

Лекарствени взаимодействия при терапия с нестероидни противовъзпалителни средства при възрастни пациенти

Доц. Славина Сурчева,¹ г-р Любина Тодорова,² чл.-кор. Мила Власковска¹

¹Катедра по фармакология и токсикология, Медицински факултет, Медицински университет, София
²Изпълнителна агенция по лекарствата

Резюме

НСПВС са едни от най-широко използваните средства за потискане на болкова симптоматика при възрастни пациенти. Механизмът на действие на НСПВС повлиява сериозно сърдечно-съдовата система и желаните и нежеланите ефекти на сърдечно-съдовите средства.

Ключови думи: лекарствени взаимодействия, нестероидни противовъзпалителни средства, възрастови промени.

Drug interactions in elderly patients treated with NSAID

Slavina Surcheva,¹ Lyubina Todorova,²
Mila Vlaskovska¹

¹Department of Pharmacology and Toxicology, Medical Faculty, Medical University, Sofia

²Bulgarian Drug Agency

Abstract

NSAID are widely used as analgesics and anti-inflammatory very often together with cardiovascular acting medicines, especially in elderly population. Here we review the risks for elderly population when treated with NSAIDs alone and in combination with agents affecting cardiovascular and brain systems.

Key words: ageing, drug interaction, nonsteroidal anti-inflammatory drugs.

Нестероидните противовъзпалителни средства (НСПВС) са сред най-широко използваните лекарствени средства като прескрипции или ОТС продукти. Според епидемиологичните проучвания кръвенето от орални антикоагуланти, хипогликемията при лечението на диабет и стомашно-чревните проблеми, свързани с употребата на НСПВС, са най-честите нежелани лекарствени реакции (НЛР) при възрастни пациенти.¹ Една от основните индикации на НСПВС – хроничната болка при пациенти над 65 години, нараства и НСПВС са основни средства за нейното лечение. Това води до дозо-зависимо увеличение на риска от сърдечно-съдови, бъбречни, хематологични и други нежелани събития.² При възрастни пациенти НЛР са свързани предимно с прояви на удължаване (засилване) на ефектите на лекарствата (предвидими реакции). Тези дозо-зависими, предвидими реакции са свързани с фармакокинетиката и фармакодинамиката на лекарствените средства и са обусловени от промените, които настъпват с процеса на остаряване. Един от широко използваните аналгетици – метамизол (аналгин), търпи фармакокинетична промяна, която илюстрира промените при възрастни

пациенти – T_{1/2} при млади (21–30 години) пациенти е 2.6 часа, а при възрастни (73–90 години) се увеличава на 4.5 часа; клирънс 3.97 ml/min/kg при млади – 2.65 ml/min/kg при възрастни; за V_d промяната няма статистическа значимост: 1.19 l/kg – съответно 1.14 l/kg.¹

Може да се обобща, че нежеланите реакции при възрастни пациенти се свързват с:

- ✦ Полипрагматия.
- ✦ Променена фармакокинетика – забавена резорбция, променено разпределение на лекарствата (редуцирана връзка с протеините, редуцирано кръвоснабдяване на органите, увеличена пропорция на мазнините, намалена на водата); забавен метаболизъм. Елиминирането на лекарствата е редуцирано (глумерулна филтрация и тубулна екскреция).
- ✦ Променена фармакодинамика – удължена активност на лекарствата, по-малка чувствителност към някои.
- ✦ Заболявания.
- ✦ Хомеостатични механизми.

✦ Комплајнс – биологични и социални аспекти на остаряването.

✦ Психосоциални фактори.

