

Hipoglikemia – wynik interakcji doustnych leków przeciwcukrzycowych z niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi - opis przypadku

Hypoglycemia – the result of interactions of oral antidiabetic drugs with nonsteroidal anti-inflammatory drugs – case report

Katarzyna Korzeniowska¹, Irmína Wietlicka²

¹ Zakład Farmakologii Klinicznej, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu

² Oddział Wewnętrzny z Pododdziałem Kardiologicznym, SPZOZ w Grodzisku Wielkopolskim

Streszczenie

Wstęp. Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) należą do najczęściej stosowanych środków leczniczych na świecie. Ich właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne predysponują je do wchodzenia w interakcje z równocześnie stosowanymi innymi środkami leczniczymi. **Opis przypadku.** Poniższy artykuł opisuje przykład niepożądanego interakcji tej grupy leków z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi. (*Farm Współ 2010; 3: 44-49*)

Słowa kluczowe: NLPZ, doustne leki przeciwcukrzycowe, hipoglikemia

Summary

Introduction. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are the most popular medicines in the world. Their pharmacodynamic and pharmacokinetic properties predispose them to interact with coadministered drugs. **Case report.** The article describes the case of undesired interaction of NSAIDs with oral antidiabetic drugs. (*Farm Współ 2010; 3: 44-49*)

Keywords: NSAIDs, oral antidiabetic drugs, hypoglycemia

Opis przypadku

72-letnią pacjentkę przyjęto na Oddział Wewnętrzny z powodu wystąpienia nagłych zaburzeń świadomości. Stan chorej przy przyjęciu określono jako stan ogólny średni:

- podmiotowo: spowolnienie psychoruchowe, splątanie,
- przedmiotowo: skóra blada, zimna, spocona, tachykardia (120/min), otyłość (BMI = 33 kg/m²),
- odchylenia w wynikach badań laboratoryjnych: hipoglikemia 48 mg/dl (2,6 mmol/l) oznaczona jako badanie glikemii przygodnej (stężenie glukozy oznaczone o dowolnej porze dnia, niezależnie od spożytego posiłku), hipokaliemia (3,6

mmol/l; wartości referencyjne = 3,7-5,3 mmol/l).

Po natychmiastowym domięśniowym podaniu glukagonu oraz dożylnego wlewu 10% glukozy uzyskano pełny powrót świadomości, wyrównanie poziomu glikemii do wartości 160 mg/dl (8,8 mmol/l) i poprawę kliniczną.

Z przeprowadzonego wywiadu z chorą oraz jej rodziną uzyskano informację, że choruje ona na: cukrzycę typu 2 (od 8 lat), nadciśnienie tętnicze (od 12 lat) oraz zwyrodnienie wielostawowe.

U pacjentki stosowano następującą farmakoterapię:

- Leki hipoglikemizujące:
 - *Glimepiryd* w dawce 3 mg/dobę
 Glimepiryd to doustny lek przeciwcukrzycowy,

(pochodna sulfonylomocznika), zwiększający uwalanie insuliny przez komórki β trzustki. Badania kliniczne wskazują także na pozatrzustkowe działanie glimepirydu - zwiększenie wrażliwości tkanek obwodowych na insulinę oraz zmniejszenie wychwytu insuliny przez wątrobę. Efekt hipoglikemizujący glimepirydu jest zależny od dawki i powtarzalny. Lek podany doustnie jest całkowicie wchłaniany, z białkami surowicy wiąże się w 99%, wydalany jest z moczem i kałem.

➤ *Metformina* w dawce 1500 mg/dobę

Metformina to doustny lek hipoglikemizujący (pochodna biguanidu) poprawiający tolerancję glukozy poprzez zmniejszanie wytwarzania glukozy w wątrobie, zwiększanie wrażliwości tkanek na insulinę (zwiększa obwodowy wychwyt i tkankowe zużycie glukozy) i hamowanie wchłaniania glukozy i innych heksoz. Nie powoduje hipoglikemii (zarówno u osób chorych na cukrzycę, jak i zdrowych) ani hiperinsulinemii. Dostępność biologiczna leku wynosi 40-60%. Metformina w niewielkim stopniu wiąże się z białkami osocza, nie jest metabolizowana w wątrobie i w niezmienionej postaci wydalana jest przez nerki [1,2].

