



LÉKOVÉ INFORMAČNÍ CENTRUM

FARMACEUTICKÁ FAKULTA UK V HRADCI KRÁLOVÉ
FAKULTNÍ NEMOCNICE HRADEC KRÁLOVÉ

Kontakt: Lékové informační centrum, Katedra sociální a klinické farmacie, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové, Univerzita Karlova, Akademika Heyrovského 1203, 500 05 Hradec Králové

lic@faf.cuni.cz | <https://www.faf.cuni.cz/LIC/>

Dotaz

Expertní pohled LIC na zařazení ibuprofenu mezi vyhrazená léčiva.

Tazatel: Česká lékárnická komora

Odpověď

Proč zařadit léčivo mezi vyhrazená léčiva

Řešení akutní bolesti

Akutní bolest může výrazně ovlivnit kvalitu života. Dostupné řešení v pobobě ibuprofenu může přinést okamžitou úlevu a umožnit jedincům s akutní bolestí normálně fungovat.

Dávková závislost nežádoucích účinků

Ibuprofen je spojen se zvýšeným kardiovaskulárním rizikem v dávce od 2400 mg/den.¹ Epidemiologické studie nepoukazují na zvýšené riziko arteriálních trombotických příhod při podávání nízkých dávek ibuprofenu (např. ≤ 1200 mg/den).² Výskyt některých nežádoucích účinků lze minimalizovat podáváním nejnižší účinné dávky po nejkratší dobu.²

Proč nezařadit léčivo mezi vyhrazená léčiva

Ibuprofen patří do skupiny nesteroidních antiflogistik (NSAIDs), které jsou charakteristické skupinovými nežádoucími účinky (tzv. class efekt). Z nežádoucích účinků NSAIDs je nejzávažnější poškození gastrointestinálního traktu, hepatopatie, nefropatie a zvýšené kardiovaskulární riziko.³

Gastrointestinální krvácení, ulcerace a perforace

Používání NSAIDs, zejména neselektivních NSAIDs, jako je ibuprofen, je spojeno se zvýšeným rizikem závažných nežádoucích účinků na gastrointestinální trakt, včetně gastrointestinálního krvácení, ulcerací a perforace.⁴ Gastrointestinální krvácení, ulcerace a perforace, které mohou být fatální, byly hlášeny u všech NSAID kdykoliv během léčby, s varujícími příznaky ale i bez nich, i bez předchozí anamnézy závažných gastrointestinálních příhod.² Pacienti s anamnézou gastrointestinální toxicity, obzvláště ve starším věku, musí být poučeni, aby včas hlásili všechny neobvyklé gastrointestinální příznaky (zejména gastrointestinální krvácení), především na počátku léčby. Zvláštní pozornost je doporučována u pacientů užívajících konkomitantní léčbu, která by mohla zvyšovat riziko ulcerací nebo krvácení (např. perorálně podávané kortikosteroidy, antikoagulantia jako warfarin, SSRI nebo antiagregancia jako kyselina acetylsalicylová).² Ibuprofen je kontraindikován u pacientů s anamnézou gastrointestinálního krvácení nebo perforace ve vztahu k předchozí léčbě NSAID, aktivní nebo anamnesticky rekurentní peptický vřed / hemoragie.² U starších pacientů je zvýšený výskyt nežádoucích reakcí na NSAID, zejména gastrointestinálního krvácení a perforací, které mohou být fatální.²

Lékové informační centrum jako společné pracoviště Farmaceutické fakulty UK v Hradci Králové a Fakultní nemocnice Hradec Králové poskytuje zpracování a interpretaci odborných informací v oblasti farmakoterapie s respektováním principů medicíny založené na důkazu.

Dotazy zpracované Lékovým informačním centrem jsou určeny pro odbornou veřejnost. Odpovědi jsou připraveny s maximální pečlivostí na základě odborných informačních zdrojů, podle nejlepšího vědomí a svědomí. Neručíme však za bezchybnost a úplnost všech informací. Poskytované informace nejsou určeny ke komerčnímu použití a smějí být dále šířeny a publikovány pouze se svolením autorů.

