



Dr Jarosław Woroń

NIEKORZYSTNE INTERAKCJE LEKÓW W FARMAKOTERAPII BÓLU OSTREGO

Zakład Farmakologii Klinicznej Katedry
Farmakologii CM UJ Kraków
Oddział Kliniczny Leczenia Bólu

LEKI PRZECIWBÓLOWE – JAK DZIAŁAJĄ?

NLPZ	PARA-CETAMOL	METAMIZOL	NEFOPAM	TRAMADOL
<ul style="list-style-type: none"> ▪ hamują COX ▪ hamują ekspresję indukowanej NOS ▪ hamują NF kappa B ▪ hamują adhezję i agregację leukocytów ▪ aktywizują układ lipoksyny A 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ hamuje COX-3 izoformę cyklooksygenazy występującą w OUN ▪ hamuje syntezę tlenku azotu ▪ aktywuje serotoniner-giczny komponent układu antynocyceptywnego 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ hamuje COX-2 i COX-3, nasila syntezę substancji przeciwbólowych, hamuje zwrotne wchłanianie adenozyiny w OUN - zmniejsza napięcie mięśni gładkich 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ hamuje wychwyt zwrotny serotoniny i noradrenaliny w układzie antynocyceptywnym ▪ siła działania przeciwbólowego stanowi 40-60% działania przeciwbólowego morfiny 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ działa poprzez receptory opioidowe i hamuje wychwyt zwrotny serotoniny i noradrenaliny w układzie antynocyceptywnym

PODZIAŁ NIESTEROIDOWYCH LEKÓW PRZECIWBÓLOWYCH

Preferencyjne inhibitory COX-1

Aspiryna
Indometacyna
Ketoprofen

Leki o podobnym działaniu na COX-1 i COX-2

Naproksen
Ibuprofen
Piroksykam
Diklofenak
Nabumeton

Preferencyjne inhibitory COX-2

Nimesulid
Meloksykam

Selektywne inhibitory COX-2

Celekoksyb
Waldekoksyb
Etorikoksyb
Parekoksyb
Lumirakoksyb

Leki przeciwbólowe pozbawione działania przeciwzapalnego

Paracetamol
Metamizol
Nefopam

STOSOWANIE NLPZ A USZKODZENIE GÓRNEGO ODCINKA PRZEWODU POKARMOWEGO

Do istotnych powikłań ze strony górnego odcinka przewodu pokarmowego dochodzi u:

- **1/20 osób stosujących NLPZ w wieku do 60 roku życia**
- **1/7 powyżej 60 roku życia**

STOSOWANIE NLPZ

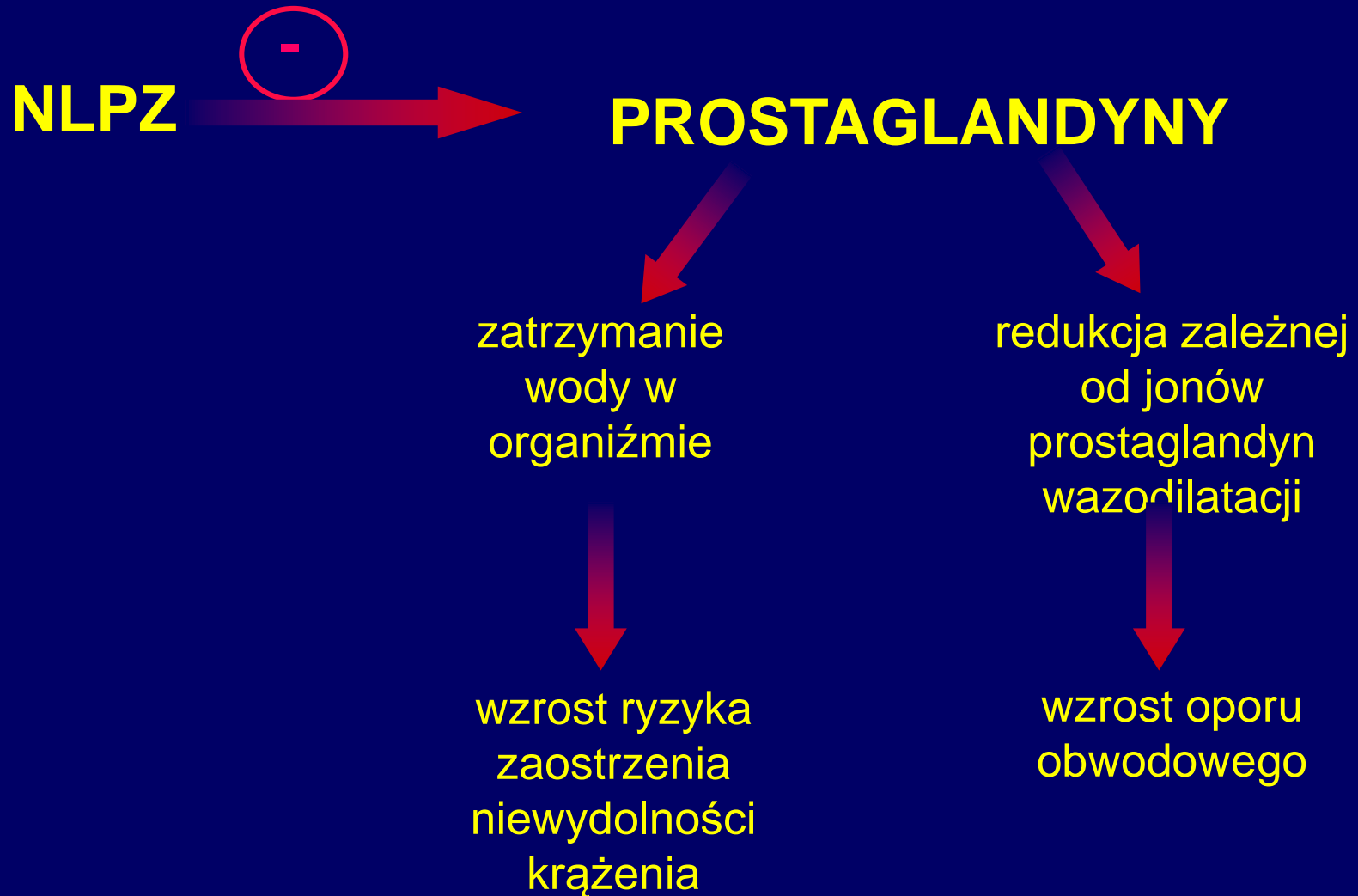
częstość powikłań (/100 chorych/rok)

