

INTERAKCIE NESTEROIDOVÝCH ANTIFLOGISTÍK A ANALGETÍK

Milan Kriška¹, Ivan Rybár², Jozef Rovenský²

¹Farmakologický ústav Lekárskej fakulty UK, Bratislava

²Národný ústav reumatických chorôb, Piešťany

Interakcie liekov a prevencia ich nežiaducich účinkov nadobúdajú stále väčší význam pri intenzívnejšom používaní kombinácií liekov. Cieľom práce bolo v stručnom prehľade upozorniť na klinicky významné liekové interakcie jednej z najčastejšie používaných liekových skupín – nesteroidových antiflogistík, analgetík. Autori sa sústredili na interakcie s liečivami kardiovaskulárneho systému. Samostatne sa venovali aspirínu a neopiooidovému analgetiku paracetamol.

Kľúčové slová: interakcie, nesteroidové antiflogistiká, paracetamol, nežiaduce reakcie liečiv.

NON-STEROIDAL ANTIINFLAMMATORIES AND ANALGESICS INTERACTIONS

Drugs interactions and prevention of their adverse effects gains steadily greater importance with more intensive use of drug combinations. Aim of the review article is to warn before clinically important drugs interactions of the most widely used group of remedies – non-steroidal antiinflammatories, analgesics. Authors focused on interactions with the drugs for cardiovascular system. Aspirin and non-opioid analgesic paracetamol are presented separately.

Key words: interactions, NSAIDs, paracetamol, adverse drug reactions, ADR.

Skupina nesteroidových antiflogistík (NSA) patrí k najpoužívanejším liekom. Ich účinok sa okrem mnohých menej frekventovaných indikácií najčastejšie využíva v liečbe bolesti rôzneho pôvodu (chronickej nádorovej aj nenádorovej), sú liekmi prvej voľby v liečbe artritídy a príbuzných zápalových afekcií lokomotorických ústrojov. Viaceré z nich pôsobia ako antipyretiká a antiagregačné látky. NSA profilom svojich účinkov patria medzi lieky s periférnym, protizápalovým, analgetickým (periférny úč. a centrálny úč.), antipyretickým (centrálnym), antiagregačným účinkom. Perspektívne sa stávajú nové diagnózy najmä vo vyšších vekových skupinách, kde je častá polyfarmakoterapia (1). Pri niektorých z nich (ako kyselina acetylsalicylová a inhibitory COX-2) sa preukazuje určitý protinádorový účinok, najviac údajov sa získalo pri rakovine hrubého čreva. Zhromažďujú sa dôkazy o možnosti preventívneho použitia kyseliny acetylsalicylovej (KAS) v prípade Alzheimerovej choroby. Viaceré NSA patria medzi voľnopredajné lieky a pacient ich môže využívať v rámci samoliečiteľstva (KAS, ibuprofén, diklofenak, naproxén). Z hľadiska bezpečnosti však patria k látkam s vyšším rizikovým potenciálom u viacerých skupín pacientov. Bližšie zdôvodnenie je už na rovni učebníc farmakológie (2), alebo špeciálnej monografickej literatúre, viď v knihe Riziko liekov v klinickej praxi (3). K riziku prispieva aj interakčný potenciál molekúl väčšiny NSA, ktorý sa znásobuje pri ich častom podávaní.

Aké sú reálne možnosti interakcií, snažili sme sa postupovať na základe klasifikácie prakticky orientovanej klasifikácie podľa Sjögqvista alebo Perlíka a Martínkovej (4).

Teoreticky významných interakcií neustále pribúda a počet záznamov literatúry dosahuje štvormiestne čísla. Z dôvodu potrieb praxe a najmä rýchlej orientácie je však potrebné uprednostniť pragmatické hľadisko, kde kvôli nutnosti rýchleho rozhodovania sa kladie dôraz na prehľadnosť, zovšeobecnenie faktov do zjednodušenia výkladu, najlepšie formou tabuliek. Klinická významnosť je hlavným kritériom zostavovania príspevku a jednotlivé stupne definujeme formou tabuľky (tabuľka 1). Pre podrobnejšiu orientáciu v teoretických a bibliografických údajoch o interakciách odkazujeme na monografické zdroje akým je napr. periodicky obnovovaná kniha Drug interactions facts (5).

Klinická významnosť interakcií vystupuje do popredia pri terapii individuálneho pacienta s ohľadom na faktory pacienta, lieku a spôsobu terapie farmakami. Inými slovami každú možnosť interakcie je potrebné hodnotiť v súvislosti so špecifikami individuálneho pacienta. Z toho

dôvodu aj všobecná prognostika výskytu interakcií má v zásade orientačný charakter.