Kardiovaskulární riziko

Používání NSAIDs je spojeno se zvýšeným rizikem vážných kardiovaskulárních událostí, včetně akutního infarktu myokardu a cévní mozkové příhody.⁴ Nově vzniklá hypertenze nebo zhoršení hypertenze může nastat při užívání NSAID, což může také přispět ke zvýšenému riziku kardiovaskulárních událostí.⁴ Ke zvýšení krevního tlaku dochází u hypertenzních i normotenzních pacientů.^{5, 6} Nově vzniklé nebo zhoršující se srdeční selhání může nastat při užívání NSAIDs, včetně ibuprofenu, což vede ke zvýšenému riziku hospitalizace pro srdeční selhání a úmrtí u pacientů se srdečním selháním.⁴ Srdeční selhání (diagnóza I50) představuje nejčastější příčinu hospitalizací na interních odděleních v České republice.⁷ Užívání NSAIDs je spojeno se zvýšenou pravděpodobností hospitalizace pro srdeční selhání.^{8,9} NSAIDs jsou často používány u pacientů s srdečním selháním a jsou spojeny s zvýšeným rizikem úmrtí a kardiovaskulární morbidit.¹⁰ Vzhledem k tomu, že i běžně používané NSAIDs vykazují zvýšené riziko, vyvážení mezi rizikem a přínosem vyžaduje pečlivé zvážení při podávání jakéhokoli NSAIDs pacientům s srdečním selháním.¹⁰ Jelikož je srdeční selhání častou příčinou morbidit a mortality ve společnosti, i malé zvýšení rizika se může promítnout do významného zatížení nemocí a představovat problém pro veřejně zdraví.¹¹

Zahájení léčby u pacientů s anamnézou hypertenze a/nebo srdečního selhání je třeba konzultovat s lékařem nebo lékárníkem, protože v souvislosti s léčbou NSAIDs byly hlášeny případy retence tekutin, hypertenze a edémů. Pacienti s nekontrolovanou hypertenzí, kongestivním srdečním selháním (NYHA II–III), prokázanou ischemickou chorobou srdeční, onemocněním periferních tepen a/nebo cerebrovaskulárním onemocněním smí být léčeni ibuprofenem pouze po důkladném zvážení.²

Vliv na ledviny

NSAIDs mohou vyvolat několik různých forem poškození ledvin, včetně hemodynamicky mediovaného akutního poškození ledvin (acute kidney injury, AKI), poruchy elektrolytů a acidobazické rovnováhy, akutní intersticiální nefritidy, která může být doprovázena nefrotickým syndromem a papilární nekrózou.¹²

Hepatotoxicita

NSAIDs, včetně ibuprofenu, mohou způsobit mírné zvýšení transamináz, zejména při vyšších dávkách. Zřídka může dojít k vážnému poškození jater.⁴

Hematologické účinky

V důsledku inhibice cyklooxygenázy COX-1 mohou pacienti vykazovat sníženou adhezi a agregaci destiček a následné prodloužení doby krvácení.⁴

Hypersenzitivní a respirační reakce

U pacientů s alergickým onemocněním nebo bronchiálním astmatem i v anamnéze, může dojít k exacerbaci bronchospasmu. Ibuprofen je kontraindikován u pacientů s přecitlivělostí na NSAIDs projevující se jako astma, angioedém, urtikaria nebo rinitida.²

Lékové interakce

Lékové interakce se stávají stále více závažným a častějším problémem z důvodu stárnutí populace a s tím související častější polyfarmakoterapie.

Lékové informační centrum jako společné pracoviště Farmaceutické fakulty UK v Hradci Králové a Fakultní nemocnice Hradec Králové poskytuje zpracování a interpretaci odborných informací v oblasti farmakoterapie s respektováním principů medicíny založené na důkazu.

Dotazy zpracované Lékovým informačním centrem jsou určeny pro odbornou veřejnost. Odpovědi jsou připraveny s maximální pečlivostí na základě odborných informačních zdrojů, podle nejlepšího vědomí a svědomí. Neručíme však za bezchybnost a úplnost všech informací. Poskytované informace nejsou určeny ke komerčnímu použití a smějí být dále šířeny a publikovány pouze se svolením autorů.

Kombinace NSAIDs s léčivými ze skupiny antitrombotik (antikoagulanty, antiagregancia) zvyšuje riziko krvácení. Na rozdíl od farmakokinetických interakcí, při kterých lze měřit hladiny antikoagulantů (např. INR u warfarinu) u farmakodynamické interakce antikoagulantů s NSAIDs nelze gastrointestinální krvácení minimalizovat monitorováním.