wiek powyżej 65 roku życia + choroba wrzodowa w wywiadzie	28%
powikłanie choroby wrzodowej w przeszłości	18,8%
ciężka postać reumatoidalnego zapalenia stawów	14,3%
choroba wrzodowa w wywiadzie	13,5%
stosowanie h2-blokerów	8,8%
wiek powyżej 65 roku życia	8,6%
stosowanie steroidów	5,7%

Gastrotoksyczność NLPZ nasilają

- **Inne równocześnie stosowane NLPZ – łączenie NLPZ jest błędem. Brak synergizmu działania terapeutycznego, natomiast synergizm działań niepożądanych.**
- **Glikokortykosteroidy – synergiczny efekt ulcerogenny**
- **Bifosfoniany**
- **Doustne leki przeciwzakrzepowe – wzrost ryzyka krwawień z górnego odcinka przewodu pokarmowego**
- **Inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny – hamują wychwyt zwrotny serotoniny przez płytki krwi.**
- **Spironolakton – hamuje procesy włóknienia, które towarzyszą gojeniu uszkodzeń górnego odcinka przewodu pokarmowego. U osób stosujących łącznie spironolakton i leki ulcerogenne ryzyko uszkodzenia górnego odcinka przewodu pokarmowego jest 7,3 razy wyższe w porównaniu do grupy kontrolnej (*BMJ* 2006, 333, 330)**
- **Mukolityki – depolimeryzują śluz.**

NIEBEZPIECZEŃSTWO STOSOWANIA NLPZ U OSÓB W PODESZŁYM WIEKU



NLPZ A RYZYKO NIEWYDOLNOŚCI KRAŻENIA

**Współczynnik prawdopodobieństwa (iloraz szans)
wystąpienia niewydolności krążenia
(populacja pacjentów w wieku >76 lat)**

choroby serca	NLPZ	współczynnik prawdopodobieństwa
—	—	1
—	+	2,1
+	+	10,4

PODWÓJNA BLOKADA UKŁADU RENINA- ANGIOTENSYNA JEST NIEWSKAZANA (KOJARZENIE ACEI + SARTANY)

- ↑ Kreatynina**
- ↑ Konieczność dializ**
- ↑ ryzyka uszkodzenia nerek u pacjentów stosujących równocześnie NLPZ**

U pacjentów z niewydolnością serca

- ↑ ryzyka hipotensji**
- ↑ ryzyka uszkodzenia nerek**
- ↑ hiperkaliemii**

(Messerli, I Am Coll of Cardiology, 2009, 53, 468))

