

Vliv paracetamolu na krevní tlak a porovnání s NSA

MUDr. Michal Prokeš, PharmDr. Josef Suchopár

DrugAgency, a. s., Praha

Je dobře známo, že suboptimální léčba hypertenze zvyšuje nemocnost a úmrtnost pacientů a že NSA patří mezi léky, které mohou krevní tlak zvyšovat. Do nedávné doby byl paracetamol považován za analgetikum, které takové účinky nemá. Některé nové informace však vzbuzují obavy o bezpečnost alespoň u části pacientů s arteriální hypertenzí při podávání paracetamolu. Tento přehledový článek předkládá informace o možném vlivu paracetamolu i NSA na krevní tlak hyperteniků i pacientů bez hypertenze. Z dostupných údajů vyplývá, že negativní vliv NSA je zřejmě intenzivnější než vliv paracetamolu.

Klíčová slova: paracetamol, NSA, hypertenze, účinnost antihypertenziv.

Effect of paracetamol on blood pressure and comparison with NSAIDs

It is well known that suboptimal treatment of hypertension increases patient morbidity and mortality and that NSAIDs belong to the drugs that can raise blood pressure. Until recently, paracetamol was considered an analgesic that does not have such effects. However, some new information raises concerns about the safety of at least some patients with arterial hypertension when taking paracetamol. This review article presents information on the possible effect of paracetamol and NSAIDs on the blood pressure of hypertensive and non-hypertensive patients. From the available data, it appears that the negative impact of NSAIDs is more intense than the effect of paracetamol.

Key words: paracetamol, NSAID, hypertension, antihypertensives effectiveness.

Lékař se ve své každodenní praxi snaží léčit co možná nejlépe, což znamená nejen maximálně účinně, ale též maximálně bezpečně. Proto u běžných bolestivých stavů často zvažuje, zda má pacientovi doporučit bezpečnější paracetamol, nebo některé z NSA, která v některých případech mohou být účinnější. V poslední době se vyskytly indicie, že paracetamol může vykazovat některé nežádoucí účinky, které jsme si zvykli přisuzovat NSA. Mezi ně patří i zvyšování TK, respektive snižování účinků antihypertenziv. Tento článek se pokouší předložit objektivní informace tak, aby lékař mohl vybírat optimální léčebný postup podle současných poznatků lékařského poznání. Pro dokreslení informace je vhodné připomenout, že NSA bývají předepisována (nebo

pacienty kupována) častěji než paracetamol, viz graf 1.

Nejprve několik aktuálních údajů o hypertenzi: Je všeobecně známo, že nedostatečně kontrolovaná hypertenze je rizikovým faktorem pro rozvoj dalších kardiovaskulárních onemocnění i úmrtí. Riziko úmrtí z jakýchkoli příčin u pacientů s hypertenzí (1) v USA činí 1,25 (1,19–1,31 na 95% hladině spolehlivosti) a riziko akutního infarktu myokardu 1,50 (1,27–1,77 na 95% hladině spolehlivosti) oproti pacientům bez hypertenze. Ve finské studii (2) u pacientů s izolovanou systolickou hypertenzí bylo riziko úmrtí z jakýchkoli příčin 1,48násobné (1,09–2,01 na 95% hladině spolehlivosti) oproti pacientům bez hypertenze. Podobně u pacientů s izolovanou diastolickou hypertenzí bylo

DECLARATIONS:

Declaration of originality:

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

Ethical principles compliance:

The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18th WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

Conflict of interest:

Not applicable.

Consent for publication:

Not applicable.

Ciz. zkr: Med. Praxi. 2024;21(4):247-253

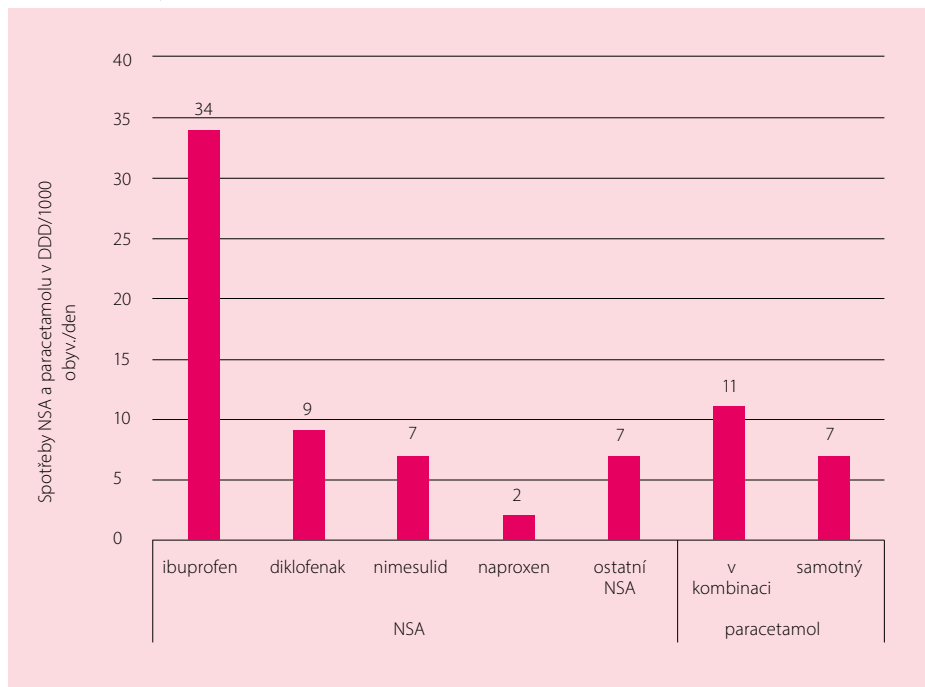
<https://doi.org/10.36290/med.2024.030>

Článek přijat redakcí: 11. 7. 2024

Článek přijat k tisku: 30. 8. 2024

MUDr. Michal Prokeš

prokes@drugagency.cz

Graf 1. Spotřeby NSA a paracetamolu v ČR v roce 2023 podle údajů SÚKL**Tab. 1.** Frekvence užívání vybraných analgetik zdravotními sestrami, podle Dedier et al.; 2002 (5)

	počty dnů v měsíci, ve kterých byla analgetika užívána					
	0	1–4	5–14	15–21	22 a více	chybí údaj
ASA	21 060	11 755	4 540	1 815	58	7 749
NSA	24 145	9 845	3 971	1 229	3 884	8 556
paracetamol	21 048	14 927	4 461	1 240	1 841	8 113

