

# Interakcje wybranych, nieopio- idowych leków przeciwbólowych, dostępnych bez recepty (OTC)

Interactions of selected, non-opioid analgesics available  
without a prescription (OTC)

mgr Szymon Drygała

Zakład Farmakologii, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku,  
kierownik zakładu: prof. dr hab. n. med. Róża Julia Wiśniewska

PDF FULL-TEXT  
[www.lekwpolisce.pl](http://www.lekwpolisce.pl)

Oddano do publikacji: 26.04.2014

**Słowa kluczowe:** interakcje lekowe, niesteroidowe leki przeciwzapalne, NLPZ, paracetamol, lit, warfaryna, alkohol, leki przeciwcukrzycowe, leki hipotensyjne, SSRI.

**Streszczenie:** Bardzo wiele leków dostępnych jest w aptekach bez recepty. Jednymi z najczęściej stosowanych przez pacjentów są nieopioi-  
dowe leki przeciwbólowe (m.in. niesteroidowe leki przeciwzapalne oraz paracetamol). Popularnymi środkami leczniczymi zaliczanymi do wymienionej wyżej grupy są: kwas acetylosalicylowy, ibuprofen, diklofenak, naproksen oraz wspomniany paracetamol i metamazol sodowy. Omawiane farmaketyki, pomimo dostępności OTC, mogą powodować wystąpienie istotnych interakcji z innymi lekami. Interakcje te w przeważającym stopniu wynikają z mechanizmu działania oraz farmakokinetyki substancji leczniczych. W przypadku niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) kluczowe jest hamowanie aktywności cyklooksigenaz (COX-1, COX-2), enzymów uczestniczących w szlaku przemian kwasu arachidonowego. Przy udziale wspomnianych enzymów, z kwasu arachidonowego powstają prostaglandyny, tromboksan oraz prostacyklina. Zahamowanie syntezy wymienionych eikozanoidów będzie podłożem wystąpienia ważnych interakcji lekowych z wieloma grupami leków. W przypadku paracetamolu źródłem niekorzystnych oddziaływań z innymi substancjami będzie głównie jego metabolizm, który w określonych sytuacjach, np. przy zażyciu paracetamolu z alkoholem, może prowadzić do toksycznego uszkodzenia wątroby. Wiele przykładów interakcji niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ), dostępnych bez recepty, pokazuje jak duże ryzyko dla zdrowia pacjenta niesie ze sobą nieświadome kojarzenie leków z różnych grup. Rolą lekarza oraz farmaceuty jest rzetelne analizowanie prowadzonej przez pacjenta politerapii i informowanie o istniejącym ryzyku wystąpienia interakcji.

**Key words:** drug interactions, non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs, paracetamol, lithium, warfarin, alcohol, antidiabetics, antihypertensives, SSRI.

**Abstract:** Many groups of drugs are available at pharmacies without a prescription. One of the groups most commonly used by patients are non-opioid analgesics (NSAIDs and acetaminophen). Popular therapeutic agents from the above-mentioned groups are: aspirin, ibuprofen, diclofenac, naproxen, paracetamol and metamazol. In spite of OTC availability, these drugs can cause significant interactions with other drugs. In many cases, these interactions are due to conflicts between different drugs on the level of mechanism of action and pharmacokinetics. For non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), the most important is inhibition of cyclooxygenase (COX-1, COX-2), enzymes involved in the arachidonic acid pathway. With the participation of these enzymes, prostaglandin, thromboxane and prostacyclin are formed from arachidonic acid. These products play an important role in the physiology and pathophysiology of the human body. Synthesis inhibition of these products may result in important drug interactions with many groups of drugs. Metabolism of acetaminophen is the main source of interactions with other substances. In some cases, biotransformation of acetaminophen can induce serious hepatotoxicity. For example, Ethanol interacts with acetaminophen. Many examples of the interactions of non-opioid analgesics, available without a prescription, show how risky combining drugs of different classes is. The role of the physician and the pharmacist is to perform a reliable analysis of polytherapy carried out by the patient and to give information about the existing risk of drug interactions.

## Wprowadzenie

Najpopularniejszymi grupami leków dostępnych bez recepty (*ang. Over The Counter; OTC*) są środki przeciwbólowe i przeciwgorączkowe, gastryczne, przeciwhistaminowe.

Nierozważne stosowanie wymienionych grup może wiązać się z ryzykiem wystąpienia niebezpiecznych interakcji oraz działań niepożądanych. Ryzyko jest oczywiście inne dla różnych grup wiekowych. W USA w przeciągu 20 lat zanotowano 123 przypadki śmiertelne u dzieci w wieku poniżej 6 lat, wynikające ze stosowania leków przeciwgorączkowych i przeciwkaszlowych. Niezliczona jest natomiast liczba wizyt lekarskich, które były wynikiem wystąpienia działań niepożądanych leku. W samych Stanach Zjednoczonych zanotowano ponad 750 000 zatruc spowodowanych środkami na przeziębienie [1]. W marcu 2007 r. FDA przeprowadziła badania mające na celu weryfikację bezpieczeństwa powszechnie stosowanych leków przeciwprzeziębieniowych u dzieci. Rezultatem obserwacji było przedstawienie stanowiska agencji we wrześniu 2007 r. FDA zaleciła nie stosować ww. środków leczniczych u dzieci poniżej 2. r. ż. Efektem tego było zmniejszenie incydentów zdrowotnych wynikających ze stosowania leków na przeziębienie u dzieci o ponad połowę [2]. Nie oznacza to oczywiście, że omawiane grupy farmaceutyków są niebezpieczne wyłącznie dla dzieci, zdarzają się również sytuacje, w których dorośli są zdecydowanie bardziej narażeni na niekorzystne efekty terapii.

Należy pamiętać, że część leków z grupy NLPZ dostępnych jest także na receptę lekarską (zazwyczaj wyższe dawki leku i większe opakowania); niektóre podlegają refundacji w określonych wskazaniach.