NLPZ

```
graph TD; NLPZ --> Zmniejszaja[zmniejszają efekt działania]; NLPZ --> Nasilaja[nasilają działanie];
```

zmniejszają efekt działania

- inhibitorów konwertazy angiotensyny
- sartanów
- diuretyków pętlowych
- leków beta adrenolitycznych
- przeciwplatekcyjnych dawek aspiryny

nasilają działanie

- doustnych leków przeciwcukrzycowych
- sulfonamidów
- doustnych leków przeciwzakrzepowych
- leków przeciwpadaczkowych silnie wiążących się z białkami krwi

NIEKORZYSTNE INTERAKCJE NLPZ Z LEKAMI STOSOWANYMI W FARMAKOTERAPII CHORÓB UKŁADU SERCOWO-NACZYNIOWEGO

Mechanizm interakcji – zahamowanie zależnych od prostaglandyn mechanizmów działania leków krążeniowych.

Największe ryzyko interakcji – pacjenci przyjmujący ACEI, beta blokery, diuretyki.

Najmniejsze ryzyko – pacjenci leczeni antagonistami wapnia

(Hypertension, 2005, 1, 1)

SKOJARZENIE SZCZEGÓLNIIE NIEBEZPIECZNE

ACEI + DIURETYK + NLPZ

Ryzyko niewydolności nerek

Czynniki ryzyka:

- obecne zaburzenia wydolności nerek
- pacjenci powyżej 70 r. ż.

1. *Heerdink E R i wsp Arch. Int. Med., 1998, 158, 1108*
2. *Thomas M i wsp, MJA, 2000, 172, 184*
3. *Boyd W i wsp, MJA 2000, 173, 274*

NIEKORZYSTNA INTERAKCJA ASPIRYNA + IBUPROFEN

Jednoczesne podanie Aspiryny (81mg) i Ibuprofenu (400 mg) może zmniejszać skuteczność Aspiryny stosowanej we wtórnej prewencji zawału mięśnia sercowego.

Aby ograniczyć ryzyko tej interakcji ibuprofen powinien być przyjmowany 8 godzin przed lub 30 minut po podaniu aspiryny

(Reactions, 2006, 1119)

STOSOWANIE METAMIZOLU A RYZYKO AGRANULOCYTOZY

**Holenderskie badanie kohortowe prowadzone
w szpitalach w latach 1987 - 1990**

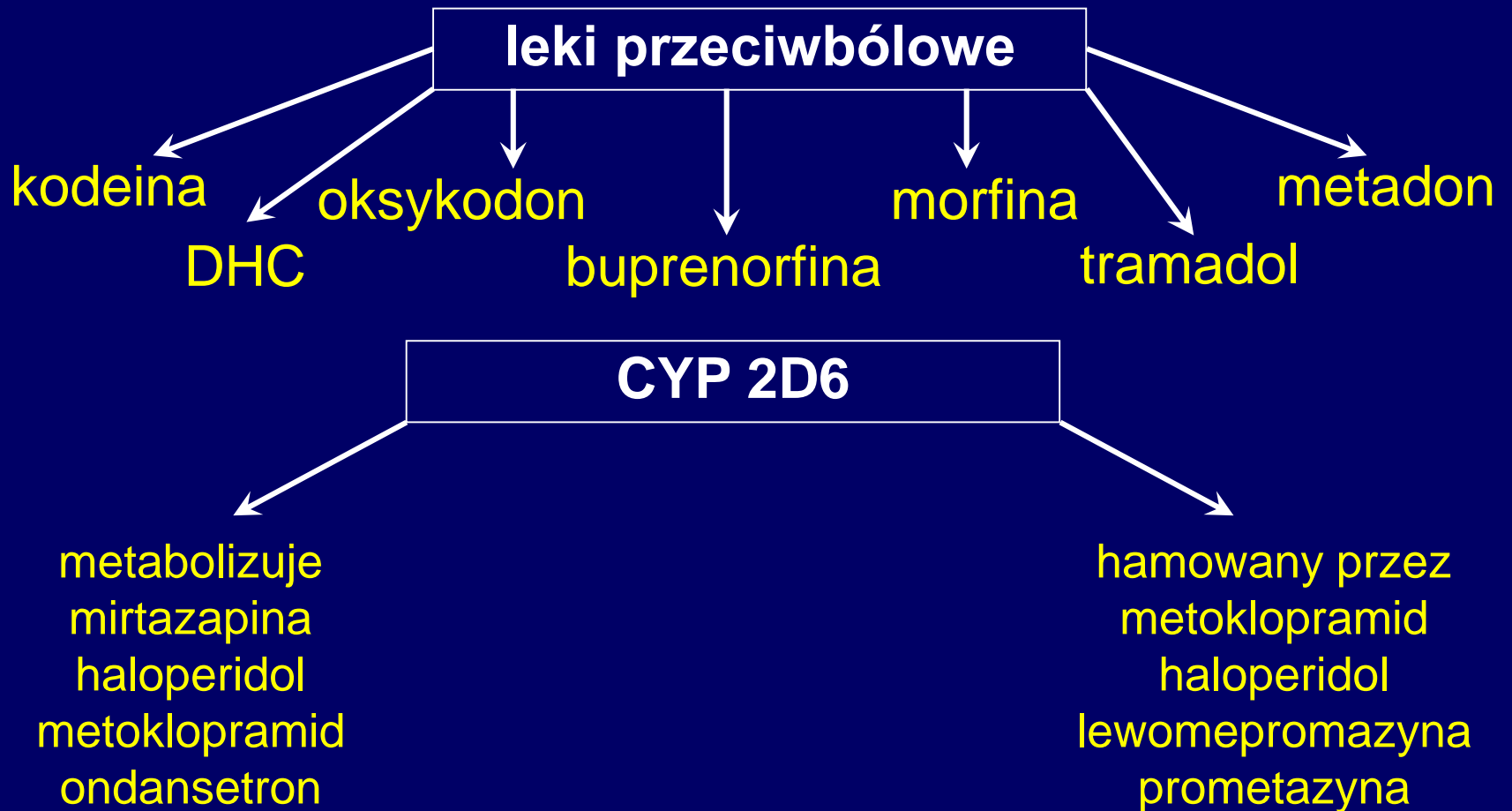
LEK	WZGLĘDNE RYZYKO NEUTROPENII (95% CI)
leki przeciwtarczycowe	114,8 (60,5 – 218,6)
NLPZ	2,5 (1,3 – 4,9)
paracetamol	2,4 (1,1 – 4,9)
salicylany	3,6 (1,3 – 9,3)
metamizol	26,4 (4,4 – 111, 1)