Tab. 2. Rizika vybraných analgetik na vznik hypertenze, podle průměrného počtu dnů v měsíci, kdy byla podávána; podle Dedier et al., 2002 (5); v závorce jsou vždy uvedeny hodnoty na 95% hladině spolehlivosti

Počty dnů v měsíci s analgetiky	0	1–4	5–14	15–21	22 a více
ASA	Reference (1,00)	1,08 (1,03–1,15)	1,13 (1,05–1,22)	1,38 (1,24–1,53)	1,21 (1,13–1,30)
NSA	Reference (1,00)	1,07 (1,02–1,13)	1,22 (1,14–1,32)	1,31 (1,16–1,48)	1,20 (1,08–1,33)
paracetamol	Reference (1,00)	1,05 (0,99–1,12)	1,21 (1,12–1,31)	1,32 (1,17–1,49)	1,35 (1,25–1,46)

riziko úmrtí z jakýchkoli příčin 1,45násobné (1,04–2,02 na 95% hladině spolehlivosti). V další americké studii (3) bylo zjištěno, že u pacientů s nedostatečně léčenou hypertenzí riziko mortality z jakýchkoli příčin je 1,62násobné (1,35–1,95 na 95% hladině spolehlivosti) a riziko kardiovaskulární mortality je dokonce 2,23násobné (1,66–2,99 na 95% hladině spolehlivosti). Proto je důležité, aby pacienti s hypertenzí byli pečlivě sledováni a aby se jejich TK pohyboval v doporučeném rozmezí, tedy zpravidla do 140/90 mmHg (4). V případě, že jsou tito pacienti léčeni léky, které mohou zvýšení TK způsobit, je vhodné kontroly TK zpřísnit.

V tomto článku se pokusíme odpovědět na tyto otázky:

- Představují paracetamol a/nebo NSA riziko pro vznik hypertenze nebo zvyšují TK pouze u hypertoniků?
- Do jaké míry může být TK zvýšen?
- Je TK zvýšen u všech pacientů?
- Za jak dlouho dojde ke zvýšení TK od zahájení terapie paracetamolem a/nebo NSA?
- Působí NSA zvýšení TK u všech skupin antihypertenziv stejně?
- Zvyšují TK všechna NSA stejně?

Paracetamol

Může paracetamol zvyšovat TK u osob bez hypertenze?

V observační studii (5), v rámci programu Nurse's Health Studies byl zjišťován vztah me-

zi užíváním kyseliny acetylsalicylové (ASA) v analgetických dávkách, paracetamolu a NSA na vznik hypertenze. Údaje byly získávány prostřednictvím dotazníků, které byly rozeslány 121 700 zdravotním sestrám, z nichž 51 63 bylo vráceno a zařazeno do studie. Medián věku zdravotních sester činil 55 let, 50 % sester mělo BMI nižší nebo rovno 24. Tabulka 1 uvádí frekvence užívání studovaných analgetik, a tabulka 2 výsledné hodnoty rizik, které byly získány po adjustaci na tyto rizikové faktory: věk, BMI, fyzická aktivita, kuřáctví, diabetes mellitus, konzumace alkoholu, konzumace sodíku, rodinná anamnéza hypertenze a užívání jiných analgetik.

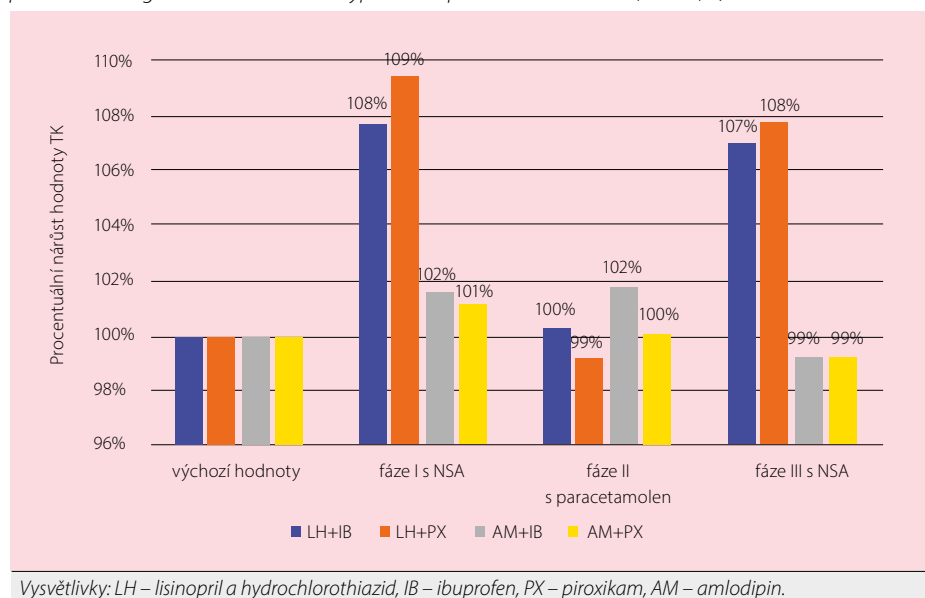
V průběhu 381 078 „pacientoroků“ sledování došlo k 10 579 případů vzniku hypertenze. Z tabulky 2 je zřejmé, že do frekvence užívání analgetik 14 dnů v měsíci riziko vzniku hypertenze stoupá a že při frekvenci užívání analgetik 15 a více dnů v měsíci je takové riziko zhruba stejné.

V navazující studii nad týmž registrem zdravotních sester (6) bylo hodnoceno 80 020 z nich, jejichž věk činil 31–50 let, přičemž celkový počet „pacientoroků“ činil 164 090. Celkem 51,2 % sester alespoň 1 den v měsíci užívalo ASA, 76,7 % užívalo NSA a 72,5 % užívalo paracetamol. Bylo celkem zjištěno 1 650 nových případů hypertenze. Při porovnání se zdravotními sestrami, které žádné z těchto analgetik neužívaly, riziko vzniku hypertenze při užívání paracetamolu alespoň 22 dnů v měsíci bylo 2,00násobné (1,52–2,62 na 95% hladině spolehlivosti) a při užívání NSA alespoň 22 dnů v měsíci bylo 1,86násobné (1,51–2,28 na 95% hladině spolehlivosti). Validita výše uvedených údajů byla napadána, zejména proto, že nebylo zřejmé, pro jaké indikace byla analgetika podávána. V případě bolesti hlavy by se totiž mohlo v řadě případů mohlo jednat o nerozpoznanou hypertenzi. Proto byl proveden podrobnější sběr dat (7), který tuto metodologickou nejistotu eliminoval, kde riziko vzniku hypertenze zapříčiněné paracetamolem i NSA bylo potvrzeno: při každodenním užívání paracetamolu v denních dávkách více než 500 mg činilo 1,99 (1,39–2,85 na 95% hladině spolehlivosti) u mladších žen ve věku 34–53 a 1,93 (1,30–2,88 na 95% hladině spolehlivosti) u starších žen ve věku 51–77. Tyto hodnoty byly podobné jako rizika NSA, která u mladších žen činila 1,60 (1,10–2,32 na 95% hladině