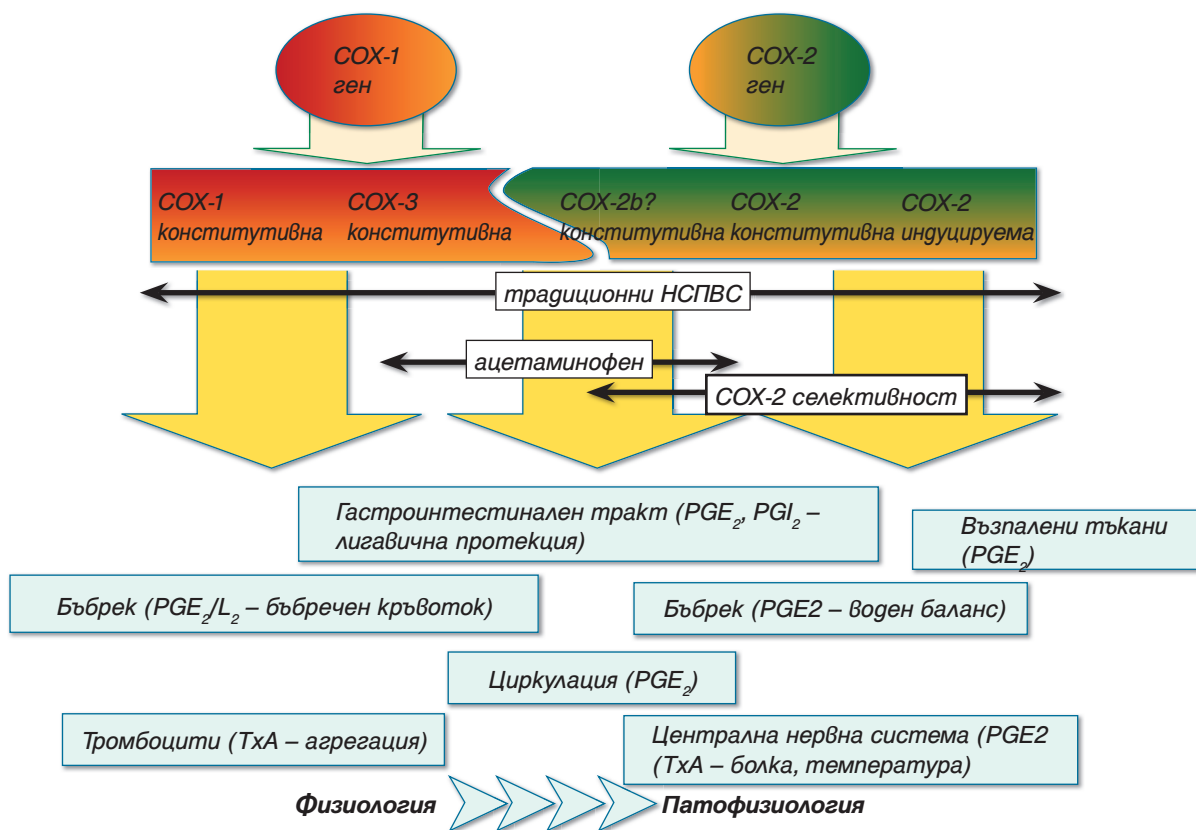
✦ Употреба на ОТС лекарства.

Когато се коментира лекарствена безопасност, тя е неделима от повишения риск в резултат на лекарствени взаимодействия. Рисковите фактори за тези взаимодействия от страна на пациента са именно възрастта (възрастни (>65 години), малки деца (особено до 1 година, при новородени и недоносени деца); коморбидност (бъбречна, чернодробна недостатъчност и др.); множествена лекарствена терапия. Проведено проучване в Швеция (1 529 267 пациенти над 65 години през 2008 г.) определя като потенциално опасни взаимодействията на НСПВС с антитромботични средства, антихипертензивни средства, за лечение на сърдечна недостатъчност (сърдечни гликозиди, тиазидни и бримкови диуретици, бета-блокери, калциеви антагонисти, АСЕ-инхибитори, АТ1-рецепторни блокери (АРБ), както и на други средства, като системно прилагани кортикостероиди, селективни серотонинови реуптейкови инхибитори (SSRI), метотрексат и литий. Жените са тези, които използват повече медикаменти, но с нарастване на възрастта процентът на употребяващите лекарства мъже и жени се изравнява. Проучването установява, че рискът от нежелани лекарствени взаимодействия се повишава с напредване на възрастта за сметка на увеличена употреба на НСПВС, която остава стабилна.³

НСПВС са разнородна група, включваща съединения от различни химични класове, с различна фармакокинетика