(Klauw, Arch. Int. Med. 1999, 159, 369)

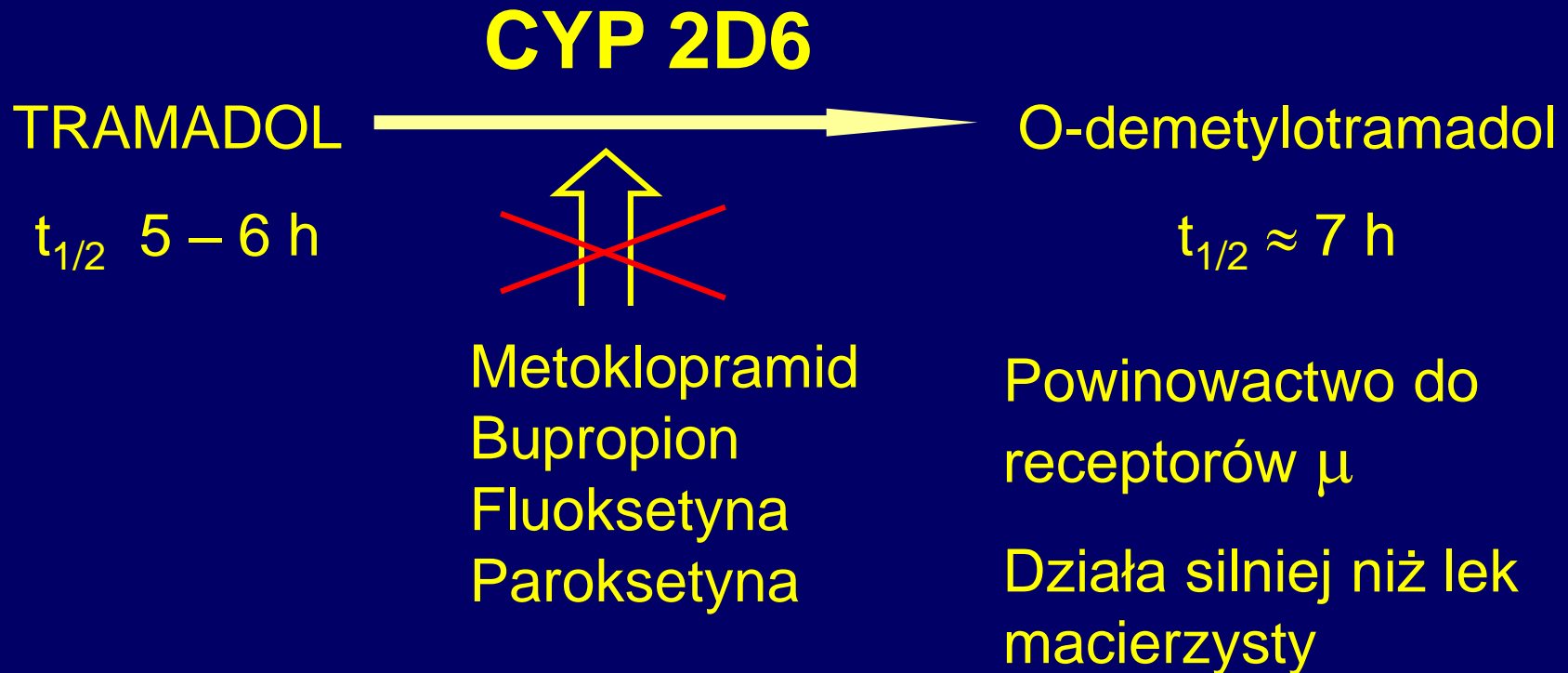
Współczynniki raportowania wybranych hematologicznych działań niepożądanych (Proportional Reporting Ratio – PRR) dla nienarkotycznych leków przeciwbólowych obliczone na podstawie danych z bazy raportów działań niepożądanych WHO dla leków dostępnych w Polsce