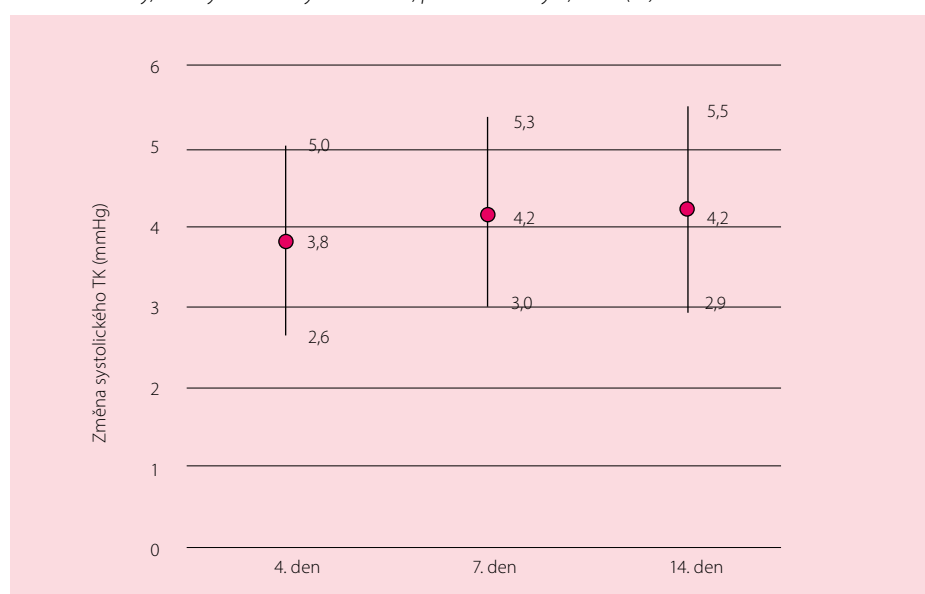
Tab. 3. Hodnoty systolického TK mmHg měřeného ve stoje v jednotlivých fázích studie zkoumající vliv podávání analgetik na účinnost antihypertenziv podle Pavlicevič et al.; 2008 (15)

	LH+IB	LH+PX	AM+IB	AM+PX
výchozí hodnoty	144,9	148,9	152,9	153,1
fáze I s NSA	156,1	162,9	155,3	154,8
fáze II s paracetamolem	145,3	147,6	155,6	153,2
fáze III s NSA	155,0	160,4	151,7	152,0

LH – lisinopril a hydrochlorothiazid, IB – ibuprofen, PX – piroxikam, AM – amlodipin.

Graf 1. Změny systolického TK mmHg měřeného ve stoje v jednotlivých fázích studie zkoumající vliv podávání analgetik na účinnost antihypertenziv podle Pavlicevič et al.; 2008 (15)

Vysvětlivky: LH – lisinopril a hydrochlorothiazid, IB – ibuprofen, PX – piroxikam, AM – amlodipin.

Graf 2. Změna systolického TK způsobená paracetamolem v porovnání s placebem při jednotlivých měřeních čtvrtý, sedmý a čtrnáctý den studie, podle MacIntyre; 2022 (16)

spolehlivosti) a u starších žen 1,78 (1,21–2,61 na 95% hladině spolehlivosti). V další Health Professionals Study u 16 031 mužů (8) byla frekvence hypertenze poněkud nižší: Podávání paracetamolu 3 dny týdně a méně nebylo spojeno se zvýšením frekvence hypertenze, ale 4–5 dnů týdně bylo spojeno s rizikem

vzniku hypertenze 1,59 (1,13–2,43 na 95% hladině spolehlivosti) a v 6 ze 7 dnů týdně bylo spojeno s rizikem vzniku hypertenze 1,34 (1,00–1,79 na 95% hladině spolehlivosti, $p = 0,01$). Podávání NSA bylo spojeno s rizikem vzniku hypertenze 1,38 (1,09–1,75 na 95% hladině spolehlivosti, $p = 0,02$). Oproti tomu

v další prospektivní studii (Physician's Health Study) u 8 229 mužů bez hypertenze ve věku 53–97 let sledovaných následně v průměrném intervalu 5,8 let nebylo zjištěno, že by NSA, paracetamol nebo kyselina acetylsalicylová představovaly riziko pro vznik hypertenze (9): Riziko hypertenze po konzumaci nejméně 2 500 dávek paracetamolu 1,08 (0,87–1,34 na 95% hladině spolehlivosti), nejméně 2 500 dávek NSA činilo 1,05 (0,89–1,24 na 95% hladině spolehlivosti), a nejméně 2 500 dávek ASA 1,16 (0,92–1,48 na 95% hladině spolehlivosti).

V další randomizované studii u 33 (28M/5 F) pacientů s ischemickou chorobou srdeční (ICHS) průměrného věku 60,5 let (10) byl po dobu 2 týdnů současně se zavedenou terapií podáván i paracetamol v dávkách 1 000 mg 3× denně nebo placebo. Podávání paracetamolu bylo spojeno se vzestupem systolického TK ze 122,4 mmHg na 125,3 mmHg ($p = 0,02$) a diastolického TK ze 73,2 mmHg na 75,9 mmHg ($p = 0,02$) oproti podávání placeba. Autoři doporučují, aby bylo podávání paracetamolu u pacientů s ICHS hodnoceno jako rizikové podobně jako jsou riziková NSA.

Ovlivňuje užívání paracetamolu krevní tlaku pacientů s hypertenzí?

V britské studii (11) nad General Practice Research Database u 2 754 pacientů užívajících paracetamol nebyl zjištěn statisticky významný vzestup TK. Rozdíl sTK oproti pacientům, kteří paracetamol neužívali, činil pouze 0,6 mmHg (-0,6 až 1,9 na 95% hranici spolehlivosti) a rozdíl dTK pouze 0,5 (-0,1 až 1,1 na 95% hranici spolehlivosti). V průměru tedy nedošlo tedy ke statisticky, ani klinicky významné změně TK. U těch pacientů, u kterých bylo zvýšení TK pozorováno, byl TK normalizován po zahájení terapie novým antihypertenzivem.

