

Obsah

Použití analgetik u bolesti při nádorovém onemocnění – 28 let od doporučení WHO 1

POUŽITÍ ANALGETIK U BOLESTI PŘI NÁDOROVÉM ONEMOCNĚNÍ – 28 LET OD DOPORUČENÍ WHO

2. část

Tolerance na analgetické účinky opioidů a úloha blokátorů NMDA receptorů

Důležitost NMDA receptoru ve vzniku tolerance byla opakovaně popsána. Pasternak et al.^{15/} prokázali, že defekt NMDA receptoru zabraňuje vzniku tolerance a fyzické závislosti. Pro vznik tolerance jsou intaktní NMDA receptory nezbytné. Látky, které jsou schopny NMDA receptory blokovat, jsou schopny také zabránit vzniku tolerance. Jednou z těchto látek je ketamin, který je běžně užíván jako celkové anestetikum. Ketamin, přestože v léčbě BNO jde o off-label indikaci, byl s úspěchem použit subkutánně, intramuskulárně a intravenózně, ale i perorálně a transbukálně^{16/}. Příznivě může působit i relativně nedávno popsáný antidepresivní účinek ketaminu. Je zřejmě nutno rozlišovat mezi jednotlivými účinky ketaminu, které se projevují v závislosti na podané dávce. Zatímco bolusové dávky nad 2 mg/kg i. m. nebo 1 mg/kg i.v., případně nad 20 µg/kg/min v kontinuální nitrožilní infuzi mají anestetické účinky, nižší dávky mají analgetický nebo antihyperalgetický efekt a dávky 1–14 µg/kg/min nemají žádný vlastní analgetický efekt, ale snižují spotřebu opioidů a vznik tolerance k opioidům. Bell^{17/} v podobných případech podával kontinuálně 1 mg ketaminu/kg/den s.c. a mohl velmi dramaticky snížit dosud podávanou dávku morfinu z 1 900 mg na 200 mg/den, aniž došlo k rozvoji abstinenčního příznaku a zhoršování analgezie v průběhu času. Popisované nežádoucí účinky nízkých dávek ketaminu zahrnují prakticky pouze sedaci, která se přičítá relativnímu předávkování opioidu po nástupu efektu ketaminu. Psychomimetické účinky ketaminu přítomné často při vyšším dávkování používaném v anesteziologii se v tomto případě nevyskytují.

Hyperalgezie indukovaná opioidy

Pokud bychom měli jev stručně charakterizovat, jde o to, že látky, které by měly potlačit vnímání bolesti, působí naopak snížení prahu bolesti (PB) nebo tolerance bolesti (TB) pravděpodobně centrální senzitivací^{18–20/}. Trvajících stimulace z periferie vede na úrovni zadních rohů míšních ke zvýšení počtu a změně odpovědi receptorů drah zahrnutých ve vedení bolesti, například již zmíněných NMDA receptorů. Výsledkem je hyperalgezie – snížení prahu bolesti, nebo allodynie – bolest vyvolaná normálně nebolestivým podnětem, a to i v oblasti, která není přímo postižená. Pro tento fenomén se používají různé názvy: fyziologové používají spíše termín opioidy indukovaná hyperalgezie (OIH), farmakologové akutní tolerance na analgetické účinky opioidů. Oba jevy mají pravděpodobně stejný patofyziologický základ a stejné klinické projevy, přesto lze teoreticky najít některé rozdíly: při akutní toleranci se PB nemění, nejsou projevy allodynie a sekundární hyperalgezie a zvýšení dávky opioidu povede k větší úlevě od bolesti, u opioidy indukované hyperalgezie zvýšení dávky opioidu nepovede k úlevě (teoreticky by mělo dojít ke zlepšení po vysazení opioidu). Možných řešení problému je několik, řada z nich

se již dávno rutinně využívá, aniž by tehdy byl znám pojem akutní tolerance nebo hyperalgezie. Patří sem například multimodální analgetické postupy, které snižují spotřebu opioidů a mohou snižovat i riziko vzniku hyperalgezie. Lze použít i opioidy se speciálním profilem (methadon, buprenorfin), antagonisty NMDA receptoru (ketamin, dextromethorfan), přidání malého množství antidota k opioidu nebo experimentálně podání kanabinoidů. V teoretické rovině zatím mnohé zůstává dosud neznámé. Můžeme rozlišit hyperalgezi od tolerance? Lze hyperalgezi předejít nebo ji léčit? Je ve vzniku hyperalgezie mezi opioidy rozdíl, a pokud ano, proč? Hraje roli způsob podání? Za jak dlouho a při jakých dávkách se opioidy indukovaná hyperalgezie vyvine?