LEK	AGRANULOCYTOZA (PRR)	NEUTROPENIA (PRR)
kwas acetylosalicylowy	2,15	0,17
ibuprofen	2,66	0,22
metamizol	56,42	6,69
paracetamol	2,25	0,63

GENETYCZNIE UWARUNKOWANY WOLNY METABOLIZM CYP 2D6, A RYZYKO WYSTĄPIENIA DZIAŁAŃ NIEPOŻĄDANYCH



INTERAKCJE TRAMADOLU

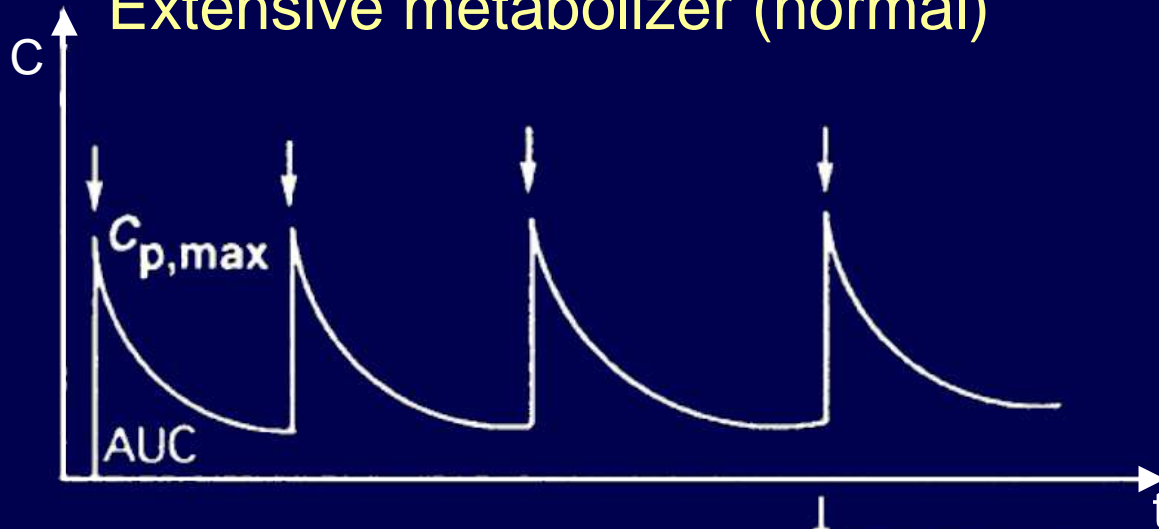


↑ serotonina – SSRI, TLPD, LPP, mirtazapina, wenlafaksyna
Karbamazepina ↑↑ metabolizm tramadolu

NUDNOŚCI I WYMIOTY

- **D 2- metoklopramid, haloperidol**
- **H 1- neuroleptyki np. lewomepromazyna, prometazyna**
- **DOR- nalokson**
- **5-HT 3- setrony**
- **M- butylobromek hioscyny, antyhistaminiki I generacji**
- **NK 1- aprepitant**
- **CB 1- dronabinol**