V randomizované, dvojité zaslepené studii (12) u 15 pacientů s hypertenzí byl po dobu 3 týdnů po 8 hodinách podáván paracetamol 1 g, nebo ibuprofen 400 mg, nebo placebo. Zatímco podávání ibuprofenu u 16 pacientů bylo spojeno se zvýšením dTK v leže o 6,4 mmHg, u pacientů s paracetamolem nedošlo k žádné statisticky významné změně TK. V prospektivní, dvojité zaslepené studii (13) u 20 pacientů s hypertenzí byl po dobu 6 týdnů podáván paracetamol v dávkách 1 000 mg po 8 hodi-

Tab. 4. Přehled studií zkoumajících vliv podávání paracetamolu na TK lidí bez hypertenze nebo u pacientů s hypertenzí

Autor, rok	Typ studie	Pacienti	Komparátor	Výsledky (95% CI)	Poznámka
Paracetamol (P) u lidí bez hypertenze					
Dedier 1990 (5)	observační retrospektivní	51 630 žen věk 44–69, 381 078 pac-roků	ženy neužívající An	riziko H 1,20 (1,08–1,33)	Nurse's Health Studies I
Curhan 2002 (6)	observační retrospektivní	80 020 žen, 164 090 pac-roků	ženy neužívající An	riziko H 2,00 (1,52–2,62)	Nurse's Health Studies II
Forman 2005 (7)	observační retrospektivní	3 220 žen věk 34–53 1 903 žen věk 51–77	ženy neužívající An	riziko H 1,99* (1,39–2,85)	výběr z Nurse's Health Studies I a II
Forman 2007 (8)	observační retrospektivní	16 031 mužů	muži neužívající An	riziko H 1,34 (1,00–1,79)	zdravotníci profesionálové
Kurth 2005 (9)	observační prospektivní	8 229 mužů	muži neužívající An	riziko H 1,08 (0,87–1,34)	zdravotníci profesionálové
Sudano 2010 (10)	randomizovaná, 2x zaslepená	33 (28 mužů a 5 žen)	placebo (zkřížené)	↑ TK o 2,9/2,7 mmHg	pac. s ICHS
Paracetamol (P) u pacientů s hypertenzí					
Chalmers 1984 (13)	prospektivní, 2x zaslepená	20 pacientů	placebo	↑ TK o 4,0/2,0 mmHg	při indometacinu ↑ sTK o 9 mmHg
Lewis 1986 (14)	zkřížená, 3fázová, nezasepená	21 pacientů	výchozí hodnoty TK ve studii	nedošlo ke zvýšení TK	ve fázi s P. došlo k poklesu TK
Radack 1987 (12)	randomizovaná, 2x zaslepená	41 pacientů	placebo (zkřížené)	beze změny TK	při ibuprofenu ↑ dTK o 6,47 mmHg
Pavličević 2008 (15)	3fázová, zaslepená	49 pacientů	výchozí hodnoty TK ve studii	nedošlo ke zvýšení TK	účinnost amlodipinu nebyla změněna ani NSA
Dawson 2013 (11)	observační retrospektivní	2 754 pacientů, epizody s paracetamolem	epizody bez P.	↑ TK o 0,6/0,5 mmHg	General Practice Research Database
MacIntyre 2022 (16)	2fázová, zaslepená	103 pacientů	oproti fázi s placebem	↑ TK o 4,7/1,6 mmHg	1 pac. s P. musel studii ukončit (TK 183/85)

Poznámky: *Ve studii Forman je hodnota rizika uvedena pro mladší ženy, u starších činila 1,93 (1,30–2,88 na 95% hladině spolehlivosti)

Vysvětlivky: An – analgetika, H – hypertenze, P – paracetamol, Pac-rok – pacientorok, dTK – diastolický tlak, sTK – systolický tlak, saTK – střední arteriální tlak. Podbarveny jsou záznamy, kde zvýšení TK bylo klinicky i statisticky významné.

nách nebo placebo. Podávání paracetamolu bylo spojeno s průměrným vzestupem sTK/dTK o 4,0/2,0 mmHg ($p < 0,05$) měřeného vleže i ve stoje. V další studii (14) u 21 pacientů s hypertenzí však zvýšení TK vlivem paracetamolu nebylo pozorováno.

Zajímavé výsledky přinesla prospektivní studie chorvatských autorů (15) uskutečněná v rámci jedné rodinné lékařské praxe, ve které paracetamol TK zřetelně neovlivnil. Studie byla uskutečněna u 49 pacientů s osteoartrózou (OA) a 39 pacientů bez osteoartrózy, kteří tvořili kontrolní skupinu. Pacienti s OA byli rozděleni do čtyř podskupin podle toho, jaká antihypertenziva a NSA spolu užívali:

1. lisinopril/hydrochlorothiazid a současně ibuprofen (LH+IB), $n = 15$
2. lisinopril/hydrochlorothiazid a současně piroxikam (LH+PX), $n = 14$
3. amlodipin a současně ibuprofen (AM+IB), $n = 11$

4. amlodipin a současně piroxikam (AM+PX), $n = 9$

Lisinopril/hydrochlorothiazid byl podáván ve formě fixní kombinace s obsahem 10/6,25 mg až 20/12,5 mg denně. Amlodipin byl podáván 5 až 10 mg denně. Ibuprofen byl podáván 400–600 mg 3× denně a piroxikam 10–20 mg 1× denně. Antihypertenziva byla podávána vždy po celou dobu studie, tedy 3 měsíce. NSA byla podávána pouze prvý a třetí měsíc studie, přičemž druhý měsíc studie byl místo NSA podáván paracetamol 1 g 3× denně.

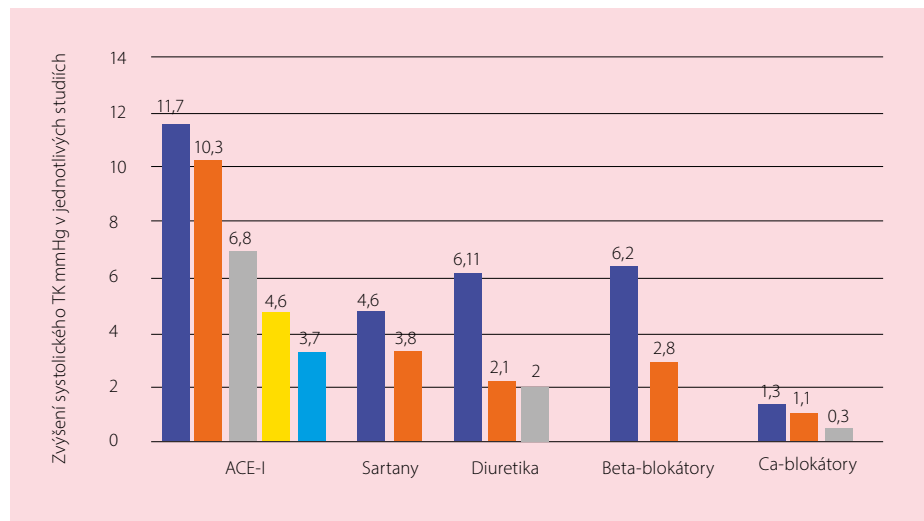
Z tabulky 3 a z grafu 1 je zřejmé, že:

- ibuprofen i piroxikam zvýšily sTK u pacientů užívajících kombinaci lisinopril/hydrochlorothiazid
- ibuprofen i piroxikam klinicky významně nezvýšily sTK u pacientů užívajících amlodipin

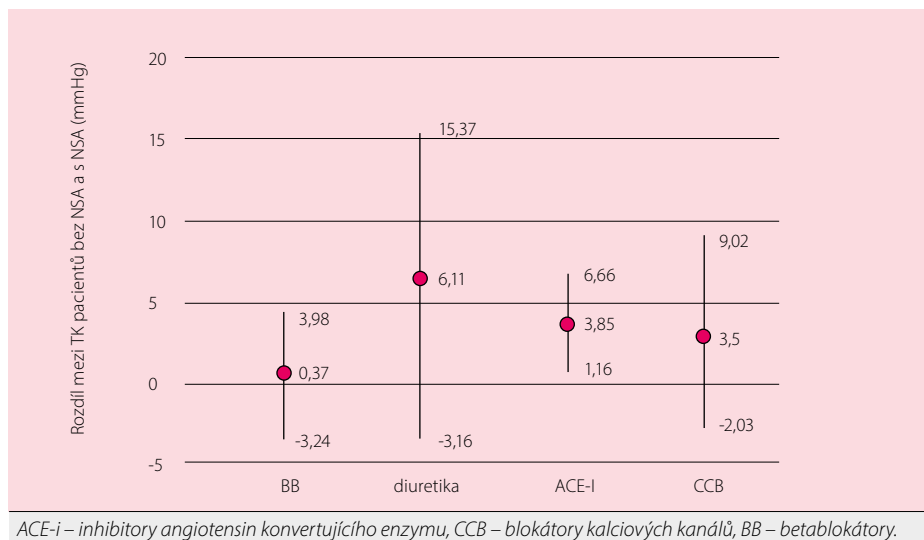
■ paracetamol klinicky významně neovlivnil účinek ani lisinopril/hydrochlorothiazidu, ani amlodipinu

V nedávno publikované dvojité zaslepené zkřížené studii (16) u 110 (84M/26 F) britských pacientů průměrného věku 61,7 let s hypertenzí, z nichž studii dokončilo 103 pacientů, byl vždy po dobu 14 dnů podáván paracetamol v dávkách 1 000 mg 4× denně nebo bylo podáváno placebo. Z antihypertenziv byly nejčastěji podávány ACE-inhibitory ($n = 34$), inhibitory receptoru pro angiotensin II ($n = 34$), diuretika ($n = 30$), blokátory kalciových kanálů ($n = 24$) a β -blokátory ($n = 8$). Ve fázi s paracetamolem byl zaznamenán vzestup sTK z průměrných $133,1 \pm 10,6$ mmHg na $136,7 \pm 10,2$ mmHg dTK z $80,8 \pm 7,8$ mmHg na $81,8 \pm 7,7$ mmHg (per-protocol analysis, oba rozdíly byly statisticky významné), ve fázi s placebem byl zaznamenán mírný pokles sTK i dTK. Graf 2 znázorňuje vývoj

Graf 3. Zvýšení TK v různých studiích u pacientů léčených různými antihypertenzivy, podle Kalafutová et al.; 2014 (24)



Graf 4. Rozdíl sTK v mmHg dva měsíce po zahájení terapie jednotlivými skupinami antihypertenziv mezi pacienty užívajícími NSA a pacienty, kteří NSA neužívali, podle Ishiguro; 2008 (25). Kolečko označuje průměr, svislá úsečka hodnoty na 95% hladině spolehlivosti



změn sTK ve fázi studie s paracetamolem oproti fázi s placebem. Je zřejmé, že ke změně TK došlo již několik dnů po zahájení podávání paracetamolu. Nutno upozornit, že jeden z pacientů musel čtrnáctý den ve fázi s paracetamolem studii ukončit, neboť byla zjištěna hodnota TK 183/76 mmHg, přičemž po deseti minutách odpočinku TK činil 183/85 mmHg. Na závěr tohoto oddílu uvádíme tabulku 4, která shrnuje výsledky výše uvedených studií.

Mechanismus zvýšení TK způsobeného paracetamolem není znám, většina autorů se kloní k názoru, že na vině je inhibice enzymů COX. Je zajímavé, že zvýšení TK může být zapříčiněno i zvýšením příjmu soli, pokud pacient užívá rychle rozpustné (effervescent) tablety s paracetamolem. Ve studii u 34 seniorů s nedostatečně kontrolovanou hypertenzí užívajících antihy-

pertenziva (17) bylo zjištěno, že současně pro artrotické bolesti užívali paracetamol 3 g denně ve formě rozpustných tablet. Obsah sodíku v denní dávce takto podávaného paracetamolu činil 74,03 mmol (1,7 g). Po změně lékové formy paracetamolu na pevné tablety došlo ke snížení sTK z původních 153–168 mmHg o 13,1 mmHg (11,9–14,3 mmHg na 95% hladině spolehlivosti, $p < 0,0001$) a z původních hodnot dTK v rozmezí 92–99 mmHg došlo k poklesu o 2,5 mmHg (2,1–2,9 mmHg na 95% hladině spolehlivosti, $p < 0,0001$). V další, randomizované studii (18) byl u 46 pacientů s TK $\leq 150/95$ mmHg vždy po dobu 3 týdnů podáván paracetamol v denních dávkách 3 g buď ve formě rychle rozpustné tablety nebo ve formě pevné tablety. Bylo zjištěno, že sTK ve fázi s rychle rozpustnými tabletami byl o 3,99 mmHg (1,35–6,63 na 95%

hladině spolehlivosti) vyšší než ve fázi s tabletami pevnými.

Závěr

I když výsledky studií nejsou zcela homogenní, nelze zvýšení TK při podávání paracetamolu vyloučit. Proto je vhodné, aby zejména u pacientů s hypertenzí užívajících paracetamol po dobu alespoň několika dnů byl TK změřen. Pokud dojde ke zvýšení TK, je třeba nejprve zjistit, zda pacient neužívá paracetamol v rychle rozpustných tabletách a v takovém případě doporučit přechod na tablety pevné.