Interakcie skupiny nesteroidových antiflogistík a analgetík možno klasifikovať z hľadiska klinickej významnosti a jednotlivých prejavov na viacero skupín.

Nežiaduce účinky po NSA ako dôsledok interakčného potenciálu sú rôznej intenzity s prejavmi na rôznych systémoch: hlavne GIT, krvácanie, organotoxicita prevažne pri obličkách. Najčastejšie sú typy nežiaducich reakcií viazaných na mechanizmus základného účinku, z ktorých prevládajú farmakodynamické interakcie, preto kvôli orientácii uvádzame stručnú schému klasifikácie (tabuľka 2).

Možnosť vzniku interakcií NSA je relatívne vysoká z nasledovných dôvodov:

- liečivá tejto skupiny sa používajú frekventovane, často pri samoliečení, mnoho pacientov nie je správne informovaných o rizikovom potenciáli

Tabuľka 1. Klinická významnosť interakcií

Stupeň významnosti	Klasifikačné kritérium
*	interakcia pravdepodobne nemá význam pre prax
**	klinický význam interakcie nebol potvrdený štúdiou, dostupné kazuistiky
***	interakcia môže viesť k zmene farmakoterapie, je pravdepodobná
****	interakcia má za následok zlyhanie terapie, závažný NÚL
Pozn. Návrh upravený podľa viacerých zdrojov orientovaných na potreby klinickej praxe	

Tabuľka 2. Klasifikácia NSA

Skupina	Liečivá	Poznámky
COX1	kys. acetylsalicylová	jedine v nízkych dávkach (75–100 mg)
zmiešané COX1/COX2	indometacín, piroxikam, ibuprofén, diklofenak, flurbiprofén a ďalšie	prakticky celá skupina klasických NSA
selektívne COX2	celecoxib, rofecoxib, parecoxib, val-decoxib	s nižšou selektivitou (preferenčne selektívne – meloxicam, nimesulid, etodolak)

Tabuľka 3. Interakcie salicylátov a KAS

Interag. látka	Výsledok interakcie	Mechanizmus	Poznámky
Heparín ****	krvácenie	farmakodynamický	ak sa odporúča kombin. s KAS, monitorovať a PTT
Tiklopidín****	krvácenie	farmakodynamický	
Antidiabetiká***	↑↓ hypoglykémii	farmakokin. a farmakodyn.	tolbutamid vytesnenie PB
Metotrexát***	↑ toxicitu	↓ perfúzie obličiek?	
Sulfinpyrazón***	↓ úč. urikosurín	↓ tubul. reabsorpcie urátov	akumulácia urátov
Probenecid***		↓ tubul. reabsorpcie urátov	
Valproan sod.***	↑ úč. a toxicitu	vytesnenie z väzby na PB	
Nitroglycerín**	↑ úč., bolesti hlavy	zniž. eliminácie NTG po ↓ prietoku pečene	
Chinidín**	krvácenie, petechie	aditívny antiagregačný účinok	
Alkohol****	gastrotoxicita	dráždivý úč. na sliznicu žalúdka, krvácenie	

KAS – kys. acetylsalicylová, PB – plazmat. bielkoviny, NTG – nitroglycerín, PTT – parciálny tromb. čas

- dlhodobé podávanie
- z hľadiska rizikového potenciálu molekuly (väzba na PB pri väčšine látok je vysoká a presahuje 90 %) z hľadiska biotransformácie ako lipofilné látky podliehajú väčšinou intenzívnemu metabolizmu v I. fáze – (reaktívne molekuly z hľadiska biotransformácie cez CYP450, izoformy 3A4, 2A6).

Z hľadiska mechanizmu účinku prichádza-
jú do úvahy obidva typy interakcií:

Farmakokinetické interakcie

V dlhodobej terapii prichádzajú do úvahy interakcie salicylátov s hypolipidémikami: cholestyramínom, cholestipolom, pretože tieto znižujú absorpciu, biologickú dostupnosť diklofenaku, piroxikamu, sulindaku (5). Probenecid znižuje klírens väčšiny NSA (diklofenaku, etodolaku, fenprofénu, flurbiprofénu, ibuprofénu, ketoprofénu, mefenamínu, nabumetónu, naproxénu, oxaprozínu, piroxikamu, tolmetínu, sulindaku) a tým zvyšuje ich toxicitu. Stačí obvykle úprava dávkovania pre prevenciu vážnejšieho poškodenia pacienta. Sú viaceré správy, že induktory metabolizmu ako je fenobarbital znižujú účinok niektorých NSA. Sú to predovšetkým staršie správy, kedy sa viac v klinickej praxi používal fenobarbital. V minulosti zdôrazňovaný význam vytesňovania jedného lieku druhým z väzby na palzmatické bielkoviny sa viac považuje za teoretické fakty s menším klinickým významom (6).