## Interakcje leków

Najprościej definiując interakcję lekową, można powiedzieć, iż jest to wzajemne oddzia-

ływanie między sobą dwóch lub więcej substancji leczniczych, które prowadzi do zmiany spodziewanego profilu działania leku na organizm lub zmian właściwości fizykochemicznych. Zasadniczo interakcje możemy podzielić na trzy grupy:

- farmakokinetyczne
- farmakodynamiczne
- farmaceutyczne.

Interakcje farmakokinetyczne dotyczą wystąpienia różnic podczas wchłaniania, dystrybucji, metabolizmu oraz eliminacji leku.

O interakcjach farmakodynamicznych mówimy wówczas, gdy dochodzi do nasilenia lub zmniejszenia działania leku na skutek różnych mechanizmów, uwzględniając w tym interakcje pomiędzy agonistą, częściowym agonistą i antagonistą.

Interakcje farmaceutyczne dotyczą zmian zachodzących poza organizmem podczas przechowywania lub przygotowywania leków [3]. Najczęściej powstają na skutek niekompletnej znajomości procedur sporządzania leku recepturowego.

## Leki przeciwgorączkowe, przeciwbólowe

Do najczęściej stosowanych leków z tej grupy możemy zaliczyć niesteroidowe leki przeciwbólowe (NLPZ; m.in. kwas acetylosalicylowy, ibuprofen, diklofenak, naproksen), paracetamol oraz metamizol sodowy. O powszechności omawianych leków może świadczyć fakt, iż w 2004 r. Amerykanie wydali ponad 2,5 mld dolarów na leki przeciwbólowe z grupy NLPZ [4].

Z grupy wynoszącej 4263 osoby, 3557 (83%) badanych potwierdziło przyjmowanie leków przeciwbólowych w ciągu minionych lat, 531 (15%) z nich przyznało się do codziennego stosowania NLPZ, natomiast 1036 (29%) z ankietowanych stosowało te leki kilkakrotnie w tygodniu, ale również zdarzało się to częściej [5]. Spośród NLPZ dostępnych OTC najwięk-

szym zaufaniem pacjenci darzyli ibuprofen (38% badanych w USA) oraz paracetamol (33% badanych w USA). Kwas acetylosalicylowy (ASA) i produkty lecznicze zawierające kwas acetylosalicylowy zyskały sobie 16% zaufania u pacjentów, natomiast naproksen – 9% [5].

Często zdarza się, iż pacjenci stosujący leki OTC, zwłaszcza osoby starsze, leczone są z powodu innych chorób: nadciśnienia tętniczego, dolegliwości związanych z przewodem pokarmowym, zaburzeń funkcji OUN. Terapia wymienionych chorób polega na stosowaniu kilku preparatów jednocześnie, co stwarza ryzyko wystąpienia groźnych interakcji. To oczywiście jest jeden przykład, gdzie prawdopodobieństwo niekorzystnego oddziaływania pomiędzy różnymi substancjami chemicznymi jest zwiększone, pozostałe przykłady zostaną omówione w dalszej części artykułu.

### Mechanizm działania NLPZ jako potencjalne źródło interakcji z innymi lekami

Punktem uchwytu w mechanizmie działania niesteroidowych leków przeciwzapalnych jest

hamowanie aktywności jednej lub dwóch izoform enzymu cyklooksygenazy (COX-1, COX-2). COX-1 i COX-2 umożliwiają przekształcenie kwasu arachidonowego do prostaglandyny H<sub>2</sub>, będącej bezpośrednim prekursorem prostaglandyn – PGE<sub>2</sub>, PGF<sub>2</sub>α, PGD<sub>2</sub>; prostacykliny – PGI<sub>2</sub> oraz tromboksanu – TXA<sub>2</sub>.

Wymienione produkty przemiany kwasu arachidonowego pełnią istotną rolę w naszym organizmie. Zahamowanie syntezy prostaglandyn i prostacykliny w niektórych układach może nieść ze sobą ryzyko wystąpienia działań niepożądanych oraz interakcji pomiędzy lekami. Szczególnie istotny, w ujęciu oddziaływania NLPZ z innymi lekami, będzie wpływ eikozanoidów na układ sercowo-naczyniowy, układ pokarmowy, funkcję płytek krwi oraz na fizjologię nerek.

### Układ sercowo-naczyniowy

Prostaglandyny PGD<sub>2</sub> oraz PGE<sub>2</sub>, a także prostacyklina PGI<sub>2</sub> odpowiadają za rozkurcz naczyń i obniżenie ciśnienia tętniczego krwi. Poprzez aktywację receptorów dla eikozanoidów

Wybrane leki z grupy NLPZ, dostępne w sprzedaży OTC (źródło: zmod. na podst. Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 12)

Tabela 1

Nazwa substancji	Selektywność względem COX	Wiązanie z białkami osocza (%)	Komentarz
kwas acetylosalicylowy (ASA)	preferencyjnie na COX-1	80-90%	nieodwracalnie hamuje aktywność COX-1 (acetylacja)
ibuprofen	podobna na COX-1 i COX-2	99%	lepiej tolerowany niż kwas acetylosalicylowy (ASA), podobna siła działania
naproksen	podobna na COX-1 i COX-2	99%*	lepiej tolerowany niż ASA, większa siła działania w warunkach in vitro
diklofenak	podobna na COX-1 i COX-2	99%	silniejszy niż ASA; u 20% pacjentów widoczne działania niepożądane, u 15% obserwowany wzrost enzymów wątrobowych, u 2% konieczność zaprzestania terapii
meloksykam	preferencyjnie na COX-2	99%	w małych dawkach większa selektywność względem COX-2

\* W mniejszym stopniu u osób starszych.