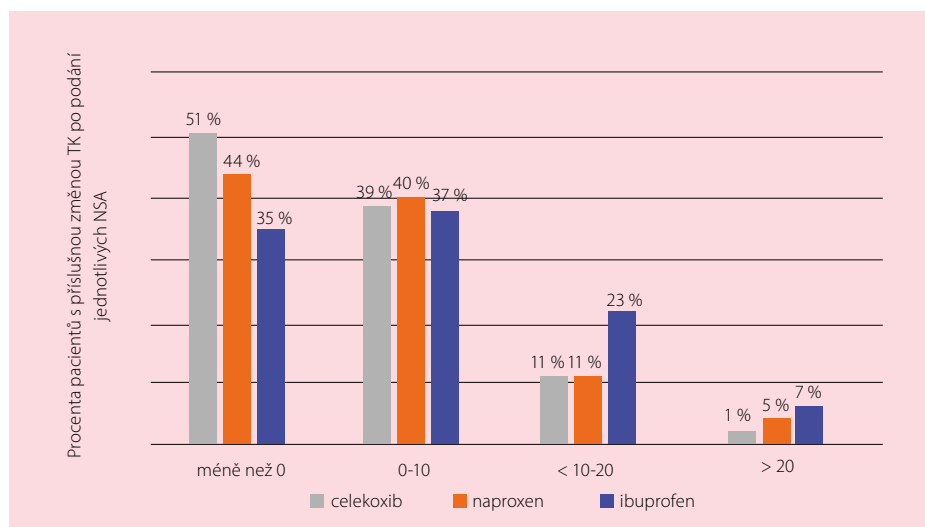
Pro zajímavost: Paradoxní je, že paracetamol podávaný v infuzi snižuje TK, což může být klinicky významné u kriticky nemocných pacientů (19, 20, 21). Příčinou je zřejmě vazodilatace způsobená paracetamolem.

Nesteroidní protizánětlivá a protirevmatická léčiva

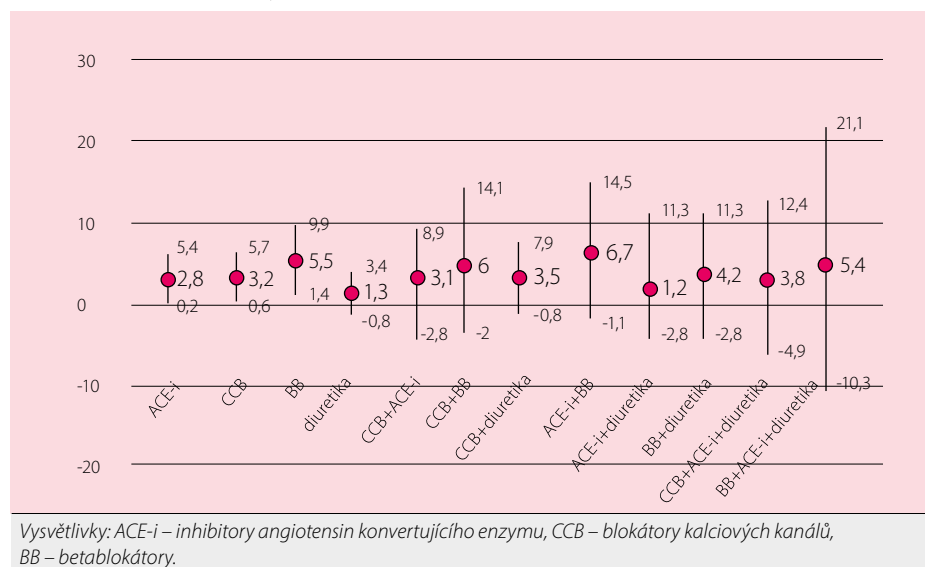
Mohou NSA zvyšovat TK u osob bez hypertenze?

V australské studii (22) bylo sledováno 2 805 rezidentů starších 60 let, u kterých byl měřen TK a zjišťována jejich medikace s důrazem na užívání antihypertenziv a NSA. Užívání NSA bylo spojeno s 1,40násobným (1,10–1,70 na 95% hladině spolehlivosti) rizikem vzniku hypertenze oproti osobám, které NSA neužívaly. Ve studii nad databází Medicaid v New Jersey v USA (23) bylo v letech 1981–1990 identifikováno 9 411 seniorů ve věku 65 let a více, u kterých byla zahájena antihypertenzivní terapie. Současné podávání NSA bylo spojeno s 1,66násobným (1,54–1,80 na 95% hladině spolehlivosti) rizikem zahájení terapie antihypertenzivy oproti osobám, které NSA neužívaly. Frekvence nově nasazené antihypertenzní terapie byla přitom přímo úměrná dávkám NSA: Užívání nízkých dávek NSA bylo spojeno 1,55násobným (1,38–1,74 na 95% hladině spolehlivosti) rizikem, užívání středních dávek NSA s 1,64násobným (1,44–1,87 na 95% hladině spolehlivosti) a užívání vysokých dávek NSA s 1,82násobným (1,62–2,05 na 95% hladině spolehlivosti). Z toho lze usoudit, že podávání NSA představuje riziko pro vznik hypertenze nebo přinejmenším riziko pro urychlení vzniku hypertenze, ke které by případně mohla postihnout pacienta

Graf 5. Procenta pacientů užívajících celecoxib, ibuprofen nebo naproxen, u kterých došlo ke zvýšení sTK o méně než nula (= pokles TK), respektive k nárůstu sTK od 0 mmHg do 10 mmHg, nad 10 mmHg do 20 mmHg a nad 20 mmHg u pacientů s normálním sTK na začátku studie, podle Ruschitzka et al.; 2017 (30)



Graf 6. Rozdíl sTK v mmHg u pacientů s hypertenzí, kteří zahájili terapii NSA, oproti hodnotám sTK pacientů s hypertenzí, kteří zahájili terapii paracetamolem, podle Aljadhey et al.; 2012 (31). Kolečko označuje průměr, svíslá úsečka hodnoty na 95% hladině spolehlivosti



v pozdějším věku. Tato zjištění podporují i výsledky výše uvedených studií, ve kterých byl podáván i paracetamol (5, 7), další studie (8) však žádné podobné zvýšení rizika neprokázala (viz výše).

Do jaké míry zvyšují NSA TK u osob s hypertenzí?

V mnoha studiích bylo mnohokrát prokázáno, že NSA zvyšují krevní tlak, i když míra jeho zvýšení je v různých studiích odlišná. Graf 3 znázorňuje výsledky sedmi studií, tak jak je ve své přehledové práci prezentovala Kalafutová et al; 2014 (24). Ze studií kromě jiného vyplývalo, že nejvíce jsou vzestupem TK ohroženi senioři.