Należy podkreślić, że stosowana terapia hipoglikemiczna zapewniała optymalizację poziomów glikemii zarówno na czczo, jak i glikemii poposiłkowej. U chorej do momentu hospitalizacji nie wystąpił żaden epizod hipoglikemii, zdarzały się natomiast krótkotrwałe okresy hiperglikemii (głównie po błędach dietetycznych).

Pacjentka otrzymywała także

▪ Leczenie hipotensyjne złożone z 2 leków:

➤ *Ramipril* w dawce 5 mg/dobę

Ramipryl to prolek z grupy inhibitorów ACE, zmniejszający opór obwodowy, zwiększający pojemność minutową serca, nie powodując odruchowej tachykardii. Lek zmniejsza również obciążenie wstępne i następcze serca. Poprawia funkcję skurczową i rozkurczową komór serca, powoduje regresję zmian strukturalnych serca i naczyń (zjawisko remodelingu). Charakteryzuje się dużą aktywnością wobec tkankowych układów renina-angiotensyna (m.in. w sercu, nerkach, śródbłonku naczyń). Podczas pierwszego przejścia przez wątrobę ramipryl ulega hydrolizie do ramiprylatu o sześciokrotnie większej aktywności. Ramipryl wiąże się silniej z białkami (73 %) niż ramiprylat (56%). Dostępność biologiczna ramiprylu po podaniu doustnym wynosi 20%, ramiprylatu 45%. Oba związki są metabolizowane w wątrobie. Lek jest wydalany z moczem i kałem.

➤ *Amlodypina* w dawce 5 mg/dobę

Amlodypina to pochodna dihydropirydyny hamująca napływ jonów wapniowych do komórek mięśni gładkich naczyń i w mniejszym stopniu do komórek mięśnia sercowego. Obniżenie ciśnienia tętniczego wynika z bezpośredniego zmniejszenia napięcia mięśni gładkich naczyń. Dostępność biologiczna leku wynosi 64-90%. Z białkami osocza amlodypina wiąże się w 97,5%. Metabolizowana jest w znacznym stopniu w wątrobie do nieaktywnych metabolitów, wydalanych głównie z moczem [1,2].

W trakcie wieloletniej terapii hipotensyjnej nie obserwowano u chorej wzrostu ciśnienia tętniczego. RR utrzymywało się w zakresie wartości: 110/70-150/90 mmHg.

Oprócz leków hipoglikemizujących i hipotensyjnych pacjentka stosowała także naproxen i diclofenac z powodu bólów stawowych.

▪ Leki przeciwbólowe:

➤ *Naproxen* przez pierwsze 2 tygodnie w dawce 2 x 250 mg, przy braku efektu przeciwbólowego zwiększono dawkę leku do 1000 mg/dobę.

Naproxen to pochodna kwasu propionowego o działaniu przeciwzapalnym, przeciwbólowym i przeciwgorączkowym, hamuje cyklooksygenazy: COX-1 (odpowiedzialną za syntezę prostaglandyn spełniających funkcje fizjologiczne) oraz indukowaną COX-2 (odpowiedzialną za syntezę prostaglandyn prozapalnych w miejscu zapalenia). Lek hamuje także agregację płytek krwi. Wykazuje słabsze i krótsze działanie niż kwas acetylosalicylowy. Dostępność biologiczna naproksenu wynosi około 95%. Lek wiąże się z albuminami w 99%, a wydalany jest z moczem w postaci niezmienionej.

➤ *Diclofenac* - przez cały okres bólów kręgosłupa, pacjentka (bez wiedzy lekarza) pobierała doraźnie diclofenac w dawce dobowej 100 mg/dobę.

Diclofenac to pochodna kwasu amniofenylocowego o tym samym mechanizmie działania co naproxen. Lek w chorobach reumatycznych zmniejsza nasilenie objawów klinicznych i subiektywnych (ból spoczynkowy, ból podczas ruchu, sztywność poranna, obrzęk stawów), poprawia ogólną sprawność fizyczną. Hamuje agregację płytek krwi (słabiej i krócej niż kwas acetylosalicylowy). Po podaniu doustnym diclofenac wchłania się w jelicie cienkim szybko i prawie całkowicie, podlega metabolizmowi podczas pierwszego przej-

ścia; dostępność biologiczna wynosi 50-60%. W 99,7% wiąże się z białkami osocza, głównie albuminami. Wydalany jest z moczem i z kałem [1,2].

