



oligurie a akutní tubulární nekrózy. Zmenšuje se průtok krve játry, mění se jaterní biotransformace. Klinicky významné změny postihují renální systém, dochází ke strukturálním změnám glomerulů, poklesu tubulárních funkcí a snižování průtoku krve ledvinami. Prodlužuje se eliminační poločas, čímž se zvyšuje riziko kumulace a toxicity renálně vylučovaných léčiv nebo jejich aktivních metabolitů. Mnoho seniorů trpí nediodagnostikovanou latentní renální disfunkcí. Z tohoto pohledu jsou NSA, která se mohou při dlouhodobém užívání podílet na zhoršování již omezených renálních funkcích, skupinou léků nevhodných pro seniory. Pokud je jejich indikace nutná, je vhodné denní dávku snížit o 30–50 % oproti dávce doporučené. Nevhodná jsou zejména neselektivní NSA s dlouhým biologickým poločasem eliminace. Kombinace NSA s léky, které mají samy za následek snížení krevního průtoku ledvinami způsobeného vazodilatací (inhibitory ACE), násobí riziko renálního selhání (American Geriatrics Society Beers Criteria, 2019; Nežádal, 2017; Breyer et Breyer, 2000). Poškození ledvin po podání NSA je pozvolné a zpočátku se projevuje jako porušená koncentrační schopnost ledvin, která může pokračovat do ireverzibilního poškození ledvin. Poškození ledvin se vyskytuje častěji u žen, a to hlavně u těch, které prodělaly časté urogenitální infekce. Toto poškození je častější u pacientů užívajících různé kombinace analgetik. U pacientů s městnavým srdečním selháním a chronickými poruchami ledvin snižují NSA prokrvení ledvin. U predisponovaných pacientů může dojít i k akutnímu selhání ledvin. Dle doporučení je třeba pravidelně sledovat predisponované pacienty a pacienty seniorského věku, u pacientů s renální nedostatečností (dle stupně) pečlivě zvážit nasazení NSA a sledovat renální funkce, nebo se tomuto postupu zcela vyhnout (Szeto et al., 2020).

Kardiovaskulární nežádoucí účinky

Výsledky intervenčních i observačních studií poukazují na zvýšené kardiovaskulární riziko u pacientů užívajících NSA (Varga, Sabzwari et Vargova, 2017). Je zajímavé, že zvýšený zájem o kardiovaskulární bezpečnost celé skupiny NSA začal po znepokojivém výsledku post marketingových sledování u uživatelů skupiny koxibů, které prokázaly nepříznivé účinky vůči kardiovaskulárnímu systému (Rao et Knaus, 2008). Pokud budeme hledat farmakologické mechanismy zvýšeného kardiovaskulárního rizika u pacientů užívajících NSA, podíváme se opět na produkty vznikající pomocí COX-1 a COX-2. Prostaglandiny jsou silnými vazodilatátory, zvyšují srdeční frekvenci a minutový srdeční objem. Ovlivňují malé cévy včetně arteriol, ale ne velké žíly. Prostaglandin F₂ snižuje periferní odpor, bez vlivu na krevní tlak, prostaglandiny A, E a prostacykliny snižují arteriální tlak (Hynie, 1998). COX-1 je přítomna v krevních destičkách a je zodpovědná za tvorbu proagregačního tromboxanu. COX-2 je zodpovědná za syntézu antiagregačního prostacyklinu. ASA působí ireverzibilně na COX-1 již v nižších dávkách (analgetický efekt se dostavuje s vyšším dávkováním), a proto se využívá i jako antiagregans. Riziko trombotických příhod selektivních inhibitorů COX-2 je založeno na předpokladu, že COX-2 je v cévní stěně důležitým zdrojem prostacyklinu. Selektivní inhibice COX-2 snižuje produkci prostacyklinů, aniž by inhibovala vazokonstrikci a trombogenezi způsobenou tromboxanem. Výsledná nerovnováha mezi protrombotickými a antiagregačními faktory může vést k trombóze (Varga, Sabzwari et Vargova, 2017). Inhibice produkce prostacyklinu způsobuje zvýšení vaskulárního tonu, zvýšení krevního tlaku a protrombogenní stav. Při oxidačním poškození tkáně sledujeme ochrannou roli prostaglandinů odvozených z dráhy COX-2. V souladu s těmito patofyziologickými mechanismy se zdá, že prostaglandiny odvozené jak z COX-1, tak i COX-2 mají zásadní roli v regulaci cévní homeostázy (Rao et