Podíváme-li se na data jednotlivých studií blíže, dostaneme poněkud jiný obraz. V prospektivní studii u 1 204 pacientů japonské národnosti s nově zjištěnou hypertenzí (25), z nichž 301 užívalo NSA, byla zahájena terapie β-blokátory (n = 364), diuretiky (n = 60), ACE-inhibitory (n = 628) nebo blokátory kalciových kanálů (n = 152). Hodnoty sTK byly u pacientů užívajících NSA naměřené po dvou měsících antihypertenzní terapie vyšší průměrně o 2,88 mmHg (0,89–4,87 na 95% hladině spolehlivosti) než u pacientů, kteří NSA neužívali. Průměrně naměřené hodnoty i s hodnotami na 95% hladině spolehlivosti jsou uvedeny v grafu 4.

Interpretace grafu 4: Budeme-li postupovat z hlediska síly důkazů, tak studie Ishiguro (30)

na první pohled prokázala vliv NSA na sTK pouze u pacientů léčených ACE-inhibitory, u ostatních je důkaz sporný. Lékař z praxe to ale vidí jinak: například zahájíme-li u pacientů léčených NSA podáváním diuretik, u 9 z 10 pacientů bude změna sTK činit od mínus 3,15 mmHg až po plus 15,37 mmHg. U většiny z hypotetických 9 pacientů lze očekávat zvýšení TK. Protože se zvýšením systolického TK o 15,37 mmHg a více je třeba (zhruba) u 1 z 10 hypotetických pacientů počítat, jistě je namístě TK změřit a případně provést úpravu terapie. To se samozřejmě týká i pacientů léčených diuretiky, u kterých zahájíme terapii NSA.

Z výše uvedeného je zřejmé, že jednotlivá antihypertenziva jsou vůči působení NSA různě citlivá. V přehledovém článku (26) se uvádí, že většinou bývá nejvíce snížen účinek ACE-inhibitorů, inhibitorů receptoru pro angiotensin 2 a diuretik a že nejméně bývá ovlivněn účinek blokátorů kalciových kanálů. Také schopnost zvyšovat TK může být u různých NSA rozdílná, ale výsledky studií zkoumajících interakce jednotlivých NSA s antihypertenzivy nejsou zcela konzistentní. Celecoxib zřejmě zvyšuje TK nejméně ze všech zkoumaných NSA (26), což naznačují další studie (27, 28, 29, 30). Poslední, švýcarská studie (30) je pro nás důležitá především tím, že dokládá, jak osidné je vztahovat výsledky studií (vyjádřené průměrem) na reakci jednotlivých pacientů. Z grafu 5 je patrné, že u většiny z nich NSA sTK nezvýší nebo jej zvýší pouze zanedbatelným způsobem, což lze (pokud je TK změřen) v případě potřeby vyregulovat zvýšením dávek antihypertenziva. U ibuprofenu je to necelá třetina pacientů, kteří mohou mít skutečné problémy, u naproxenu nebo celecoxibu je to 16 %, respektive 12 % pacientů.

Rozdíl účinku NSA a paracetamolu

V retrospektivní studii u 1 340 dospělých pacientů s hypertenzí (31), kteří v letech 1993–2006 zahájili léčbu NSA, byl sledován vliv NSA na jejich TK a jeho změny byly srovnávány se změnami TK jiných 1 340 hypertenzí, kteří zahájili léčbu paracetamolem: Průměrné zvýšení sTK u pacientů s NSA činilo 2,0 mmHg (0,7–3,3 mmHg na 95% hladině spolehlivosti) oproti paracetamolu. Hodnoty změn TK u jednotlivých antihypertenziv a jejich kombinací jsou uvedeny v grafu 6. Je zajímavé, že již při prvním měření

sTK bylo dosaženo 80 % hodnot průměrné změny TK, která byla u dotyčného pacienta vypočtena ze všech měření TK, ke kterým došlo od podání NSA do změny antihypertenzní terapie.

Závěr

Na otázky položené na začátku tohoto článku lze odpovědět následujícím způsobem:

- Představují paracetamol a/nebo NSA riziko pro vznik hypertenze nebo zvyšují TK pouze u hyperteniků?
 - U paracetamolu je to pravděpodobné, u NSA to lze považovat za prokázané.
- Do jaké míry může být TK zvýšen?
 - U paracetamolu v jedné studii sTK průměrně o 2,6–6,6 mmHg na 95% hladině spolehlivosti oproti placebo (21). V jiné studii (30) při podávání ibuprofenu (nejčastěji podávané NSA v ČR) došlo ke zvýšení sTK u 7 % pacientů více než o 20 mmHg. Přehledové články

o nárůstech TK (např. 24, 26) bohužel uvádějí pouze průměrná čísla, která bývají nízká, pacienti s větším nárůstem TK „nejsou vidět.“

- Je TK zvyšován u všech pacientů užívajících paracetamol a/nebo NSA?
 - Pro paracetamol pro zodpovězení otázky nejsou dostupné údaje, pro NSA však ano: třetina až polovina pacientů nevykazuje žádné navýšení sTK, u třetiny je zvýšení sTK méně než o 10 mmHg a u ostatních je zvýšení sTK ještě vyšší. Záleží na tom, jaká konkrétní antihypertenziva a jaká NSA jsou podávána.
- Za jak dlouho dojde ke zvýšení TK od zahájení terapie paracetamol a/nebo NSA?
 - Pro paracetamol nejsou dostupné údaje, u NSA dochází ke zvýšení TK již za několik dnů.
- Působí NSA zvýšení TK u všech skupin antihypertenziv stejně?
 - Nikoliv, jak je ostatně patrné z grafů 3 až 5. Za nejvíce odolné vůči působení

NSA se (obecně) považují blokátory kalciových kanálů a za nejvíce citlivé ACE-i, ARB a β -blokátory.

- Zvyšují TK všechna NSA stejně?
 - Nikoliv, ale neexistuje NSA, které by bylo většinou studií označeno jako nejsilnější s ohledem na zvýšení TK. Nejnižší efekt bývá připisován celekoxibu.

Doporučení: Při podávání NSA u pacientů léčených antihypertenziv, pokud je taková terapie nezbytná, je třeba pečlivě kontrolovat TK a zvláště u seniorů sledovat stav renálních funkcí a mineralogramu. V případě potřeby je třeba dávky léků včas upravit. Při dlouhodobém podávání paracetamolu by bylo moudré postupovat podobně s tím, že by mělo být nejprve vyloučeno užívání rychle rozpustných tablet paracetamolu.