Na podstawie zebranych informacji rozpoznano u ww. chorej hipoglikemię jako polekowe działanie niepożądane w przebiegu interakcji doustnych leków hipoglikemizujących i NLPZ. Opisana interakcja spowodowała zmianę stosowanej farmakoterapii przeciwbólowej. Pacjentka obecnie stosuje terapię skojarzoną (paracetamol + tramal), która nie skutkuje nieprawidłową glikemią. Zalecono także uzupełniające leczenie fizykalne (terapia ruchowa oraz elektroterapia).

Hipoglikemia (stężenie glukozy poniżej 55 mg/dl (3,0 mmol/l) wywołwana jest najczęściej przez: nadmierną dawkę leków hipoglikemizujących, interakcje lekowe, błąd dietetyczny, wysiłek fizyczny, spożycie alkoholu.

Wśród czynników predysponujących do wystąpienia hipoglikemii największe znaczenie kliniczne mają:

1. podeszły wiek,
2. niewydolność nadnerczy,
3. zaburzenia czynności wątroby i nerek,
4. choroby przewodu pokarmowego.

Wiadomo, że osiągnięcie glikemii ok. 70 mg/dl powoduje wydzielanie hormonów antagonistycznych w stosunku do insuliny: glukagonu, katecholamin, kortyzolu oraz hormonu wzrostu. Niedostateczna odpowiedź na działanie ww. hormonów sprawia, że

przy stężeniu glukozy 50 mg/dl pojawiają się objawów ostrzegawcze: adrenergiczne (zwiastunowe) oraz neuroglikopeniczne. Pierwsza grupa objawów wywołana jest dynamiką spadku glikemii, zaś obecność objawów ze strony OUN zależy od bezwzględnej wartości stężenia glukozy.

Postępowanie w hipoglikemii zależy od stopnia świadomości chorego. U chorego przytomnego szybko podaje się 10-20 g glukozy w formie słodkich płynów lub tabletek zawierających glukozę. U chorego nieprzytomnego lub niemającego połykać stosuje się:

- 20% roztwór glukozy i.v (0,2g/kg m.c.), a następnie 10% wlew roztworu glukozy,
- w przypadku braku dostępu do żyły: 1 mg glukagonu i.m. lub s.c [3-6].

Polifarmakoterapia stanowi dominującą metodę leczenia wielu schorzeń przewlekłych, np. cukrzycy, nadciśnienia tętniczego. Dobór leków ma na celu zwiększenie efektów terapeutycznych przy możliwości zmniejszania dawek stosowanych środków leczniczych. W przypadku zdiagnozowania kolejnej choroby, wdrażanie kolejnej farmakoterapii zwiększa ryzyko wystąpienia niekorzystnych interakcji leków. Niesteroidowe leki przeciwzapalne, ze względu na swój mechanizm działania, wykorzystywane są powszechnie jako środki przeciwzapalne, przeciwbólowe, przeciwgorączkowe oraz w celu zmniejszenia agregacji płytek krwi. Posiadane przez te

Tabela 1. Klasyfikacja hipoglikemii

Stopień hipoglikemii	Określenie hipoglikemii	Komentarz
I	bezobjawowa	brak objawów klinicznych przy stężeniu glukozy < 55 mg/dl
II	łagodna	objawy skutecznie leczone przez samego chorego
III	ciężka	niezbędna pomoc osób trzecich
IV	bardzo ciężka	drgawki lub śpiączka