Podstawowe funkcje prostaglandyn i prostacyklin (źródło: zmod. na podst Bertram G. Katzung, Susan B. Masters, Anthony J. Trevor. *Basic & Clinical Pharmacology*, 12e, McGraw-Hill, 20)

Tabela 2

	PGE 2	PGF 2	PGI 2	TXA 2
Główne receptory	EP1-4	FPA,B	IP	TP,
Białko odpowiedzialne za przekaźnictwo sygnału	Gs, Gq	Gq	Gs	Gq
Napięcie mięśni gładkich naczyń krwionośnych	↓	↑ lub ↓	↓↓	↑↑↑
Napięcie mięśni gładkich oskrzeli	↓↓	↑↑	↓	↑↑↑
Napięcie mięśni gładkich macicy	↑, ↓	↑↑↑	↓	↑↑
Agregacja płytek krwi	↑ lub ↓		↓↓↓	↑↑↑

– EP1 i EP3, PGE2 może także doprowadzić do rozkurczu mięśni gładkich naczyń. PGD2 podana we wlewie, oprócz obniżenia ciśnienia tętniczego krwi, prowadzi do zatkania nosa oraz zacerwienia płuc.

PGI2 przy podaniu dożylnym rozkurcza mięśnie gładkie naczyń, powodując obniżenie ciśnienia krwi oraz odruchową tachykardię. PGF2 $\alpha$  jest prostaglandyną silnie kurczącą mięśnie gładkie naczyń krwionośnych. Podobnie jak PGF2 $\alpha$ , TxA2 należy do eikozanoidów silnie kurczących naczynia.

Prostaglandyny z grupy E i F podane we wlewie powodują zwiększenie rzutu serca. Badania na zwierzętach sugerują, iż PGE2 oraz PGI2 wykazują bezpośredni efekt kardioprotekcyjny [6].

W przypadku osób chorujących przewlekle na nadciśnienie tętnicze, stosowanie NLPZ bez powiadomienia lekarza może powodować trudności w prowadzeniu skutecznej farmakoterapii nadciśnienia. Wynika to z faktu, iż zablokowanie syntezy prostaglandyn i prostacyklin odpowiedzialnych za wazodylatację wy tłumia efekt działania inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACEI) oraz beta-blokerów [7].

## Nerki

PGE2 oraz PGI2, powstające zależnie od rdzeniowej COX-2, zwiększają przepływ krwi przez nerki, a także nasilają filtrację kłębusz-

kową oraz hamują wchłanianie zwrotne sodu. Ekspresja rdzeniowej COX-2 jest zwiększona w przypadku wysokiego stężenia jonów Na<sup>+</sup> w osoczu [6].

Poprzez zablokowanie syntezy prostaglandyn i prostacykliny NLPZ mogą spowodować skurcz naczyń nerkowych, zwiększoną resorpcję wody i zatrzymanie sodu w organizmie. Długotrwałe stosowanie NLPZ, zwłaszcza u osób starszych, odwodnionych i z istniejącą już bezobjawową niewydolnością nerek, może doprowadzić do wystąpienia martwicy brodawek nerkowych, czego następstwem będzie przewlekła niewydolność nerek [6].

Produkty przemiany kwasu arachidonowego mają kluczowe znaczenie dla funkcjonowania naszego organizmu. Zahamowanie ich syntezy przy udziale niesteroidowych leków przeciwzapalnych może być niezwykle istotnym podłożem wystąpienia ważnych interakcji, zarówno tych niepożądanych, jak i korzystnych z punktu widzenia farmakoterapii. Właściwości farmakokinetyczne NLPZ również są istotne i nie mogą być pominięte podczas planowanej racjonalnej politerapii lekowej.

## Płytki krwi

Niskie stężenie PGE2, poprzez działanie na receptor EP3, nasila agregację płytek krwi.

Prostaglandyna E2 w większym stężeniu, działając na receptory IP oraz prawdopodobnie

na EP2 oraz EP4, hamuje agregację płytek. Zarówno PGI2, jak i PGD2 in vitro odpowiadają za zatrzymanie procesu agregacji, poprzez dezaktywację zależnej od cAMP kinazy lekkich łańcuchów miozyny. Tromboksan stymuluje agregację płytek krwi poprzez aktywację PKC, zależnej od pobudzenia białka Gq. Ponadto Txa2 nasila odpowiedź trombiny oraz ADP, substancji uznawanych za silne stymulatory agregacji płytek [6].

W celu zahamowania aktywności płytek krwi, w prewencji przeciwzawałowej wykorzystywany jest kwas acetylosalicylowy (ASA), który nieodwracalnie hamuje aktywność COX-1, przyczyniając się do zmniejszenia wytwarzania tromboksanu.

W przypadku stosowania leków przeciwzkrzepowych (warfaryna, acenokumarol) powstaje ryzyko wystąpienia nasilonego krwawienia.

### Przewód pokarmowy

PGE2 oraz PGI2, poprzez aktywację receptorów EP3, stymulują wytwarzanie cytoprotekcyjnego śluzu oraz zwiększają pulę jonów wodorowęglanowych, odpowiedzialnych za zachowanie właściwej kwasowości soku żołądkowego. Zmniejszają także wydzielanie soku żołądkowego oraz pepsyny (poprzez pobudzenie receptorów EP3 hamowany jest szlak zależny od cAMP, aktywujący pompę protonową, znajdującą się w komórkach okładzinowych żołądka). PGE2 i analogi przyspieszają gojenie wrzodów żołądka oraz dwunastnicy [6].

Zahamowanie aktywności COX-1 przez kwas acetylosalicylowy oraz, w nieco mniejszym stopniu, przez nieselektywne NLPZ (ibuprofen, naproksen, diklofenak) skutkuje zmniejszonym wytwarzaniem mukoidalnej warstwy ochronnej żołądka. Wyrazem tego procesu może być zwiększone ryzyko pojawienia się wrzodów żołądka oraz wystąpienia

krwawienia z górnego odcinka przewodu pokarmowego [8].