Tento článek byl sepsán na základě materiálů určených pro sepsání II. dílu knihy Lékové interakce, kterou oba autoři připravují.

LITERATURA

1. Aune D, Huang W, Nie J, et al. Hypertension and the Risk of All-Cause and Cause-Specific Mortality: An Outcome-Wide Association Study of 67 Causes of Death in the National Health Interview Survey. *Biomed Res Int.* 2021;2021:9376134.
2. Barengo NC, Antikainen R, Kastarinen T, et al. The effects of control of systolic and diastolic hypertension on cardiovascular and all-cause mortality in a community-based population cohort. *J Hum Hypertens.* 2013;27(11):693-7.
3. Zhou D, Xi B, Zhao M, et al. Uncontrolled hypertension increases risk of all-cause and cardiovascular disease mortality in US adults: the NHANES III Linked Mortality Study. *Sci Rep.* 2018;8(1):9418.
4. Rutar P. Doporučené postupy léčby arteriální hypertenze ve světle pandemie covidu-19 – existuje důvod ke změně? *Med praxi.* 2021;18(3):177-180.
5. Dedier J, Stampfer MJ, Hankinson SE, et al. Nonnarcotic analgesic use and the risk of hypertension in US women. *Hypertension.* 2002;40(5):604-8.
6. Curhan GC, Willet WC, Rosner B, et al. Frequency of analgesic use and risk of hypertension in younger women. *Arch Intern Med.* 2002 Oct 28;162(19):2204-8.
7. Forman JP, Stampfer MJ, Curhan GC. Non-narcotic analgesic dose and risk of incident hypertension in US women. *Hypertension.* 2005 Sep;46(3):500-7.
8. Forman JP, Rimm EB, Curhan GC. Frequency of analgesic use and risk of hypertension among men. *Arch Intern Med.* 2007 Feb 26;167(4):394-9.
9. Kurth T, Hennekens CH, Stürmer T, et al. Analgesic use and risk of subsequent hypertension in apparently healthy men. *Arch Intern Med.* 2005 Sep 12;165(16):1903-9.
10. Sudano I, Flammer AJ, Périat D, et al. Acetaminophen increases blood pressure in patients with coronary artery disease. *Circulation.* 2010 Nov 2;122(18):1789-96.
11. Dawson J, Fulton R, McInnes T, et al. Acetaminophen use and change in blood pressure in a hypertensive population. *J Hy-*

- pertens.* 2013;31(7):1485-90.
12. Radack KL, Deck CC, Bloomfield SS. Ibuprofen interferes with the efficacy of antihypertensive drugs. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of ibuprofen compared with acetaminophen. *Ann Intern Med.* 1987;107(5):628-35.
13. Chalmers JP, West MJ, Wing LM, et al. Effects of indomethacin, sulindac, naproxen, aspirin, and paracetamol in treated hypertensive patients. *Clin Exp Hypertens A.* 1984;6(6):1077-93.
14. Lewis RV, Toner JM, Jackson PR, Ramsay LE. Effects of indomethacin and sulindac on blood pressure of hypertensive patients. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1986;292(6525):934-5.
15. Pavlicević I, Kuzmanić M, Rumboldt M, et al. Interaction between antihypertensives and NSAIDs in primary care: a controlled trial. *Can J Clin Pharmacol.* 2008;15(3):e372-82.
16. MacIntyre IM, Turtle EJ, Farrah TE, et al. Regular Acetaminophen Use and Blood Pressure in People With Hypertension: The PATH-BP Trial. *Circulation.* 2022;145(6):416.
17. Ubeda A, Llopico J, Sanchez MT. Blood pressure reduction in hypertensive patients after withdrawal of effervescent medication. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2009 May;18(5):417-9.
18. Benítez-Camps M, Padrós RM, Pera-Pujadas H, et al. Effect of effervescent paracetamol on blood pressure: a crossover randomized clinical trial. *J Hypertens.* 2018 Aug;36(8):1656-1662.
19. Young TL. A narrative review of paracetamol-induced hypotension: Keeping the patient safe. *Nurs Open.* 2022;9(3):1589-1601.
20. Chiam E, Weinberg L, Bailey M, et al. The haemodynamic effects of intravenous paracetamol (acetaminophen) in healthy volunteers: a double-blind, randomized, triple crossover trial. *Br J Clin Pharmacol.* 2016;81(4):605-12.
21. Chiam E, Bellomo R, Churilov L, et al. The hemodynamic effects of intravenous paracetamol (acetaminophen) vs normal saline in cardiac surgery patients: A single center placebo controlled randomized study. *PLoS One.* 2018;13(4):e0195931.
22. Johnson AG, Simons LA, Simons J, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and hypertension in the elderly:

- a community-based cross-sectional study. *Br J Clin Pharmacol.* 1993;35(5):455-459.
23. Gurwitz JH, Avorn J, Bohn RL, et al. Initiation of antihypertensive treatment during nonsteroidal anti-inflammatory drug therapy. *JAMA.* 1994;272(10):781-6.
24. Kalafutová S, Jurásková B, Vlček J. The impact of combinations of non-steroidal anti-inflammatory drugs and anti-hypertensive agents on blood pressure. *Br J Clin Pharmacol.* 1993;35(5):455-9.
25. Ishiguro C, Fujita T, Omori T, et al. Assessing the effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs on antihypertensive drug therapy using post-marketing surveillance database. *J Epidemiol.* 2008;18(3):119-24.
26. Rivasi G, Menale S, Turrin G, et al. The Effects of Pain and Analgesic Medications on Blood Pressure. *Curr Hypertens Rep.* 2022 Oct;24(10):385-394.
27. White WB, Kent J, Taylor A, et al. Effects of celecoxib on ambulatory blood pressure in hypertensive patients on ACE inhibitors. *Hypertension.* 2002;39(4):929-34.
28. Palmer R, Weiss R, Zusman RM, et al. Effects of nabumetone, celecoxib, and ibuprofen on blood pressure control in hypertensive patients on angiotensin converting enzyme inhibitors. *Am J Hypertens.* 2003;16(2):135-9.
29. Bally M, Dendukuri N, Rich B, et al. Risk of acute myocardial infarction with NSAIDs in real world use: bayesian meta-analysis of individual patient data. *BMJ.* 2017;357:1909.
30. Ruschitzka F, Borer JS, Krum H, 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):3282-3292.
31. Aljadhey H, Tu W, Hansen RA, et al. Comparative effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) on blood pressure in patients with hypertension. *BMC Cardiovasc Disord.* 2012;12:93.