Farmakodynamické interakcie

Medzi najčastejšie patria na úrovni hemostázy, kde sa kombinuje antiagregačný potenciál NSA (najmä aspirínu a antikoagulantov, fibrinolytik) a výsledkom môže byť fatálne krvácanie.

Na druhej strane súčasné podanie NSA ako je indometacín, ibuprofén a iných látok s aspirínom znižuje jeho antiagregačný

aktívitu a tým sa vlastne ruší preventívny účinok overeného postupu pri arteriálnej trombogéneze.

Medzi farmakodynamické interakcie na úrovni obličiek možno zaradiť zníženie diuretického účinku furosemidu, ale aj iných diuretik po indometacíne, ibuproféne a pravdepodobne aj po iných NSA. Po indometacíne dochádza k zníženiu antihypertenzívneho účinku o čom svedčí viacero klinických dôkazov vo forme publikovaných štúdií (5, 7). Použitie vyšších antiflogistických dávok je spojené s vyššou pravdepodobnosťou zníženia účinkov antihypertenzív, ACEI pri terapii chronickej insuficiencie srdca.

Interakcie salicylátov

Z pragmatických dôvodov sa samostatne venujeme aspirínu a salicylátom. Podrobnejšie sa tejto skupine venoval v prehľadnej práci Doležal (8).

Patria k najčastejšie sa vyskytujúcim interakciám a sú väčšinou klinicky významné. Z hľadiska mechanizmu vzniku sú farmakokinetické a často i farmakodynamické.

Samostatnú skupinu NSA predstavujú predovšetkým kyselina acetylsalicylová (KAS), kde sa jedná o špecifický účinok ireverzibilnej blokády COX. Aj interakcie sú tu frekventovanejšie z viacerých dôvodov:

- ireverzibilná dlhotrvajúca blokáda tvorby tromboxánu (antiagregačný účinok trvá niekoľko dní)
- vysoká dostupnosť aspirínu, ktorý sa často používa aj pri samoliečiteľstve, čo umožňuje jeho nízka cena a viac ako 100-ročné používanie v širokej populácii.

Paracetamol

Patrí k najčastejšie používaným analgetikám neopioidového pôvodu, nemožno ho zaradiť ani k NSA, napriek tomu, že v posledných zverejnených prácach sa predpokladá, že

v nervovom systéme, hlavne CNS inhibuje ďalšiu izoformu COX-3 (9). Neovplyvňuje významne produkciu fyziologicky dôležitých prostaglandínov v žalúdku a čreve, trombocytov a nie je predpoklad typických interakcií charakteristických pre NSA ako je zvýšenie rizika krvácania do gastrointestinálneho systému, akútne zníženie funkcie obličiek.

Vyššie riziko hepatotoxicity predstavuje kombinácia barbiturátov, vyšších dávok karbamazepínu a hydantoínov (5). Je predpoklad, že izoniazid môže zvýšiť riziko hepatopatie. V štúdií na dobrovoľníkoch zaznamenal významné zníženie oxidatívneho metabolizmu (10). Viaceré kazuistiky potvrdili výskyt hepatálneho poškodenia po týchto kombináciách (5).

Nie je predpoklad klinicky významného ovplyvnenia účinnosti antihypertenzív paracetamolom a táto látka je vhodnou alternatívou NSA – analgetík v prípade potreby použitia u hypertonikov.

Interakcie s látkami

ovplyvňujúcimi hemostázu

Medzi klinicky najvážnejšie komplikácie kombinácií antikoagulantov, fibrinolytik s NSA patria prípady krvácania do gastrointestinálneho traktu.