Czynnikami mogącymi przyspieszyć opisane zjawisko są: zaawansowany wiek, wcześniejsze dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego, duże dawki NLPZ lub przyjmowanie kilku leków z tej grupy.

Mechanizm działania paracetamolu nie został do końca poznany i dzisiaj nie można jednoznacznie stwierdzić, która teoria jest prawdziwa. Ze względu na fakt, iż paracetamol nie hamuje istotnie obwodowej aktywności COX-1 i COX-2, nie ma wpływu na syntezę prostaglandyn (poza PGE2 ośrodkowo) [9]. Można zatem pominąć omawianie sugerowanych mechanizmów działania paracetamolu – ze względu na ich niepotwierdzoną rolę w występowaniu interakcji lekowych.

### Farmakokinetyka NLPZ i jej znaczenie w zakresie oceny ryzyka wystąpienia interakcji z innymi grupami leków

Oprócz samego mechanizmu działania leków z grupy NLPZ, istotne są także ich właściwości farmakokinetyczne. W zakresie interakcji lekowych szczególnie ważny będzie proces dystrybucji oraz eliminacji. Na poziomie wchłaniania może dojść do zmiany kwasowości soku żołądkowego, czego efektem będzie zmniejszenie absorpcji leków o charakterze zasadowym, ze względu na przesunięcie się stałej dysocjacji w kierunku formy zjonizowanej, która nie przechodzi przez błony. Jednakże najistotniejsze interakcje, tak jak już wcześniej wspomniano, rejestrowane są głównie na poziomie dystrybucji i wydalania.

### Dystrybucja

Większość NLPZ (także te dostępne bez recepty) silnie wiążą się z białkami osocza (95-99%), zwykle albuminami. Warunki, w których dochodzi do zmian stężenia białek

osocza mogą prowadzić do zwiększenia frakcji wolnego leku w osoczu, czego konsekwencją będzie wystąpienie efektów toksycznych. Silnie wiążące się NLPZ, mają duży potencjał wypierania innych leków (leki hipoglikemizujące, leki p/zakrzepowe) z połączeń z białkami, co może być przyczyną wystąpienia poważnych interakcji lekowych [6]. Klinicznie istotne okazało się oddziaływanie pomiędzy ASA a midazolamem. Przy jednoczesnym podawaniu wspomnianych wyżej leków rejestrowana była przyspieszona sedacja, na skutek podwyższonego stężenia wolnego midazolamu w osoczu [10].

### Metabolizm i eliminacja

Niesteroidowe leki przeciwzapalne jako leki o charakterze kwasów rywalizują z innymi kwasami na polu aktywnego wydzielenia w kanalikach nerkowych, co wiąże się ze zmniejszoną lub zwiększoną eliminacją danego leku z ustroju [6]. Ta interakcja wykorzystywana jest chociażby w przypadku zatrucia salicylanami, jeżeli niemożliwa jest do wykonania hemodializa [11].

Alkalizacja moczu przy użyciu cytrynianu potasu, wodorotlenku magnezu lub glinu znacząco obniża stężenie salicylanów w osoczu [12].

### Przykłady najistotniejszych interakcji lekowych pomiędzy NLPZ i paracetamolem a innymi grupami leków

#### Paracetamol – alkohol

Tak jak już wcześniej zostało zaznaczone, jednym z najczęściej kupowanych leków jest paracetamol. Jego powszechna dostępność (poza aptekami – kioski ruchu, sklepy spożywcze) może sprzyjać zwiększeniu potencjalnie niebezpiecznych interakcji.

Maksymalna dawka dobową paracetamolu dla dorosłego wynosi 4000 mg [13]. Jednakże stosowanie omawianego farmaceutyku

w podanej dawce nie zawsze będzie bezpieczne. Paracetamol nawet w dawkach terapeutycznych, przy jednoczesnym przewlekłym używaniu alkoholu, może wywoływać ciężkie działania niepożądane (włącznie ze zgonem), ze względu na hepatotoksyczność takiego połączenia.

90-96% przyjętej dawki paracetamolu ulega sprzężeniu z kwasem glukuronowym i siarkowym w wątrobie, prowadząc do powstania nieaktywnych metabolitów, natomiast 4-10% przy udziale izoenzymu wątrobowego CYP2E1 przekształcane jest w silnie hepatotoksyczny związek – N-acetylo-para-benzochinoiminę (NAPQI) [14,15]. U osób zdrowych niewielka ilość szkodliwego metabolitu jest bardzo szybko inaktywowana przez glutation w wątrobie oraz w innych tkankach [16,17]. Przy przedawkowaniu (zazwyczaj 7,5-15 g) rezerwy glutationu w wątrobie ulegają wyczerpaniu, skutkując zwiększonym przekształcaniem paracetamolu w NAPQI.

Etanol pełni rolę induktora izoenzymu CYP2E1, co może przyczyniać się do nasilenia przekształcania paracetamolu w NAPQI. Jednakże istotnym jest również fakt, iż alkohol etylowy metabolizowany jest przez wspomniany enzym, dlatego też przy jednoczesnym przyjęciu większych dawek alkoholu i paracetamolu, enzym ten musi zmetabolizować dwie substancje, co czyni go mniej wydajnym; konsekwencją jest zmniejszone powstawanie NAPQI [15,18]. Omawiany przypadek może wytłumaczyć sytuację, w której nierejestrowane są uszkodzenia wątroby o spodziewanym nasileniu u osób, które przedawkowały paracetamol, spożywając duże ilości alkoholu [19,20].

Zupełnie inaczej wygląda efekt połączenia etanolu i paracetamolu u osób pijących alkohol okazjonalnie, w rozsądnych ilościach. Sytuacja ta jest znacznie bardziej niebezpieczna,

gdyż alkohol zostanie zmetabolizowany i nie będzie mógł wypierać paracetamolu z połączenia z enzymem wątrobowym, natomiast efekt indukcji izoenzymu CYP2E1 pozostanie. Jest to przykład interakcji, który może prowadzić do poważnej hepatotoksyczności [21].