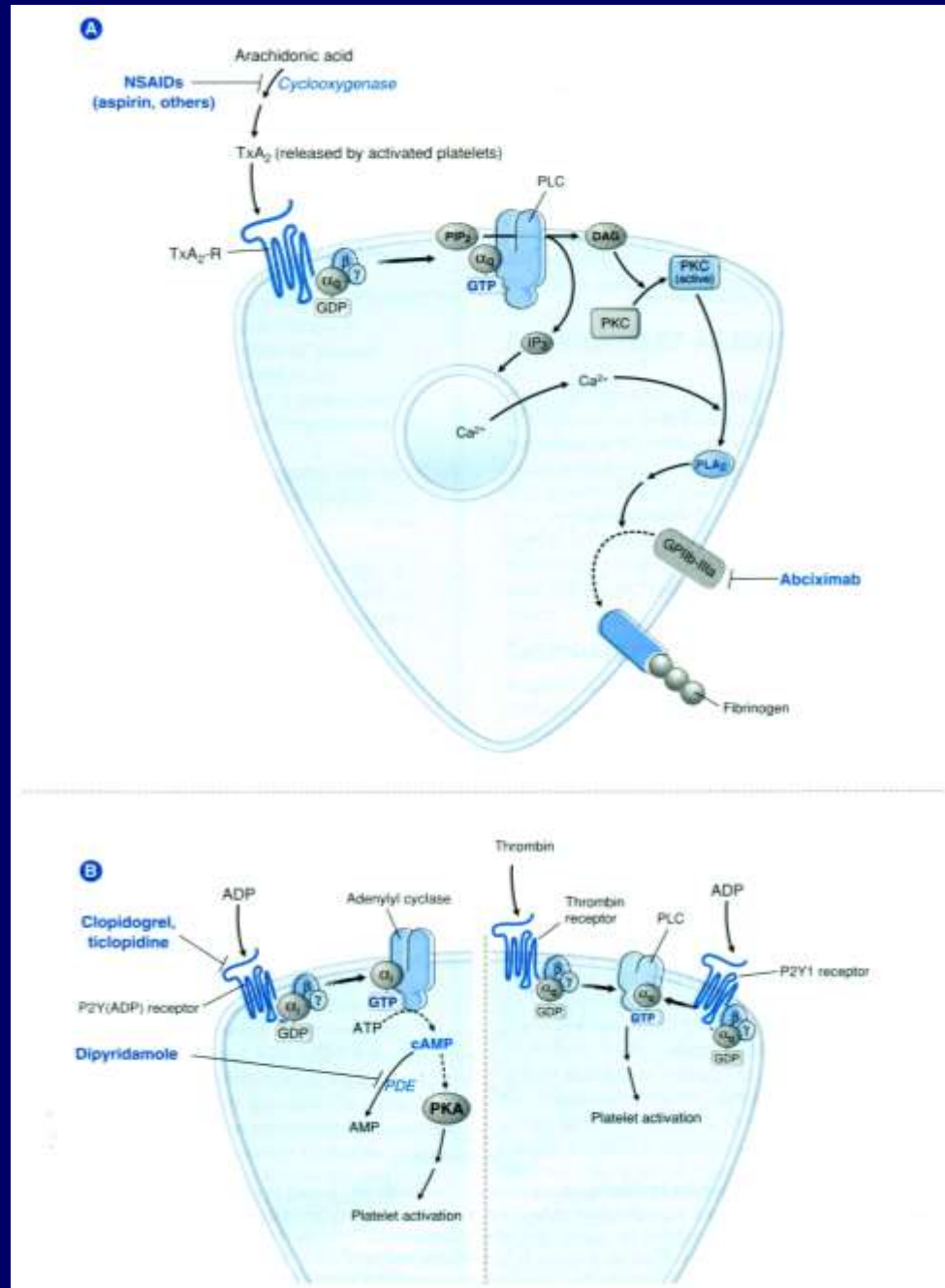
Extensive metabolizer (normal)