Pri väčšine klasických NSA, ktoré blokujú COX-1 a súčasne COX-2 sú dokumentované prípady ťažkého krvácania po interakcii warfarínu, dikumarolu a ďalších antikoagulantov. Sem patrí i etylbiskumacetát (Pelentan) s NSA. Možnosť interakcie s antikoagulantami dokladujú aj ciele štúdie s viacerými látkami (diklofenak, etodolak, fenprofén, flurbiprofén, ibuprofén, indometacín, meklofenamát, kys. mefenamová, nabumetón, naproxén, piroxikam, sulindak, tolmetín, oxaprozín) (5) a SPC (Súhrn charakteristických vlastností) príslušných látok. Najmä pacienti nad 65 rokov predstavujú vysoko rizikovú skupinu.

V jednej veľkej observačnej štúdií zistili retrospektívne až 13-násobne vyššie riziko krvácania v skupine pacientov užívajúcich antikoagulantov a NSA oproti neužívateľom. Časté je krvácanie do GIT, kde prispieva iritácia sliznice žalúdka po NSA.

U rizikových pacientov majú výhodu selektívne inhibítory COX-2 – rofekoxib, celekoxib, ale aj meloxicam, ktoré nemajú antiagregačnú aktivitu, pretože nie je blokovaná tromboxánová cesta agregácie. V literatúre sa aj u pacientov, ktorí používajú coxiby odporúča dôsledné monitorovanie hemostázy.

Súčasné podávanie kortikosteroidov ďalej zvyšuje riziko krvácania do GIT účinkami predovšetkým na sliznicu žalúdka, vďaka ich vysokému ulcerogénnemu potenciálu.

Tabuľka 4. Klinicky významné interakcie NSA

Interag. látka	Výsledok	Mechanizmus	Poznámka, prevencia
Cholestyramín****	↓ účinku	↓ absorpcie	zvýš. dávkovania diklofenaku a iných NSA
Cholestipol****	↓ účinku	↓ absorpcie	zvýš. dávkovania diklofenaku a iných NSA
Cimetidín, famotid.**	↓ hladiny cimetid.	neznámy	podobne aj iné H2 antagonisty
Warfarín****	↑ krvácania	antiagregač. úč.	vynechať z terapie NSA, náhrada COX2 inhib. (celecoxib, rofekoxib)
Lítium***	↑ sérov. hlad. Li	vytesnenie z väzby	viď diklofenak inj.
Digoxín**	↑ sér. hlad. DIG	vytesnenie z väzby	pri inj. aplik. diklofenaku
Antihypertenzíva ***	↓ antihypert. úč.	rôzne hypotézy	asi všetky NSA
Diuretiká **	↓ diuret. účinku	rôzne mech.	blok fyziol. účinku prostagland.?
Diuret.K+ šetr. ***	hyperkalinémia	hypotézy	najviac zdôraz. pri piroxikame
KAS	↓ hlad. pirox o 20 %		
Perál. Antidiab**	↑ ich úč.		kebuzon (KETAZON), ibuprofén
Sulfónamidy **	↑ toxicitu	?	viď inf. o SPC kebuzonu
Fenytoín**	↑ toxicitu		viď inf. o kebuzone
Probenecid ***	↓ urikosuriu		asi všetky NSA, zdôraznené pri ibuprofene
Baklofén ***	↑ toxicitu		ibuprofén
Spironolaktón	↓ diuret. úč		ibuprofén iné ?
Glukokortikoidy ***	↑ krvác. do GIT		sumárny účinok na sliznicu GIT

Interakcie NSA s antihypertenzívmi

Medzi najdiskutovanejšie problémy interakcií NSA patrí antihypertenzívna liečba, ktorá je dlhodobá, stále stúpa počet pacientov, ktorí používajú časté kombinácie viacerých liekov. Veľmi často zlyháva farmakoterapia hypertenzie z mnohých príčin, medzi ktoré patria aj nesprávne použité lieky, čo rozviedlo na stránkach tohoto časopisu Oral (11).

Samotné NSA pravdepodobne nezvyšujú signifikantne krvný tlak. Pri antihypertenzívnej liečbe však často interferujú s antihypertenzívnym účinkom β -blokátorov. NSA znižujú ich účinnosť v závislosti na veľkosti dávky a dĺžky podávania. V literatúre neexistuje jednoznačný názor, či znižujú účinok β -blokátorov viac, ako pri podávaní ostatných skupín antihypertenzív. Podávanie určitých NSA ako je piroxikam, indometacín a naproxén však jednoznačne znižuje účinnosť antihypertenzívnej terapie (12). Samostatná pozornosť sa venovala skupine ACEI a sartanov aj kvôli predpokladanému mechanizmu účinku, kde NSA interferujú s ACEI na úrovni inhibície autoregulačných prostaglandínov najmä v obličke. Prevláda názor, že tieto látky znižujú antihypertenzívny účinok a podobne aj znižujú efektívnosť terapie nielen pri

hypertenzii, ale aj ak sa podávajú v indikácii chronickej srdcovej insuficiencie.

