Eur J Rheumatol Inflamm* 1993; 12: 12-28.
3. Amado CA, Taniguchi SF, Sudo LS, et al. Effect of piroxicam beta-cyclodextrin complex on experimental inflammation. *Gen Pharmacol* 1995; 26 (4): 809-13.
4. Deroubaix X, Stockis A, Allemon AM, et al. Oral bioavailability of CHF1194, an inclusion complex of piroxicam and beta-cyclodextrin, in healthy subjects under single dose and steady-state conditions. *Eur J Clin Pharmacol* 1995; 47: 531-6.
5. La Montagna G, Parenti M, Oliani C, et al. Beta-cyclodextrin-piroxicam in the treatment of the active phase of osteoarthritic pathology. *Riv Eur Sci Med Farmacol* 1990; 12: 265-72.
6. Reginster JY, Franchimont P. Piroxicam-beta-cyclodextrin in the treatment of acute pain of rheumatic disease. *Eur J Rheumatol Inflamm* 1993; 12: 38-46.
7. Patoia L, Clausi G, Farroni F, et al. Comparison of faecal blood loss, upper gastrointestinal mucosal integrity and symptoms after piroxicam beta-cyclodextrin, piroxicam and placebo administration. *Eur J Clin Pharmacol* 1989; 36: 599-604.
8. Warrington S. Effects of piroxicam-beta-cyclodextrin on the gastrointestinal tract. *Eur J Rheumatol Inflamm* 1993; 12: 29-37.
9. Santucci L, Fiorucci S, Chiucciu S, et al. Placebo-controlled comparison of piroxicam beta cyclodextrin, piroxicam, and indomethacin on gastric potential difference and mucosal injury in humans. *Dig Dis Sci* 1992; 37: 1825-32.
10. Muller P, Simon B. Comparative endoscopic study of gastroduodenal tolerance of piroxicam-beta-cyclodextrin vs piroxicam. *Z Rheumatol* 1997; 56: 76-9.

11. Lee CR, Balfour JA. Piroxicam-beta-cyclodextrin. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic potential in rheumatic diseases and pain states. *Drugs* 1994; 48 (6): 907-29.
12. Dolci G, Ripari M, Pacifici L, et al. Analgesic efficacy and the tolerance for piroxicam-beta-cyclodextrin compared to piroxicam, paracetamol and placebo in the treatment of postextraction dental pain. *Minerva Stomatol* 1993; 42: 235-41.
13. Pijak MR, Turcani P, Turcaniova Z, et al. Efficacy and tolerability of piroxicam-beta-cyclodextrin in the outpatient management of chronic back pain. *Bratisl Lek Listy* 2002; 103 (12): 467-72.