Jeszcze inaczej wygląda to w przypadku alkoholików, przewlekle i regularnie spożywających napoje wysokokowe. Dochodzi tutaj do zmniejszenia puli białek transportowych, odpowiedzialnych za dostarczanie glutationu do mitochondriów w hepatocytach [14,22]. Efektem będzie omawiana wcześniej sytuacja, gdzie NAPIQ nie będzie mogła być inaktywowana na skutek niedoboru glutationu, co może skutkować zwiększeniem ryzyka poważnego uszkodzenia wątroby.

### NLPZ – alkohol

W analizie dużej grupy pacjentów spożył więcej niż trzy razy w tygodniu alkoholu w połączeniu z NLPZ znacząco zwiększa ryzyko wystąpienia choroby wrzodowej żołądka i dwunastnicy [23]. Wiadomym jest fakt, iż przewlekle przyjmowanie niesteroidowych le-

ków przeciwzapalnych (zwłaszcza preferencyjnie działających na COX-1) może prowadzić do uszkodzeń przewodu pokarmowego na skutek zaburzenia syntezy prostaglandyny E2, odpowiedzialnej za zmniejszenie wydzielania kwasu solnego oraz za tworzenie śluzowej warstwy ochronnej żołądka. Etanol będzie nasilał proces niszczenia mukoidalnej powłoki. Zwiększeniu ulegnie także wydzielanie kwasu solnego [13,23,24-29]. W badaniach wykazano, iż jednoczesne przyjmowanie określonej objętości alkoholu (180 ml whisky lub 140 ml wódki albo 200 ml wina stołowego) w połączeniu z aspiryną w dawkach 300-600 mg powoduje dwukrotne zwiększenie ilości krwi w kale, w odniesieniu do przyjmowania samego kwasu acetylosalicylowego [25,26]. Podobną zależność zaobserwować można u pacjentów cierpiących na krwawienie z przewodu pokarmowego [27].

### NLPZ – leki hipotensyjne

Zarówno COX-1, jak i COX-2 odgrywają istotną rolę w zachowaniu homeostazy nerkowej, głównie przez produkcję prostaglandyn

Wybrane interakcje NLPZ dostępnych w sprzedaży OTC

Tabela 3

Leki wchodzące w interakcje	Oczekiwany skutek interakcji
leki przeciwkrzepliwe oraz NLPZ	zwiększone ryzyko krwawień oraz zwiększenie aktywności warfaryny
glikokortykosteroidy oraz NLPZ	zwiększone ryzyko niekorzystnego wpływu na przewod pokarmowy (podrażnienie, wrzody żołądka)
SSRI oraz NLPZ	zwiększone ryzyko krwawień z przewodu pokarmowego
kwas acetylosalicylowy (ASA) oraz ibuprofen/naproxen	zmniejszenie działania antyagregacyjnego aspiryny
leki przeciwcukrzycowe oraz NLPZ	nasilenie efektu hipoglikemizującego leków przeciwcukrzycowych
leki nadciśnieniowe	stosowanie NLPZ może powodować wzrost ciśnienia
lit oraz NLPZ	zwiększone stężenie litu w osoczu, ryzyko toksyczności
metotreksat	zmniejszone wydzielanie nerkowe metotreksatu, zwiększone stężenie metotreksatu w osoczu

i prostacyklin działających naczyniorozkurczo-wo, co powoduje zwiększony przepływ krwi przez nerki. Efektem tego jest nasilone wydalanie sodu i wody [30,31,32]. Efekt terapeutyczny leków  $\beta$ -adrenolitycznych (LBA), inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE) oraz diuretyków wydaje się być zależny od obecności wspomnianych wcześniej prostaglandyn [33].

Kwas acetylosalicylowy nie powinien wpływać na efekt terapeutyczny leków stosowanych w nadciśnieniu. Inaczej jest natomiast z NLPZ blokującymi także COX-2 (w sposób preferencyjny – meloksykam) lub na podobnym poziomie co COX-1 (ibuprofen, naproksen, diklofenak). Wykazano, iż przynajmniej częściowo tłumią one efekt terapeutyczny leków hipotensyjnych, przez blokowanie syntezy prostaglandyn w nerkach [34-41].

### **NLPZ – metotreksat**

W dawkach stosowanych podczas terapii onkologicznych metotreksat może wywołać poważne działania niepożądane w postaci trombocytopenii, neutropenii, uszkodzenia nerek. Ryzyko wymienionych, potencjalnie niekorzystnych skutków terapii metotreksatem jest niższe w przypadku leczenia RZS (reumatoidalne zapalenie stawów) lub innych schorzeń wymagających immunosupresji ze względu na stosowanie znacznie niższych dawek [42].

W połączeniu z niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ) istnieje duże ryzyko nasilenia wymienionych wcześniej działań niepożądanych, zwłaszcza przy stosowaniu wysokich dawek metotreksatu.

Powodem tej sytuacji jest zależność od NLPZ hamowanie syntezy prostaglandyn, odpowiedzialnych za zwiększony przepływ krwi przez nerki, czego skutkiem będzie obniżona eliminacja leku z organizmu [43].

W przypadku niskich dawek metotreksat nie daje poważnych interakcji, co mogą po-

twierdzać badania na 14 kobietach chorujących na RZS i przyjmujących metotreksat oraz 200 mg/d celekoksybu. Farmakokinetyka omawianego leku była porównywalna do placebo [44]. Podobnie stosowanie ibuprofenu (2400 mg/d) lub naproksenu (1000 mg/d) znacząco nie wpłynęło na eliminację leku [45,46]. Niemniej jednak sporadyczne doniesienia o poważnej toksyczności metotreksatu u pacjentów przyjmujących ten lek w niskich dawkach, stosujących równoległe NLPZ, sugerują, iż należy ściśle monitorować taką terapię.