Nové léky v terapii opioidy vyvolané zácpy

Zpomalení motility gastrointestinálního traktu (GIT) je hlavním nežádoucím účinkem terapie silnými opioidy, na který nikdy nevznikne tolerance. Pro některé pacienty je to natolik obtěžující příznak, že nemožnou v léčbě pokračovat. Kromě dietních opatření a používání především objemových projímadel je na trhu dostupná perorální forma oxykodonu s přidáním naloxonem^{21/}. Naloxon je běžně používán jako antidotum při předávkování opioidy. Po parenterálním způsobu podání ruší všechny jejich účinky včetně analgezie, ale protože naloxon se při perorálním podání prakticky do krve nevstřebává, vykazuje svůj účinek pouze na receptorech ve sliznici GIT a snižuje tak selektivně jenom výskyt zácpy. Jeho předpis je limitován pro pacienty, u nichž je terapie opioidním analgetikem provázena extrémní zácpou, která nereaguje na standardní opatření. Pokud se do 4 týdnů neprokáže dostatečná účinnost tohoto přípravku definovaná jako navýšení počtu stolic nejméně o jednu stolicí týdně oproti stavu před započítáním léčby, podávání se ukončí. Předpis je omezen na odbornosti paliativní medicína a léčba bolesti (algeziologie), onkologie, hematologie a transfuzní lékařství, vnitřní lékařství, neurologie, geriatric, revmatologie, ortopedie a traumatologie^{11/}.

Analgetika v terapii bolesti při maligním onemocnění

Přesto, že pro některé typy bolesti se s úspěchem používá radioterapie a paliativní chemoterapie, farmakoterapie bolesti především neinvazivně podávanými analgetiky zůstává jedním ze základních kamenů terapie^{22/} a je hlavním obsahem sdělení. Oproti původnímu článku již nebude brán zřetel na jednotlivé analgetické stupně, ale spíše na jednotlivé lékové skupiny s ohledem na jejich účinnost.

Opioidy

Opioidy jsou nejčastěji využívané léky pro terapii silné BNO. Mechanismus účinku je vazba na opioidní mí receptory, které jsou především v páteřní míše, periakveduktální šedi, thalamu, amygdale, limbickém kortexu a předpokládá se, že jsou i v periférii. Opioidní receptory jsou primárně vazebná místa pro endogenní substance (endorfiny, enkefalin), které regulují nocicepci. Vysoká selektivita umožní potlačení

bolesti bez ovlivnění jiných kvalit cití (dotek, tlak, teplota). V současnosti se uznávají 4 typy těchto receptorů s dalším rozdělením do subtypů. Různou afinitou k receptorům i dalším vazebným místům je dáno různé spektrum účinků včetně nežádoucích účinků jak u přirozených alkaloidů (opiátů), tak i jejich semisyntetických i syntetických analogů (opioidů). Různá afinita je pravděpodobně i teoretickým vysvětlením toho, proč funguje rotace opioidů.

Tradičně se opioidy dělí podle vazby na jednotlivé receptory na mí opioidní agonisty (prototyp morfin) a smíšené agonisty (na kappa receptoru), antagonisty (na mí receptoru). Tato druhá skupina (butorfanol, nalbupin, pentazocin) se v léčbě BNO prakticky neuplatňuje a rozhodně ji nelze kombinovat s léky ze skupiny mí opioidních agonistů. Skupina mí opioidních agonistů se dále dělí na slabé opioidy, které mají stropní účinek, tj. dalším zvyšováním dávky nad jistou úroveň se nedocílí lepší analgezie (u nás tramadol, kodein, dihydrokodein), parciální agonisty, u kterých platí v menší míře totéž (buprenorfin), a silné opioidy (morfin, oxykodon, fentanyl, sufentanil, hydromorfon). Recentně přibyla nová látka, která kombinuje mí opioidní efekt s blokadou zpětného vychytávání noradrenalinu – tapentadol.

Silné opioidy

Prototypová látka této skupiny je morfin a jeho účinek je dán vazbou převážně na mí (morfiniformní) receptor. Společnými nežádoucími účinky této skupiny jsou mióza, útlum dechu, bradyarytmie, vzácně hypotenze histaminogenním účinkem, nauzea a zvracení, pruritus, významná sedace či euforie, zmatenost, dysforie, potlačení motility gastrointestinálního traktu (GIT) a retence moči. S výjimkou zpomalení motility GIT většina obtěžujících nežádoucích účinků po delším užívání vymizí. Typický je vznik fyzické závislosti vždy po delší době užívání (abstinenční syndrom při náhlém vysazení nebo podání antidota), u pacientů s BNO prakticky nevzniká možnost zneužití k rekreačním účelům a psychická závislost. Ostatně vzhledem k prognóze pacienta je její riziko zanedbatelné. Opioidy nejsou schopny zpravidla utlumit silnou bolest zcela, svými účinky na náladu však vedou k potlačení nepříjemných pocitů spojených s bolestí. Problémem zůstává to, že některé typy bolesti (některé typy neuropatické bolesti, bolest při obstrukci trávicího traktu a bolest při pohybu) jsou na opioidy málo citlivé.