Poor metabolizer



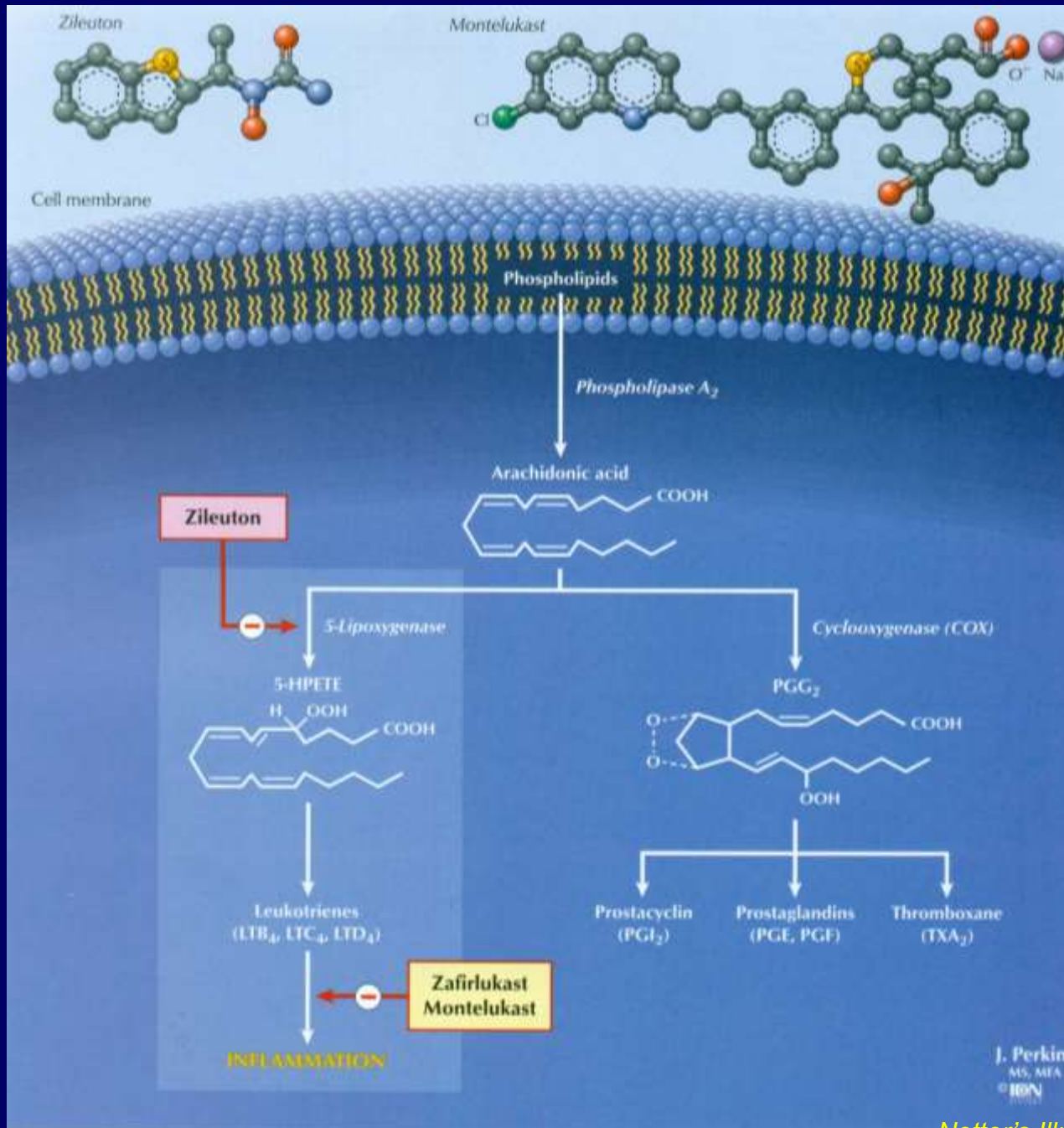
Mechanizm działania leków przeciwplatekowych