Tabela 2. Objawy hipoglikemii

Adrenergiczne	Neuroglikopeniczne	Niespecyficzne
drżenie rąk	trudności w mówieniu	zaburzenia koncentracji
głód	agresja	splątanie
poty	zaburzenia świadomości prowadzące do śpiączki	nieracjonalne zachowanie
zaburzenia widzenia	ogniskowe objawy neurologiczne	
bladość powłok	drgawki	
nudności		
tachykardia/kołatanie serca		
dreszcze		
wzrost skurczowego RR		

leki właściwości farmakodynamiczne (hamowanie aktywności izoform enzymu cyklooksygenazy) oraz farmakokinetyczne (wysoki procent wiązania z białkami, wpływ na aktywność izoenzymu cytochromu P-450) predysponują do wchodzenia w interakcje z równocześnie stosowanymi środkami leczniczymi. Ryzyko wywołania interakcji przez NLPZ jest wysokie, ponieważ grupa tych środków leczniczych zaliczana jest do najczęściej stosowanych na świecie i w polifarmakoterapii [7,8].

Interakcje w fazie farmakokinetycznej są rezultatem wysokiego powinowactwa NLPZ do białek krwi. Wiązanie leków z białkami krwi, ale także białkami tkanek, wpływa nie tylko na losy leku w organizmie, ale także na ich działanie. Leki kwaśne (większość NLPZ) wiążą się z reguły w jednym miejscu z albuminami (leki zasadowe – w kilku miejscach). Miarą wiązania leku z białkami jest tzw. stopień związania białek (EBP – *extent of protein binding*), który zależy od: stężenia leku, powinowactwa leku do miejsc wiążących oraz stężenia białek w organizmie. Łączenie się leków z białkami osoczymi jest procesem odwracalnym, w którym ustala się równowaga pomiędzy cząsteczkami leku związanymi z białkami oraz frakcją wolną. Tylko cząsteczki wolne pozostają farmakologicznie aktywne, mogą przenikać z krążenia do receptora i ulegają metabolizmowi. Natomiast związana z białkami część leku znajduje się w krwiobiegu, ale nie ulega dystrybucji, nie przenika do tkanek, nie jest farmakologicznie aktywna. Związana z białkami część stanowi zmagazynowaną postać leku, która jest tymczasowo chroniona przed metabolizmem i wydalaniem. Gdy dochodzi do obniżenia stężenia postaci wolnych cząsteczek leku, np. wskutek metabolizmu i wydalania, z postaci zmagazynowanej zostają uwolnione cząsteczki leku celem przywrócenia stanu równowagi. Z drugiej strony, po przekroczeniu zdolności wiązania białek, wprowadzenie do organizmu kolejnej dawki leku może – oprócz nasilenia aktywności farmakologicznej – zwiększyć jego toksyczność.

O wiele istotniejszy problem kliniczny może pojawić się podczas równoczesnego stosowania kilku substancji leczniczych, które mogą między sobą konkurować o to samo wiązanie w cząsteczce białka. Lek o mniejszym powinowactwie do białek zostaje wyparty przez lek o większym powinowactwie, co zwiększa wolną, czynną farmakologicznie frakcję wypartego leku [9-11].

Tabela 3. Wiązanie NLPZ z białkami osocza

Lek	% wiązania z białkami osocza
Diclofenac	99,7
Naproxen	99,7
Meloksykam	99,5
Ibuprofen	99
Fluribufen	99
Ketoprofen	99
Nabumeton	99
Piroxicam	99
Kwas acetylosalicylowy	90
Indometacyna	90

NLPZ to środki lecznicze charakteryzujące się wysokim powinowactwem do białek krwi, co wymusza zachowanie szczególnej ostrożności u chorych stosujących równocześnie inne leki, które ze względu na słabsze wiązanie z białkami osocza mogą zostać wyparte przez NLPZ. Konsekwencją tego może być wzrost ich frakcji wolnej i pojawienie się działań niepożądanych. Do leków łatwo wypieranych przez NLPZ z połączeń z białkami należą: leki antykoagulacyjne, doustne leki przeciwkruźcowe (pochodne sulfonilomocznika) oraz digoksyna. NLPZ charakteryzują się różnym stopniem wiązania z białkami krwi, dlatego znajomość tego parametru pozwala na dobranie najwłaściwszego leku w danej sytuacji klinicznej.