Morfin je základní lék této skupiny. Platí pro něj všechny charakteristiky skupiny (viz výše). Kontraindikace použití morfinu a silných opioidů obecně jsou při BNO většinou jen relativní, zůstává známá alergie na látku a terapie inhibitory MAO včetně prvních 14 dnů po jejich vysazení. Morfin je dostupný v řadě lékových forem. Při parenterálním podání není rozdíl mezi intramuskulárním, subkutánním a intravenózním podáním. Biologický poločas v plasmě je 2–4 hodiny a vyrovnané plasmatické hladiny je dosaženo asi za 4–5 poločasů (to je do 24 hodin). Aktivní metabolit morfin-6-glukuronid vede při opakovaném podání ke zlepšení poměru parenterální vs. perorální dávky na 1:2–3. Metabolit se vylučuje ledvinami a při renální insuficienci je třeba redukce dávky morfinu. Pokud to situace dovolí, preferuje se podávání perorálních forem v pravidelných intervalech. Systémová dostupnost morfinu je při tomto způsobu podání asi 20–30%, což vede občas k problémům s odhadem dávky při přechodu z parenterálních na perorální formy. U pacientů s BNO se preferuje některá z mnoha perorálních forem s prodlouženým uvolňováním (účinek 12 až 24 hodin), ale pro zahájení terapie je vhodné využít perorální formu morfinu, která účinkuje rychle (IR – immediate release), protože formy s prodlouženým uvolňováním (SR – slow release, dávkování 1–2krát denně) mají nástup účinku až po 2–6 hodinách. Běžně se doporučuje začít s dávkou 10 mg IR morfinu p.o. každé 4 hodiny u pacientů, kteří silné opioidy ještě nedostávali. Další možností je podávat 10 mg

zpočátku dle potřeby (minimálně po 1 hodině) a na konci 24 hodin sečíst dávku. Přesto, že nebyla prokázána lepší účinnost mezi přípravky s prodlouženým uvolňováním (SR) a běžnou formou morfinu (IR), dávkování po 12 hodinách je spojeno s vyšší compliance pacientů. Pro většinu pacientů je optimální dávkování SR morfinu 2× denně, pro menší počet pacientů je výhodnější podávat SR morfin po 8 hodinách. Pokud je třeba změnit dávku SR morfinu, mezi každou novou dávkou by neměl být interval kratší než 48 hodin. Na našem trhu jsou k dispozici SR tablety morfinu v různých silách (většinou 10, 30, 60, 100, 200 mg) podávaných nejčastěji po 12 hodinách, ojediněle i po 24 hodinách. K dispozici je i IR perorální morfin (10, 20 mg) – dříve jediná možnost terapie průlomové bolesti.

Parenterální forma podání nepodléhá first pass metabolismu, a pokud je třeba přejít z perorální formy zpět na parenterální, je třeba vydělit dávku dvěma až třemi. Přesto, že mezi jednotlivými systémovými způsoby podání není rozdíl, zdá se, že kontinuální subkutánní infuze je nejčastěji používaný způsob. Anesteziologické techniky využívají podávání morfinu bez konzervačních látek epidurálně nebo subarachnoidálně.

Poznámka: další z indikací použití morfinu je léčba dušnosti v indikovaných případech (paliativní léčba) potlačením perцепční senzitivity i centrálními mechanismy odstraňujícími úzkost. Morfin je v této indikaci významně účinnější, než anxiolytika. Dávky jsou v této indikaci přísně titrovány proti účinku, většinou se u osob, které nebraly nikdy opioidy, nepřekračuje jednotlivá celková dávka 5 mg i.v.

Hydromorfon je semisyntetická látka podobná morfinu. Ve srovnání s ním je asi 5–10krát účinnější. Teoreticky se neliší svými účinky od morfinu, přesto je někdy výhodné nahradit morfin v rámci rotace opioidů (viz výše) hydromorfonem. K dispozici na našem trhu je SR forma (2, 4, 8, 16, 24, 32 mg) s dávkováním po 12 i po 24 hodinách. U renální a hepatální insuficience je rovněž třeba redukovat dávky^{21/}.