Kombinace NSAIDs spolu s inhibitory RAAS a furosemidem může vést k akutnímu poškození ledvin (tzv. triple whammy). Mechanismem je hemodynamicky mediované akutní poškození ledvin. Ibuprofen proto musí být podáván s opatrností v kombinaci s antihypertenzivy (ACE inhibitory a antagonisty angiotensinu II) a diuretiky: NSAIDs mohou účinky těchto léčiv snižovat; u některých pacientů s poškozenou funkcí ledvin (např. dehydratovaní nebo starší pacienti) může souběžné podávání ACE inhibitorů nebo antagonistů angiotensinu II a inhibitorů cyklooxygenázy způsobit další zhoršení funkce ledvin včetně akutního selhání ledvin.²

Mezi další lékové interakce patří například interakce NSAIDs s methotrexátem a lithiem (zvýšení plazmatických hladin methotrexátu a lithia), takrolimem a cyklosporinem (zvýšení nefrotoxicity), snížený účinek některých antihypertenziv a diuretik a zvýšení rizika hyperkalémie v kombinaci hyperkalemizujícími léčivými.³

NSAIDs jako příčina hospitalizací

NSAIDs patří mezi léčiva, která se nejčastěji podílejí na polékových hospitalizacích pacientů.¹³⁻¹⁵ Důvodem je především gastrointestinální krvácení a ulcerace. Systematická rešerše identifikovala NSAIDs jako třetí nejčastější preventabilní příčinu polékových hospitalizací.¹⁵ NSAIDs (především ibuprofen) představovaly nejčastější příčinu hospitalizací souvisejících s léčivými ve studii z Hradce Králové.¹⁶ NSAIDs jsou rovněž nejčastější skupinou léčiv podílejících se na hospitalizacích pacientů z důvodu lékových interakcí.¹⁷ Důvodem těchto hospitalizací je gastrointestinální krvácení, na kterém se podílejí NSAIDs v kombinaci s antitrombotickou léčbou.

Závěr

Z epidemiologického hlediska je významným rizikem ibuprofenu zvýšené riziko krvácení (především gastrointestinálního krvácení), které představuje nejčastější příčinu polékových hospitalizací. Na těchto hospitalizacích se podílejí NSAIDs nejčastěji v kombinaci s antitrombotickou léčbou. Preskripce antitrombotik je v populaci častá z důvodu vysoké kardiovaskulární morbidity. Právě nevhodné užívání NSAIDs představuje preventabilní faktor těchto hospitalizací.

Dalším epidemiologicky významným rizikem ibuprofenu je zvýšené riziko hospitalizací pro srdeční selhání. Jelikož je srdeční selhání častou příčinou morbidity a mortality ve společnosti (srdeční selhání patří mezi nejčastější příčiny hospitalizací v České republice) i malé zvýšení rizika může představovat problém pro veřejné zdraví.

Citace

1. CHMP. Ibuprofen and dexibuprofen Article-31 referral - Updated advice on use of high-dose ibuprofen 2015. Dostupné z: https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/ibuprofen-and-dexibuprofen-article-31-referral-prac-recommends-updating-advice-use-high-dose-ibuprofen_en.pdf.
2. Souhrn údajů o přípravku NUROFEN 200 mg obalené tablety (datum revize textu: 13. 2. 2023): Státní ústav pro kontrolu léčiv. Dostupné z: <https://prehledy.sukl.cz/prehledy/v1/dokumenty/25880>.

Lékové informační centrum jako společné pracoviště Farmaceutické fakulty UK v Hradci Králové a Fakultní nemocnice Hradec Králové poskytuje zpracování a interpretaci odborných informací v oblasti farmakoterapie s respektováním principů medicíny založené na důkazu.

Dotazy zpracované Lékovým informačním centrem jsou určeny pro odbornou veřejnost. Odpovědi jsou připraveny s maximální pečlivostí na základě odborných informačních zdrojů, podle nejlepšího vědomí a svědomí. Neručíme však za bezchybnost a úplnost všech informací. Poskytované informace nejsou určeny ke komerčnímu použití a smějí být dále šířeny a publikovány pouze se svolením autorů.