NLPZ, poprzez hamowanie aktywności cyklooksygenazy (głównie COX-1), zmniejszają syntezę naczyniorozszerzających prostaglandyn. Efekt ten może zmniejszać skuteczność niektórych leków stosowanych w terapii nadciśnienia tętniczego – diuretyków, inhibitorów konwertazy angiotensyny (IKA), leków β -adrenolitycznych, sartanów. NLPZ w różnym stopniu osłabiają hipotensyjne działania IKA, np. indometacyna oraz naproksen działają silnie, ibuprofen i sulindak działają słabiej, natomiast wybiórcze inhibitory COX-2 wykazują minimalny efekt osłabiający działanie IKA. Równoczesne stosowania NLPZ z IKA może wywołać bradykardię, do której dochodzi w wyniku polekowej hiperkaliemii. Na powikłanie to szczególnie narażeni są pacjenci w podeszłym wieku z towarzyszącą cukrzycą i chorobą niedokrwinną serca. Jako wynik interakcji NLPZ mogą także zmniejszać skuteczność leków moczopędnych (w największym stopniu diuretyków pętlowych), stymulujących wytwarzanie prostaglandyn i wazodylatacje. NLPZ nie zmniejszają efektu diuretycznego tiazydów, ale mogą

zmniejszać ich efekt hipotensyjny.

Kolejnym przykładem niekorzystnej interakcji NLPZ jest nasilenie nefro- i ototoksyczności aminoglikozydów oraz kojarzenie NLPZ ze steroidami podawanymi systemowo, gdyż zwiększa to ryzyko wystąpienia gastropatii i krwawienia z przewodu pokarmowego.

Skuteczność przeciwbólowa i przeciwgorączkowa paracetamolu może być słabsza u kobiet przyjmujących

równocześnie doustne środki antykoncepcyjne, które nasilają glukuronizację paracetamolu, zwiększają jego klirens osoczowy i skracają okres półtrwania.

Wystąpienie ciężkiej hipotermii może być efektem kojarzenia metamizolu (Pyralgin) z pochodnymi fenotiazyny (Diphergan).

Opisany przypadek kliniczny wskazuje, że równoczesne stosowanie dwóch lub więcej NLPZ nie

Tabela 4. Interakcje NLPZ w fazie farmakodynamicznej

Leki stosowane równocześnie z NLPZ	Interakcja
NLPZ	brak synergizmu efektu przeciwbólowego, → wzrost ryzyka wystąpienia krwawienia z górnego odcinka przewodu pokarmowego, hepato- i nefrotoksyczności
leki przeciwcukrzycowe	niektóre NLPZ posiadają własne działania hipoglikemiczne → nasilenie efektu hipoglikemizującego
leki hipotensyjne β-adrenolityki, diuretyki, inhibitory konwertazy angiotensyny, sartany	NLPZ zmniejszają syntezę rozszerzających naczyń prostaglandyn → redukcja działania hipotensyjnego wymienionych leków
pochodne kumaryny	NLPZ hamują czynność płytek krwi i wytwarzania protrombiny → wzrost ryzyka pojawienia się krwawień z przewodu pokarmowego
leki przeciwplatekcyjne (tiklopidyna, kłopidogrel)	synergizm działania → wzrost ryzyka pojawienia się krwawień z przewodu pokarmowego
alkohol	wzrost ryzyka pojawienia się krwawień z przewodu pokarmowego
sole litu	nasilenie przez NLPZ toksyczności
fluorochinolony	nasilenie toksycznego działania na OUN
inhibitory konwertazy angiotensyny, cyklosporyna, takrolimus	nasilenie przez NLPZ nefrotoksyczności

Tabela 5. Interakcje NLPZ w fazie farmakokinetycznej [1,10,12,13]