и потентност, но в същото време те са с общи терапевтични индикации, общи НАР, обусловени от общ механизъм на действие. Инхибирането на циклооксигеназата (COX) потиска простагландиновата синтеза и обуславя аналгетичния, антипиретичния и противовъзпалителния ефект на НСПВС. Ацетилсалициловата киселина (аспирин) в ниски дози инхибира тромбоцитната агрегация и е ефективно средство за съречно-съдова профилактика. НСПВС проявяват различна селективност към COX 1 и COX 2 – двете основни изоформи на ензима. COX1 се експресира в множество тъкани и се свързва с хомеостазните функции на простагландините, докато COX 2 се експресира при индуциране от редица инфламаторни и пролиферативни реакции. Различната селективност към COX рефлектира най-вече в известни разлики в нежеланите събития. Отпадането на гастропротективната функция на COX1 – с риска от кървене от стомашно-чревния тракт, а COX2 инхибицията (коксиби) със съдечно-съдови инциденти поради отпадане на протективните ефекти на простагландинна върху ендотела. На фиг. 1 е представена схематично ролята на COX и припокриването на двете основни изоформи в участието им във физиологичните процеси, обуславящо нежеланите им ефекти.

Механизмите, по които НСПВС повлияват сърдечно-съдовата система, са комплексни, но и дискуссионни. НСПВС редуцират кръвотока, редуцират филтрацията на натрий и синтеза на PGE-1, което се свързва с повишен вискозитет на кръвта и резистентност на периферните съдове и засилена ренална синтеза на endothelin-1.⁴



Фиг. 1. Роля на COX във физиологични и патофизиологични процеси, обуславящи фармакодинамиката на НСПВС (Warner TD, Mitchell JA PNAS 2002;99:13371–13373)

Бъбречните ефекти при употребата на НСПВС (Na^+ и H_2O ретенция – оток ($\geq 5\%$); хиперкалиемия) са обусловени от ролята на $\text{COX} - \text{COX2}$ е доминираща за NaCl и водната хомеостаза, а COX1 се свързва основно с поддържане на глугерулната филтрация. Тези механизми са вероятно и в основата на риска от сърдечна недостатъчност при употреба на НСПВС. При 600 възрастни пациенти с документирана сърдечна недостатъчност, за 27 случая може да се намери връзка с употребата на НСПВС (без предварителна увреда на бъбречната функция).⁴

Рискът от сърдечно-съдови реакции, вследствие от приемането на НПВС, е висок при пациенти с: анамнеза за сърдечна или бъбречна недостатъчност; хипертоници – без лечение или такива, приемащи антихипертензивни лекарства; Възрастни над 60 години. Тези групи пациенти са и най-уязвими за нежелани събития при лекарствени взаимодействия, свързани с фармакодинамиката на НСПВС и антихипертензивни медикаменти или средства за лечение на сърдечна недостатъчност.⁵ Индометацинът (и останалите НСПВС) редуцира хипотензивния ефект на АСЕ-инхибиторите, бета-блокери и другите антихипертензивни средства (калциевите антагонисти в най-слаба степен) чрез потисната синтеза на простагландини и задръжка на Na^+ и H_2O . Това е клинично значимо при възрастни пациенти с коморбидност хипертония и артрит. Индометацинът при едновременно приложение с диуретици, редуцираната натриуреза и диуретичен ефект могат да екзацербират сърдечна недостатъчност, а всички НСПВС повишават риска от хемодинамична бъбречна недостатъчност.⁴ Едновременната употреба с K^+ -съхраняващи диуретици засилва риска от хиперкалиемия, а индометацин и триамтерен е потенциално нефротоксична комбинация дори при нормална бъбречна функция.