### **NLPZ – sole litu**

Podobnie jak w przypadku metotreksatu, interakcje litu z niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi będą wynikały z zahamowania syntezy prostaglandyn w nerkach, czego efektem będzie zmniejszona eliminacja leku z ustroju, a co za tym idzie – niebezpieczna kumulacja mogąca prowadzić do silnej toksyczności wobec nerek oraz OUN [47]. Jednoczesne przyjmowanie ibuprofenu w dawce 1800 mg/d lub naproksenu w dawce 750 mg/d, podczas terapii solami litu, znacząco podniosło stężenie litu we krwi. Wahania były dość duże, średnia wzrostu stężenia w osoczu wyniosła 34% (12-66%) dla ibuprofenu [48] i 16% (0-42%) dla naproksenu [49].

W innych badaniach zanotowano 3-4-krotne podniesienie poziomu litu we krwi, co skutkowało wystąpieniem szkodliwych efektów terapii w postaci niezdolności ruchów (ataksja), dezorientacji, toksycznego uszkodzenia nerek. Przyczyną tak drastycznego wzrostu stężenia litu było przyjmowanie przez tydzień ibuprofenu w dawce 1600 mg/d przez pacjenta, który cierpiał na dolegliwości bólowe barku [47]. Ważnym jest więc, aby pacjent leczony solami litu był regularnie monitorowany (co 4-5 dni), zwłaszcza przy towarzyszącej terapii niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi.



## **NLPZ – selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (SSIR)**

Lekami przeciwdepresyjnymi bardzo często ordynowanymi przez lekarzy, także niespecjalistów, są inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI). Mechanizm ich działania polega na nasileniu przekazywania serotonergicznego na drodze zahamowania wychwytu serotoniny przez zakończenia presynaptyczne.

Udowodniono, iż SSRI mogą nasilać ryzyko krwawień z przewodu pokarmowego oraz sprzyjać uogólnionej gastrotoksyczności, wynikającej z zastosowania NLPZ. Dzieje się to na drodze kilku mechanizmów: aktywności przeciwplatek, zwiększenia kwasowości soku żołądkowego oraz hamowania syntezy cytoprotekcyjnych prostaglandyn (NLPZ, np. aspiryna) [8,50].

Podobnie jak neurony w OUN, tak i płytki krwi posiadają pompę wychwytu zwrotnego serotoniny oraz receptory serotoninowe [51,52]. Ponieważ płytki nie mają zdolności syntetyzowania serotoniny, wychwyt jej z krwi jest niezbędny, aby substancja ta mogła zostać zmagazynowana w płytkach. Uwolnienie serotoniny z płytek krwi umożliwia ich agregację. Leki z grupy SSRI zmniejszają wychwyt zwrotny serotoniny do płytek krwi i wywołują jej niedobór. Efektem będzie obniżone wydzielanie serotoniny, a co za tym idzie – osłabienie agregacji i wydłużenie czasu krwawienia [53].

W dwóch badaniach prowadzonych na pacjentach przyjmujących jednocześnie leki z grup SSRI i NLPZ, połączony iloraz szans dla krwawienia z górnego odcinka przewodu pokarmowego wyniósł odpowiednio 12,0 [54] i 16,7 [55].

Według wyników innego badania, stosowanie ASA u pacjentów przyjmujących inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny spowoduje wystąpienie krwawienia statystycznie u 0,5 na 100 pacjentów w skali roku. Natomiast je-

żeli dodatkowo stosowany jest klopidogrel (lek antyagregacyjny), krwawienie statystycznie wzrośnie do 1,5 pacjenta na 100 [50].

Istotnym czynnikiem wywołującym krwawienia może być fakt, iż niektóre SSRI hamują metabolizm wybranych NLPZ. Sertralina oraz paroksetyna są inhibitorami CYP2C9, izoenzymu odpowiedzialnego za metabolizm diklofenaku, ibuprofenu oraz naproksenu [56,57].

## **NLPZ – warfaryna**

Warfaryna jest lekiem przeciwzakrzepowym, powszechnie stosowanym w prewencji choroby niedokrwiennej serca, m.in. u pacjentów z utrwalonym migotaniem przedsionków [58]. Lek ten charakteryzuje się wysokim stopniem wiązania z białkami krwi oraz metabolizmem, za który odpowiedzialny jest enzym CYP2C9. Te dwie właściwości oraz wąski indeks terapeutyczny czynią warfarynę środkiem mogąącym wywoływać poważne interakcje, zwłaszcza z grupą NLPZ. ASA, ibuprofen oraz naproksen wiążą się silniej niż warfaryna z białkami, co może skutkować wypieraniem jej z tych połączeń. Zbyt duża ilość wolnej warfaryny we krwi będzie zwiększać ryzyko krwawień [59]. Istotny jest fakt, iż w przypadku zastosowania warfaryny z NLPZ mamy do czynienia z synergizmem wynikającym z mechanizmów działania omawianych leków.

Warfaryna hamuje zależne od witaminy K protrombinowe czynniki krzepnięcia, natomiast niesteroidowe leki przeciwzapalne (ASA – nieodwracalnie, naproksen, ibuprofen – odwracalnie) hamują aktywność COX-1. Efektem tego będzie niedobór tromboksanu, niezbędnego w procesie agregacji płytek krwi [60]. Tak jak wspominałem na początku, ważny jest również fakt, iż zarówno warfaryna, jak i diklofenak, naproksen oraz ibuprofen metabolizowane są przez ten sam izoenzym wątrobowy. Przy jednoczesnym przyjmowaniu omawia-

nych leków może dojść do sytuacji, w której ilość obecnego w organizmie enzymu będzie niewystarczająca i dojdzie do kumulacji warfaryny [61].