3. Doseděl M. Nežádoucí účinky a lékové interakce nesteroidních antiflogistik a jejich management pohledem farmaceuta. *Praktické lékárenství*. 2014;10(3):90-4.
4. Lexicomp online database. Ibuprofen: Drug information. Waltham, MA: Wolters Kluwer. Dostupné z: www.uptodate.com.
5. Townsend RR. NSAIDs and acetaminophen: Effects on blood pressure and hypertension. In: Post TW, editor. *UpToDate*: Wolters Kluwer; 2023.
6. Ruschitzka F, Borer JS, Krum H, Flammer AJ, Yeomans ND, Libby P, et al. Differential blood pressure effects of ibuprofen, naproxen, and celecoxib in patients with arthritis: the PRECISION-ABPM (Prospective Randomized Evaluation of Celecoxib Integrated Safety Versus Ibuprofen or Naproxen Ambulatory Blood Pressure Measurement) Trial. *Eur Heart J*. 2017;38(44):3282-92. doi: 10.1093/eurheartj/ehx508.
7. Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR. Hospitalizovaní v nemocnicích ČR 2019. 2019. Dostupné z: <https://www.uzis.cz/res/f/008357/hospit2019.pdf>.
8. Heerdink ER, Leufkens HG, Herings RM, Ottervanger JP, Stricker BH, Bakker A. NSAIDs associated with increased risk of congestive heart failure in elderly patients taking diuretics. *Arch Intern Med*. 1998;158(10):1108-12. doi: 10.1001/archinte.158.10.1108.
9. Arfè A, Scotti L, Varas-Lorenzo C, Nicotra F, Zambon A, Kollhorst B, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of heart failure in four European countries: nested case-control study. *BMJ*. 2016;354:i4857. doi: 10.1136/bmj.i4857.
10. Gislason GH, Rasmussen JN, Abildstrom SZ, Schramm TK, Hansen ML, Fosbøl EL, et al. Increased mortality and cardiovascular morbidity associated with use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in chronic heart failure. *Arch Intern Med*. 2009;169(2):141-9. doi: 10.1001/archinternmed.2008.525.
11. Page J, Henry D. Consumption of NSAIDs and the development of congestive heart failure in elderly patients: an underrecognized public health problem. *Arch Intern Med*. 2000;160(6):777-84. doi: 10.1001/archinte.160.6.777.
12. Friedman LS. NSAIDs: Acute kidney injury. In: Post TW, editor. *UpToDate*: Wolters Kluwer; 2023.
13. Oscanoa TJ, Lizaraso F, Carvajal A. Hospital admissions due to adverse drug reactions in the elderly. A meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol*. 2017;73(6):759-70. doi: 10.1007/s00228-017-2225-3.
14. Patel NS, Patel TK, Patel PB, Naik VN, Tripathi CB. Hospitalizations due to preventable adverse reactions-a systematic review. *Eur J Clin Pharmacol*. 2017;73(4):385-98. doi: 10.1007/s00228-016-2170-6.
15. Howard RL, Avery AJ, Slavenburg S, Royal S, Pipe G, Lucassen P, Pirmohamed M. Which drugs cause preventable admissions to hospital? A systematic review. *Br J Clin Pharmacol*. 2007;63(2):136-47. doi: 10.1111/j.1365-2125.2006.02698.x.
16. Očovská Z, Maříková M, Kočí J, Vlček J. Drug-Related Hospital Admissions via the Department of Emergency Medicine: A Cross-Sectional Study From the Czech Republic. *Front Pharmacol*. 2022;13:899151. doi: 10.3389/fphar.2022.899151.
17. Dechanont S, Maphanta S, Butthum B, Kongkaew C. Hospital admissions/visits associated with drug-drug interactions: a systematic review and meta-analysis. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2014;23(5):489-97. doi: 10.1002/pds.3592.

V Hradci Králové, dne: 25.1.2024

Dotaz zpracoval: PharmDr. Zuzana Očovská, Ph.D.

Revizi dotazu provedl: PharmDr. Petra Rozsivalová

Lékové informační centrum jako společné pracoviště Farmaceutické fakulty UK v Hradci Králové a Fakultní nemocnice Hradec Králové poskytuje zpracování a interpretaci odborných informací v oblasti farmakoterapie s respektováním principů medicíny založené na důkazu.

Dotazy zpracované Lékovým informačním centrem jsou určeny pro odbornou veřejnost. Odpovědi jsou připraveny s maximální pečlivostí na základě odborných informačních zdrojů, podle nejlepšího vědomí a svědomí. Neručíme však za bezchybnost a úplnost všech informací.

Poskytované informace nejsou určeny ke komerčnímu použití a smějí být dále šířeny a publikovány pouze se svolením autorů.