Vzhľadom na široké používanie malých dávok aspirínu v primárnej a sekundárnej prevencii najčastejšou otázkou je, či táto látka ovplyvňuje účinok antihypertenzív a v akých dávkach. Na základe meta-analýz, výsledkov populačných štúdií a množstva cielených štúdií prevláda názor, že nízke dávky kyseliny acetylsalicylovej neovplyvňujú, resp. neznižujú účinok antihypertenzív (13).

Selektívne inhibítory COX-2 celecoxib a rofekoxib môžu mierne zvyšovať TK a ich

interakčný potenciál s antihypertenzívmi sa priebežne prehodnocuje, nie sú k dispozícii jednoznačné závery.

Záver

Prevencia interakcií NSA je komplikovaná. Netreba podceňovať faktor samoliečenia, kde látky typu NSA sa budú používať častejšie. Forma primeranej systematickej informovanosti môže efektívne prispieť k racionalizácii preskripcie a výdaja voľnopredajných liekov tejto skupiny (14). Najúčinnnejšie opatrenie ako je možné sa vyhnúť rizikovej kombinácii NSA u pacientov s kardiovaskulárnymi liekmi, je v prípade tlmenia bolesti nesteroidové antiflogistiká nahradiť paracetamolom, tramadolom alebo inými látkami s nízkym antiagregačným potenciálom. V určitej skupine pacientov možno nahradiť klasické NSA novšími vysoko selektívnymi inhibítormi COX-2, čo neplatí pri použití u pacientov s rizikom hypertenzie.

Riziko interakcií iných liekov s NSA sa zvyšuje v dôsledku ich častej preskripcie v rámci kombinácií liekov, nárastom voľnopredajných látok z danej skupiny predovšetkým u rizikových skupín pacientov ako je vyšší vek, u pacientov s polymorbiditou a u samoliečiteľov.

Nie je jednoznačný názor na riziko interakcií špecifických inhibítorov COX-2. I keď skupina selektívnych CO-2 inhibujúcich NSA priniesla určité výhody, tieto látky nie sú absolútne bezpečné a u rizikových pacientov je potrebné klinicky monitorovať dôsledky týchto kombinácií. Viď informácie v príslušných SPC celecoxibu, rofekoxibu, meloxicamu a ďalších látok.

Literatúra

1. Seymour MR, Routledge PA. Important Drug-Drug Interactions in the Elderly. Clin Pharmacol 1998; 12: 485–494
2. Lincová D, Farghali H a kol. Základná a aplikovaná farmakológia, Galén, 2002: 601.
3. Kriška M a spol. Riziko liekov v medicínskej praxi. Bratislava SAP, 2000: 474.
4. Perlík F, Martinková J. Lékové interakce, www.postgradmed.cz
5. Tatro DS. Drug interaction facts. Facts and Comparisons. Wolters Kluwer Company 2002: 1499.
6. MacKichan JJ. Protein binding drug displacement interactions fact or fiction? Clin Pharmacokin 1989; 16: 67–73.
7. Silberbauer K a spol. Acute hypotensive effect of captopril in man modified by prostaglandin synthesis inhibition. Br J Clin Pharmacol. 1982; 14 Suppl 2: 87–93.
8. Doležal T. Lékové interakce salicylátu. NOVA MEDICINA PORTÁL, 2002.
9. Chandrasekharan NY a spol. COX-3, a cyclooxygenase-1 variant inhibited by acetaminophen and other analgesic/antipyretic drugs: cloning, structure, and expression. Proc Natl Acad Sci USA, 2002; 10: 1073.
10. Epstein MM a spol. Inhibition of the metabolism of paracetamol by isoniazid. Br J Clin Pharmacol 1991; 113, 799.
11. Oral I. Léky znižující účinnost antihypertenziv. Klin Farmakol Farm 2004; 1, 18: 22–26.
12. Brook RD, Kramer MB, et al. Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs and Hypertension, Journal of Clinical Hypertens 2000; 2(5): 319–323.
13. Polonia J. Interactions of antihypertensive drugs with anti-inflammatory drugs. Cardiology 1997; 88 (suppl 3): 47–51.
14. Magulová L, Božeková L, Kriška M: Interakcie v klinickej praxi. Bratislava SAP, 2003: 328.