### **NLPZ – doustne leki przeciwcukrzycowe (DLPC)**

Jest to istotna interakcja mogąca doprowadzić pacjenta do silnej hipoglikemii, która może mieć poważne konsekwencje zdrowotne, jeżeli nie zostanie udzielona fachowa pomoc lekarska. Niesteroidowe leki przeciwzapalne, podobnie jak inne substancje lecznicze o charakterze kwasowym, charakteryzują się wysokim powinowactwem do białek krwi. Dzięki tej właściwości mają zdolność wypierania leków, które w słabszym stopniu wiążą się z albuminami osocza. W postaci związanej z białkami leki nie ulegają dystrybucji oraz nie są farmakologicznie aktywne. Uwalniając je z opisanych połączeń, organizm podnosi zbyt niskie stężenie leku we krwi, w momencie gdy jego część ulegnie metabolizmowi i eliminacji. Zatem możemy mówić o swego rodzaju rezerwarze leku w ludzkim ciele, który w razie potrzeby wyrównuje stężenie farmaceutyku. Gdy zastosujemy substancję silniej wiążącą się z albuminami, wzrośnie frakcja wolna leku słabiej związanego, co grozi ryzykiem wystąpienia hipoglikemii. Istotną interakcję NLPZ z lekiem przeciwcukrzycowym opisuje przypadek kliniczny 72-letniej pacjentki chorującej na cukrzycę typu 2 od 8 lat i przyjmującej glimepiryd w dawce 3 mg/d oraz metforminę w dawce 1500 mg/d. Pacjentka stosowała także leki z grupy NLPZ, tj. naproksen dwa razy na dobę po 250 mg (pierwsze 2 tygodnie), następnie dawka została zwiększona do 1000 mg/d. Poza wiedzą lekarza przyjmowany był doraźnie diklofenak w dawce 100 mg/d. Pacjentka

trafiła na oddział z objawami zaburzenia świadomości. Dodatkowo wystąpiła bladeść powłok, zimna i spocona skóra, tachykardia (120/min). Poziom glukozy we krwi wynosił 48 mg/dl. Po zebraniu wywiadu stwierdzono hipoglikemię – jako działanie niepożądane leków przeciwcukrzycowych w połączeniu z NLPZ. Wcześniej stosowane leki z grupy NLPZ zostały zamienione na preparat zawierający połączenie tramadolu z paracetamolem, aby w przyszłości wykluczyć ryzyko niebezpiecznych interakcji [62].

### **Podsumowanie**

Na przedstawionych przykładach interakcji leków z grupy NLPZ oraz paracetamolu z innymi lekami możemy stwierdzić, iż fakt dostępności wspomnianych substancji leczniczych w sprzedaży OTC może nie gwarantować bezpieczeństwa prowadzonej terapii, zwłaszcza u pacjentów poddawanych polifarmacji z powodu kilku schorzeń lub stosujących polipragmazję w samoleczeniu.

Należy nieustannie edukować pacjentów, by przed podjęciem decyzji o zażyciu *każdego* leku OTC koniecznie zapoznali się z ulotką okołolekową, a w razie wątpliwości zwrócili się do farmaceuty z prośbą o poradę. Dotyczy to zwłaszcza osób starszych, przyjmujących leki z różnych grup. Należy także przypominać, iż samoleczenie nigdy nie może być procesem przewlekłym – jest jedynie postępowaniem doraźnym, zazwyczaj kilkudniowym. Brak poprawy po krótkim okresie samoleczenia powinien skłonić pacjenta do wizyty u lekarza.

Podobnie jest w przypadku dzieci, które nie są „małymi dorosłymi”, ale wymagają dostosowania dawki (dawek) leku (leków) ze względu na odmienny metabolizm i zazwyczaj większą dynamikę choroby (a więc wyższe ryzyko szybkiego rozwoju ciężkich

objawów), także w zależności od wieku i wagi (powierzchni ciała). W przypadkach pediatrycznych leczenie dziecka przez jego opiekunów (też rodzaj samoleczenia) znajduje więc ograniczone zastosowanie, zakładające bardzo intensywną obserwację dziecka pod kątem dynamiki objawów chorobowych i ewentualnego wystąpienia działań niepożądanych.