Употребата на ибупрофен според ОТС препоръките едновременно с ниски (кардиопротективни) дози на аспирин не променя ефекта на аспирина, но продължителната употреба на ибупрофен и други НСПВС променя ефекта на аспирина.⁶ Ибупрофенът конкурира ацетилсалициловата киселина за сериновия остатък в тромбоцитната COX , специфично място за необратимо инхибиране на ензима и осигуряващо антиагрегиращ ефект. Ниските дози аспирин премахват гастро-протективния ефект на COX2 инхибиторите, включително селектив. Има данни за други, по-рядко срещани, но възможни значими взаимодействия – серотониновите рептейкови инхибитори повишават риска от кръвене при прием на НСПВС (супра-адитивна антитромбоцитна активност), както и при употребата на други антикоагуланти – отпада протекцията на стомашната лигавица и е налице инхибиция на тромбоцитната агрегация.⁶

Фармакокинетични взаимодействия също могат да модифицират ефекта на НСПВС, както и да са в основата за лекарствени взаимодействия. Киселият характер и липидоразтворимостта са важни техни характеристики. Липидоразтворимостта на НСПВС определя способността им да проникват в ЦНС и вероятно свързани с това НЛР, както и кожните реакции, които могат да се

наблюдават.^{7,8} Това, че са слаби киселини, определя тъканното им разпределение и някои места на действие (синовията при възпаление на ставите), както и нежелани реакции (стомах, бъбречна медула). Резорбцията на индометацина (вероятно на ацетилсалициловата киселина и другите НСПВС) може да бъде затруднена при промяна на рН на стомаха (антиацидни средства, сукралфат, H2 -блокери или инхибитори на протонната помпа).⁴ Кофеинът улеснява резорбцията на ацетилсалицилова киселина, а метоклопрамидът удължава нейната резорбцията (благоприятно при мигрена). Повечето НСПВС имат висок афинитет към плазмените протеини (95%) и това е потенциал за лекарствени взаимодействия (фарфарин, гизоксин, орални антидиабетични средства) поради възможността за конкурентно изместване и повишаване на плазмените нива на комедикаментите.⁴ За метаболизма на повечето НСПВС фамилията на CYP450 е от особено значение. Те са субстрати на CYP2C9 , една от основните изоформи във фамилията – селектив, diclofenac, ibuprofen, indomethacin, meloxicam, paroxen, piroxicam, tenoxicam. Мощни инхибитори на CYP2C9 , като флуконазол, вориконазол, повишават плазмените нива на субстратите и могат да предизвикат клинично значими НЛР (плазмените концентрации на цефекоксиб и ибупрофен се повишават повече от 2 пъти). При ензимна индукция (рифампицин) ефективността на аналгетиците отслабва.⁹ При индивиди с варианти на алелите (CYP2C9^*2 and CYP2C9^*3) са възможни вариации в индивидуалния отговор (понижен метаболитен клирънс) и риск от ексцесивен кръвоизлив (цефекоксиб и Варфарин).¹⁰ Лекарства с нисък терапевтичен индекс са рискови при лекарствени взаимодействия и като пример може да се посочи едновременно приложение на литий и НСПВС (вероятно всички?). Те инхибират реналната екскреция на лития и по този начин повишават плазмените му нива.⁴ Аналогични са механизмите при едновременно приложение на метотрексат – понижен клирънс и риск от тежки НЛР. Клиничните резултати показват, че при сравняване на безопасността на комбинираното му приложение с НСПВС (аспирин, парацетамол) рисковете са сравнително малки, но е необходимо наблюдение на пациента, като е желателно избягването на аспирин.¹¹

Познаването на етиологията на нежеланите лекарствени реакции и възможните лекарствени взаимодействия се базира на познания за фармакокинетиката и фармакодинамиката на лекарствените средства. Това това е предпоставка за оптимизиране на лечението и осигуряване на неговата безопасност, като изисква както високо ниво на информираност и компетентност на лекаря, така и обучение и сътрудничество от страна на пациента.

Литература

1. Bressler R and J J. Bahl. Principles of Drug Therapy for the Elderly Patient. *Mayo Clin Proc* 2003; 78:1564–1577.
2. Barkin, RL, Beckerman, M, Blum, SL., Clark, FM., Koh, EK, Wu, DS. Should Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs) be Prescribed to the Older Adult? *Drugs&Aging* 2010; 27, 10:775–789.

Пълната библиографска справка е на разположение в издателството и може да бъде представена при поискване.