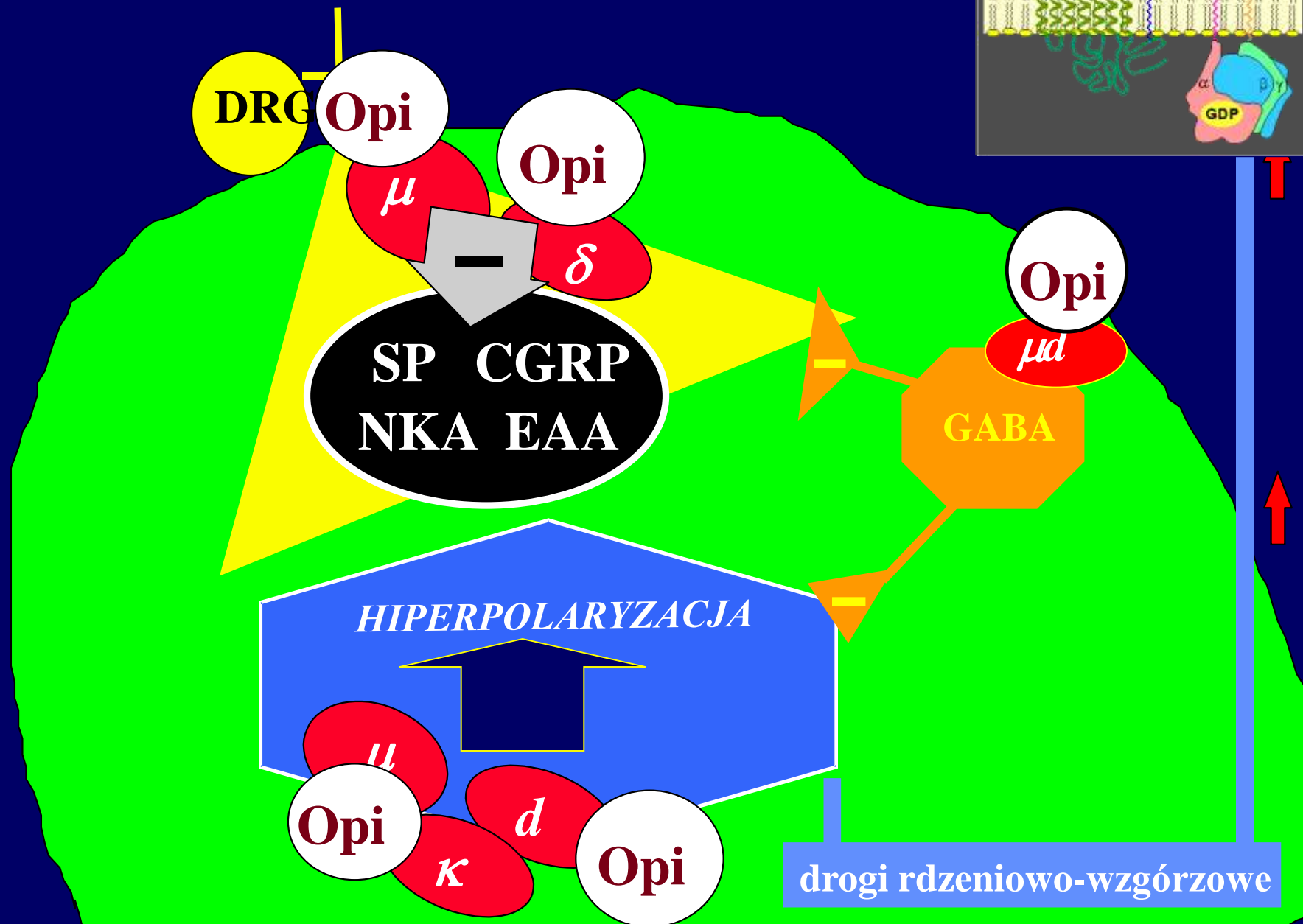
Wpływ diuretyków na gospodarkę wodno-elektrolitową

Grupa leków	NaCl	NaHCO ₃	K ⁺	pH
Inhibitory anhidrazy węglanowej	+	+++	+	↓
Diuretyki pętlowe	++++	0	+	↑
Tiazydy	++	+	+	↑
Pętlowe + tiazydy	+++++	+	++	↑
Diuretyki oszczędzające potas	+	+	-	↓

Leki antyleukotrienowe



Mechanizm działania opioidów



Opioidowe leki przeciwbólowe- kojarzyć czy nie kojarzyć ?

(Woroń, Dobrogowski. Anestezjologia i Ratownictwo 2012)

- **Morfina + oksykodon- synergizm działania, wpływ na różne typy receptorów opioidowych**
- **Morfina + fentanyl- różnice w farmakokinetyce**
- **Buprenorfina + czysti agoniści receptorów opioidowych- tak, gdyż w zakresie dawek terapeutycznych buprenorfina zachowuje się jak czysty agonista**
- **Morfina, oksykodon (ale nie fentanyl- CYP3A4) + metadon- różnice w farmakokinetyce, dodatkowy wpływ metadonu na receptor NMDA**
- **Silne opioidy + słabe opioidy- NIE- słabe opioidy wykazują efekt pułapowy co może zmniejszać skuteczność silnych opioidów**

HIPERALGEZJA INDUKOWANA OPIOIDOWYMI LEKAMI PRZECIWBÓLOWYMI

- **Unikać szybkiej eskalacji dawek**
- **Zalecane miareczkowanie w celu określenia rzeczywistego zapotrzebowania na lek przeciwbólowy**
- **Wskazana terapia multimodalna bólu- łączenie opioidów z lekami nieopiodowymi oraz koanalgetykami**
- **Gabapentynoidy zmniejszają ryzyko wystąpienia hiperlacjezji (Dickenson 2012)**
- **W przypadku wystąpienia hiperlacjezji – rotacja opioidów- metadon, buprenorfina, stosowanie antagonistów NMDA**