### Piśmiennictwo

- Pappas DE, Hendley JO. The Common Cold and Decongestant Therapy. *Pediatr. Rev.* 2011; 32:47-55.
- Shehab N, Schaefer MK, Kegler SR, Budnitz DS. Adverse events from cough and cold medications after a market withdrawal of products labeled for infants. *Pediatrics. Rev.* 2010;126:1100-1107.
- Korbut R, Olszanecki R, Wołkow P, i wsp. *Farmakologia*, Wyd. I, Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa, 2012.
- Gaziano JM. Non-narcotic analgesics and hypertension. *Am J Cardiol.* 2006;97:10-16.
- Wilcox CM, Cryer B, Triadafilopoulos G. Patterns of use and public perception of over-the-counter pain relievers: Focus on nonsteroidal antiinflammatory drugs. *J Rheumatol.* 2005;32:2218-2224.
- Brunton L, Chabner B, Knollman B. Goodman & Gilman's *The Pharmacological Basis*
- Morgan T, Anderson A. The effect of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on blood pressure in patients treated with different antihypertensive drugs. *J Clin Hypertens.* 2003; 5(1):53-57.
- Awtry EH, Loscalzo J. Aspirin. *Circulation.* 2000;101:1206-1218.
- Botting R, Ayoub S. COX-3 and the mechanism of action of paracetamol/acetaminophen. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids*, 2005;72, 85-87.
- Dundee J, Halliday N, McMurray T. Aspirin and probenidic pretreatment influences the potency of thiopentone and the onset of action of midazolam. *Eur J Anaesthesiol* 1986; 3(3):247-251.
- Higgins R, Connolly J, Hendry B. Alkalinization and hemodialysis severe salicylate poisoning: comparison of elimination techniques in the same patient. *Clin Nephrol.* 1998; 50(3):178-83.
- Proudfoot A, Krenzle E, Brent J, i wsp. Does urine alkalization increase salicylate elimination? If so, why? *Toxicol Rev* 2003; 22(3): 129-136.
- Hersh EV, Moore PA, Ross GL. Over-the-counter analgesics and antipyretics: A critical assessment. *Clin Ther.* 2000;22:500-548.
- Rumack BH. Acetaminophen hepatotoxicity: The first 35 years. *J Toxicol Clin Toxicol.* 2002;40:3-20.
- Forrest JA, Clements JA, Prescott LF. Clinical pharmacokinetics of paracetamol. *Clin Pharmacokinet.* 1982;7:93-107.
- Gimbel JS, Brugger A, Zhao W, et al. Efficacy and tolerability of celecoxib versus hydrocodone/acetaminophen in the treatment of pain after ambulatory orthopedic surgery in adults. *Clin Ther.* 2001 ;23:228-24.
- Verhagen AP, Damen L, Berger MY, i wsp. Is any one analgesic superior for episodic tension-type headache? *J Fam Pract.* 2006;55:1064-1072.
- Slatery JT, Nelson SD, Thummel KE. The complex interaction between ethanol and acetaminophen. *Clin Pharmacol Ther.* 1996;60:241-246.
- Critchley JA, Dyson EH, Scott AW, et al. Is there a place for cimetidine or ethanol in the treatment of paracetamol poisoning? *Lancet.* 1983;1:1375-1376.
- Rumack BH, Peterson RC, Koch GG, Amara IA. Acetaminophen overdose. 662 Cases with evaluation of oral acetylcysteine treatment. *Arch Intern Med.* 1981 ;141:380-385.
- Thummel KE, Slatery JT, Ro H, i wsp. Ethanol and production of the hepatotoxic metabolite of acetaminophen in healthy adults. *Clin Pharmacol Ther.* 2000;67:591-599.
- Lauterburg BH, Velez ME. Glutathione deficiency in alcoholics: Risk factor for paracetamol hepatotoxicity. *Gut.* 1988;29:1153-1157.
- Bawurt N, Abasiyanik MF, Sander E, Salih BA. Canonical correlation analysis of factors involved in the occurrence of peptic ulcers. *Dig Dis Sci.* 2007;52:140-146.
- Jenkins JK, Seligman PJ. Analysis and recommendations for agency action regarding non steroidal anti-inflammatory drugs and cardiovascular risk [FDA Web site], <http://www.fda.gov/cder/drug/infopage/COX2/NSAIDdecisionMemo.pdf> Accessed August 7, 2007.
- Goulston K, Cooke AR. Alcohol, aspirin, and gastrointestinal bleeding. *BMJ.* 1968;4:644-645.
- DeSchepper PJ, Tjandramaga TB, De Roo M, i wsp. Gastrointestinal blood loss after diflunisal and after aspirin: Effect of ethanol. *Clin Pharmacol Ther.* 1978;23:669-676.
- Needham CD, Kyle J, Jones PF, et al. Aspirin and alcohol in gastrointestinal haemorrhage. *Gut.* 1971 ;12:819-821.
- Kaufman DW, KellyJP, Wiholm BE, i wsp. The risk of acute major upper gastrointestinal bleeding among users of aspirin and ibuprofen at various levels of alcohol consumption. *Am J Gastroenterol.* 1999;94: 3189-3196.
- Neutel CI, Appel WC. The effect of alcohol abuse on the risk of NSAID related gastrointestinal events. *Ann Epidemiol.* 2000;10:246-250.
- Hersh EV, Lally ET, Moore PA. Update of cyclooxygenase inhibitors: Has a third COX isoform entered the fray? *Curr Med Res Opin.* 2005;21: 1217-1226.
- Brater DC, Harris C, Redfern JS, Gertz BJ. Renal effects of COX-2-selective inhibitors. *Am J Nephrol.* 2001;21:1-15.
- Curtis SP, NgJ, Yu Q, et al. Renal effects of etoricoxib and comparator nonsteroidal anti-inflammatory drugs in controlled clinical trials. *Clin Ther.* 2004;26:70-83.
- Houston MC. Nonsteroidal antiinflammatory drugs and antihypertensives. *AmJMed.* 1991;90:42S-47S. in the same patient. *Clin Nephrol* 1998; 50(3): 178-183.
- Radack KL, Deck CC, Bloomfield SS. Ibuprofen interferes with the efficacy of antihypertensive drugs. A randomized, double-blind, placebocontrolled trial of ibuprofen compared with acetaminophen. *Ann Intern Med.* 1987;107:628-635.
- Abate MA, Layne RD, Neely JL, D'Alessandri R. Effect of naproxen and sulindac on blood pressure response to atenolol. *DICP.* 1990;24: 810-813.
- Pope JE, Anderson JJ, Felson DT. A meta-analysis of the effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on blood pressure. *Arch Intern Med.* 1993;153:477-484.
- MacFarlane LL, Orak DJ, Simpson WM. NSAIDs, antihypertensive agents and loss of blood pressure control. *Am Fam Physician.* 1995;51: 849-856.
- Izhar M, Alausa T, Folker A, i wsp. Effects of COX inhibition on blood pressure and kidney function in ACE inhibitor-treated blacks and Hispanics. *Hypertension.* 2004;43:573-577.
- Nietert PJ, Ornstein SM, Dickerson LM, Rothenberg RJ. Comparison of changes in blood pressure measurements and antihypertensive therapy in older, hypertensive, ambulatory care patients prescribed celecoxib or rofecoxib. *Pharmacotherapy.* 2003;23: 1416-1423.

Całość piśmiennictwa dostępna w redakcji

mgr Szymon Drygala  
[szymon.drygala@umb.edu.pl](mailto:szymon.drygala@umb.edu.pl)