Leki stosowane równocześnie z NLPZ	Interakcja
doustne leki przeciwcukrzycowe (pochodne sulfonilomocznika)	NLPZ wypierają leki przeciwcukrzycowe z połączeń z białkami oraz hamują ich metabolizm → nasilenie efektu hipoglikemizującego
pochodne kumaryny	NLPZ wypierają leki hamujące krzepnięcie krwi z połączeń z białkami → wzrost ryzyka pojawienia się krwawień z przewodu pokarmowego
metotreksat	NLPZ wypierają metotreksat z połączeń z białkami i zmniejszają jego przesączanie kłębkowe → nasilenie toksyczności metotreksatu
fenytoina, kwas walproinowy	NLPZ wypierają fenytoinę i kwas walproinowy z połączeń z białkami i zmniejszają ich metabolizm → wzrost stężenia tych leków
digoksyna	NLPZ wypierają digoksynę z połączeń z białkami i zmniejszają jej wydalanie nerkowe → wzrost stężenia digoksyny
kortykosteroidy	zmniejszone wydalanie kortykosteroidów przez nerki (wzrost ich stężenia) → wzrost ryzyka pojawienia się krwawień z przewodu pokarmowego
antybiotyki aminoglikozydowe	NLPZ hamują przesączanie kłębkowe tych antybiotyków (wzrost ich stężenia) → wzrost ryzyka wystąpienia działań niepożądanych antybiotyków - oto- i nefrotoksyczności
leki przeciwaritmiczne, leki przeciwdepresyjne (trójcykliczne, inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny)	NLPZ hamują metabolizm tych leków → nasilenie działania tych leków

skutkuje synergizmem terapeutycznym, natomiast zwiększa ryzyko wystąpienia działań niepożądanych i niekorzystnych interakcji z innymi lekami.

Rozpatrując potencjalne interakcje NLPZ z innymi lekami należy pamiętać, że istotną własnością większości NLPZ jest ich wysoki stopień powinowactwa do białek krwi, przekraczający 98%. U pacjentów stosujących równocześnie z NLPZ z lekami o mniejszym powinowactwie do białek krwi - np. doustne antykoagulanty, pochodne sulfonilomocznika, niektóre leki przeciwpadaczkowe - możliwość ich wypierania

z połączeń z białkami (wzrost ich frakcji wolnej) istotnie nasila ich działania.

Adres do korespondencji:
Katarzyna Korzeniowska
Zakład Farmakologii Klinicznej Katedry Kardiologii
Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego
w Poznaniu
ul. Długa 1/2; 61-848 Poznań
Tel. (+48 22) 627 39 86
E-mail: katakorz@wp.pl

Piśmiennictwo

1. Podlewski J, Chwalibogowska-Podlewska A. Leki współczesnej terapii 2009. Wyd. 19. Warszawa: Medical Tribune Polska; 2009.
2. Kostowski W, Herman ZS. Farmakologia: podstawy farmakoterapii. Podręcznik dla studentów medycyny i lekarzy. Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL; 2005.
3. Polskie Towarzystwo Diabetologiczne - Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę; 2009.
4. Wierusz-Wysocka B, Zozulińska-Ziółkiewicz D. Postępowanie w stanach nagłych i szczególnych u chorych na cukrzycę. Gdańsk: Via Medica; 2009.
5. Grzeszczak W (red.). Farmakoterapia w cukrzycy. Gdańsk: Via Medica; 2007.
6. Sieradzki J. Cukrzyca - kompendium. Gdańsk: Via Medica; 2009.
7. Janiec W. Farmakodynamika. Podręcznik dla studentów farmacji. Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL; 2009.
8. Danysz A. Kompendium farmakologii i farmakoterapii: dla lekarzy, farmaceutów i studentów. Wrocław: Urban & Partner; 2002.
9. Hermann TW. Farmakokinetyka. Wyd. 1. Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL; 2002.
10. Orzechowska-Juzwenko K. Farmakologia kliniczna znaczenie w praktyce medycznej. Wyd. 1. Wrocław: Górnicki Wydawnictwo Medyczne; 2006.
11. Lisowska B, Rell-Bakalarska M, Rutkowska-Sak L. Niesteroïdowe leki przeciwzapalne – blaski i cienie. Reumatologia 2006;44:106-11.
12. Woroń J, Kostka-Trąbka E. Znaczenie interakcji leków dla skuteczności i bezpieczeństwa farmakoterapii w otolaryngologii. Otolaryngologia 2003;2:73-8.
13. Campbell N. Interaction between antihypertensives and NSAIDs in primary care: a controlled trial. Can J Clin Pharmacol 2008 Fall;15:383-4.
14. Barkin RL. The pharmacist's role in the nonsteroidal anti-inflammatory drug selection process. Am J Ther 2008; 15 Suppl 10:S17-9.