Interakcija aspirina i ibuprofena: ima li novina?

Interaction of aspirin and ibuprofen: is there the novelties?

Milivoje Đurić, Mirjana Makević Đurić

Dom zdravlja, Šabac
Dom zdravlja „dr Darinka Lukić“, Koceljeva

PRIMLJEN 04.04.2013.
PRIHVAĆEN 23.05.2013.

Milivoje Djuric, Mirjana Makevic Djuric

Health Center, Sabac, Serbia
Health Center „dr Darinka Lukic“, Koceljeva, Serbia

RECEIVED 04.04.2013.
ACCEPTED 23.05.2013.

Niske doze aspirina se uspešno koriste u prevenciji kardiovaskularnih događaja i prodaja ovih preparata raste progresivno. 2001.e godine su Catella-Lawson et al. u New England Journal of Medicine, pokazali da redovna primena ibuprofena inhibira antiagregaciono dejstvo aspirina¹ i diskusija o interakciji aspirina sa nesteroidnim antiinflamatornim lekovima (NSAID) je otvorena. Najveći broj pacijenata sa degenerativnim oboljenjem zglobova pripada starijoj populaciji, koja inače ima povišen rizik za kardiovaskularna oboljenja, i koristi NSAID za kontrolu simptoma bolesti pa se aspirin i NSAID često propisuju zajedno, pored analgetskih ibuprofen se primenjuje i u preparatima za ublažavanje simptoma prehlade. Po podacima Agencije za lekovita i medicinska sredstva Srbije (ALIMS) - u 2009oj godini prodato je 5.723.249 kutija preparata ibuprofena (uključujući i kombinovane) i 6.209.435 pakovanja 100 mg-ramskih tableta aspirina namenjenih primarno i sekundarnoj prevenciji bolesti srca i krvnih sudova.²

Acetilsalicilna kiselina acetilacijom dominantno blokira aktivnost ciklooksigenaze-1 (COX-1) smanjujući tako produkciju tromboksana-A₂ - vazokonstriktora i stimulatora trombocitne aktivacije i agregacije. Kako je inhibicija ireverzibilna ponovna sinteza tromboksana-A₂ podrazumeva nastanak novih trombocita čija je dnevna regeneracija oko 10%. Naravno postoji i određeni stepen individualne varijabilnosti u pogledu efikasnosti aspirina kod različitih pacijenata što je posledica kako urođenih tako i stečenih razlika u aktivnosti enzimskih sistema angažovanih u metabolizmu aspirina i eikosanoida.^{3,4} Ibu-

profen se reverzibilno veže za COX1 blokirajući vezivanje aspirina koji ima kraće poluvreme eliminacije (15-20 min) i ne može ireverzibilno inhibirati enzim. COX-2 inhibitori po dosadašnjim podacima in vivo ne interreaguju kao ibuprofen što se objašnjava niskim afinitetom za COX-1.5

In vitro i in vivo studije potvrđuju inhibiciju aspirina ibuprofenom, piroksikamom pa čak i naproksenom.^{3,6,7,8} Kod pacijenata na hroničnoj terapiji aspirinom primena ibuprofena do 12 sati pre primene aspirina blokira njegovo antiagregaciono dejstvo ali efekat aspirina nije umanjen ako se jedna doza ibuprofena da nakon 2 sata od uzimanja aspirina. Kontinuirana primena ibuprofena bitno smanjuje antiagregacione efekte aspirina danima.⁸ Studije istovremeno ukazuju i na problem nepostojanja standardizovanih testova za određivanje odgovora na aspirin, tako i Međunarodno društvo za trombozu i hemostazu pojam tzv. aspirinske rezistencije definiše kao: "varijabilnost prilikom laboratorijskih testiranja".⁴

Klinički značaj ovih podataka nije lako utvrditi. Farmakoepidemiološke i randomizovane kliničke studije ne pokazuju tako jaku povezanost mortaliteta i novih vaskularnih događaja sa kombinovanom aspirin - ibuprofen terapijom⁹, ali treba imati u vidu da istovremena primena dva NSAID znači i veću učestalost gastrointestinalnih krvarenja čak i sa primenom COX-2 selektivnih NSAID.⁸

Stoga se, više kao predostrožnost, preporučuje izbegavanje istovremene primene aspirina i ibuprofena

KORESPONDENCIJA / CORRESPONDENCE

Dr Milivoje Đurić, Mala Vranjska, 15224 Cerovac, Tel. 063264605, 015212535, E-mail: drmdjuric@gmail.com

Milivoje Djuric, MD, Mala Vranjska, 15224 Cerovac, Serbia, Phone: +38163264605, +38115212535, E-mail: drmdjuric@gmail.com

pogotovu što postoje ibuprofenu validne NSAID alternative. Jedna doza ibuprofena uzeta 2 sata nakon aspirina neće dovesti do interakcije ali se ona ne može izbjeći ako se ibuprofen koristi više puta dnevno. Čak i niske doze ibuprofena (150mg) imaju potencijal za interakciju.⁸

Uzimajući u obzir podatke ALIMIS navedene u uvodu i dostupnost oba leka bez lekarskog recepta najvažnija mera je zapravo upozoriti pacijente da njihova istovremena primena blokira korisno dejstvo aspirina i može dovesti do ozbiljnih neželjenih efekata.

Autori izjavljuju da nema sukoba interesa.

LITERATURA:

- 1) Catella-Lawson F, Reilly MP, Kapoor SC et al. Cyclooxygenase inhibitors and the antiplatelet effects of aspirin. *N Engl J Med*, 2001;345: 1809-1817.
- 2) Radonjić V. Promet i potrošnja lekova lekova 2009. Beograd: Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije i Helicon Publishing, 2010: 166-70.
- 3) Hohlfeld T, Saxena A, Schrör K. High on treatment platelet reactivity against aspirin by non-steroidal anti-inflammatory drugs - pharmacological mechanisms and clinical relevance. *Thromb Haemost*. 2013;109:825-33
- 4) Rocca B, Dragani A, Pagliaccia F. Identifying determinants of variability to tailor aspirin therapy. *Expert Rev Cardiovasc Ther*, 2013;11(3):365-79.
- 5) Anzellotti P, Capone ML, Jeyam A et al. Low-dose naproxen interferes with the antiplatelet effects of aspirin in healthy subjects: recommendations to minimize the functional consequences. *Arthritis Rheum*, 2011; 63(3):850-9.
- 6) Meek IL, Vonkeman HE, Kasemier J, Movig KL, van de Laar MA. Interference of NSAIDs with the thrombocyte inhibitory effect of aspirin: A placebo-controlled, ex vivo, serial placebo-controlled serial crossover study. *Eur J Clin Pharmacol*, 2013 ;69(3):365-71.
- 7) Mackenzie IS, Coughtrie MW, MacDonald TM, Wei L. Antiplatelet drug interactions. *J Intern Med*, 2010 ;268(6):516-29.
- 8) Awa K, Satoh H, Hori S, Sawada Y. Prediction of time-dependent interaction of aspirin with ibuprofen using a pharmacokinetic/pharmacodynamic model. *J Clin Pharm Ther*, 2012 ;37(4):469-74.
- 9) Inger L. Meek, Mart A.F.J. van de Laar, Harald E. Vonkeman. Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs: An Overview of Cardiovascular Risks. *Pharmaceuticals*, 2010;3:2146-62.