Oxykodon je další semisyntetická látka podobná morfinu jak co do analgezie, tak i co do nežádoucích účinků. V rámci rotace opioidů je používán jako SR perorální forma; v ČR je k dispozici v silách 5, 10, 15, 20, 30, 40 a 80 mg. Zdá se, že oxykodon má více vyjádřenou vazbu na kappa receptoru než morfin, a proto může mít méně nežádoucích účinků než morfin, nebo někdy s ním může být i kombinován. V některých státech jde o nejčastěji používaný perorální silný opioid. Je doporučován u pacientů, kteří mají halucinace při používání morfinu. Recentně je v zahraničí na trhu přípravek obsahující morfin + oxykodon v poměru 3:2, který měl mít menší výskyt nežádoucích účinků než morfin a oxykodon v ekvipotentních dávkách. V Evropě zatím registrován není, podle posledních srovnání nebyl lepší farmakologický profil prokázán^{23/}.

Methadon je u nás registrován pouze jako náhrada heroínu a dalších opioidů, případně při detoxikaci osob na nich závislých. Některé jeho vlastnosti (především účinek na NMDA receptorech) by ho nicméně činily výhodným v rámci rotace opioidů^{14/}.

Fentanyl je semisyntetický opioid, který je při intravenózním podání během anestezie asi 80krát účinnější než morfin. Pro perorální podání se využít nedá vzhledem k vysokému first pass metabolismu, avšak nízká molekulová hmotnost a vysoká rozpustnost v tucích usnadňují průchod kůží. Pro léčbu nádorové bolesti se používá jeho transdermální forma (náplast), která dosahuje analgetické hladiny v séru po 12–16 hodinách (někdy až po 48 hodinách) a ustálené koncentrace po 72 hodinách^{21/}. Náplast se mění každé 3 dny, přičemž po odlepení zůstává subkutánní depo, které způsobí 50%

pokles koncentrace fentanylu v séru až po asi 16–22 hodinách. V případě nežádoucích účinků nelze tedy očekávat jejich rychlý ústup po odlepení transdermální náplasti. Fentanyl se metabolizuje cytochromem P450 a eliminace není ovlivněna ani hepatální ani renální insuficiencí. Oproti morfinu má výhodu v menší incidenci zácpy a únavy, ale je u něj vyšší výskyt problémů se spaním. Kožní reakce jsou vzácné. Z důvodu pomalého nástupu účinku a pomalé eliminace je transdermální fentanyl určen pro pacienty, kteří mají stabilní potřebu opioidních analgetik a nemohou přijímat opioidy perorálně. Místo přilepení náplasti se má střídát a kůže se nesmí vystavovat teplu, které vede ke zvýšenému vstřebávání látky a tím i k možnosti předávkování. Použité náplasti se mají přehnout vpůli a slepit k sobě a odstranit z dosahu dětí, protože množství fentanylu, které v nich po 3 dnech zůstane, může vést k intoxikaci dětí nebo domácích zvířat. Kromě transdermální formy fentanylu je k dispozici i sublingvální tableta, bukalní film a intranazální forma (nosní sprej, roztok) s rychlým nástupem účinku (5–15 minut) a trváním analgezie do 2 hodin pro léčbu průlomové bolesti s preskripčním omezením (viz výše).

Buprenorfin je vysoce lipofilní derivát thebainu, který je asi 25 až 50krát účinnější než morfin. V experimentech na zvířeti má buprenorfin stropní efekt, zatímco u člověka tento jev v běžném dávkování nebyl prokázán. Sublinguální forma (u nás registrovaná jen pro substituční léčbu osob závislých na opioidech) má možnost vyvolat abstinenci příznaky u předchozí léčby morfinem. Nástup účinku při použití sublinguální formy je asi 15–45 minut a analgezie trvá 5–8 hodin. Metabolizuje se především v játrech, proto je třeba opatrnosti u pacientů s omezením jaterních funkcí. U pacientů s renální insuficiencí je pravděpodobně bezpečný. V léčbě BNO se využívá transdermální forma²⁴. Preparát registrovaný v ČR se mění dle konkrétního výrobce po 3 či 4 dnech. Výrobce doporučuje lepit náplast na stejné místo nejdříve po uplynutí 6 dní²¹. Transdermální forma buprenorfinu se dodává ve třech různých silách (35 µg/h, 52,5 µg/h, 70 µg/h) a navíc se dá (ačkoliv to výrobce nedoporučuje) dávka ještě upravit sestřížením náplasti. Účinné koncentrace v plasmě je dosaženo podle přípravku s různou dávkou po 13–31 hodinách a eliminační poločas byl téměř 1,5 dne. Nežádoucí účinky zahrnují především nevolnost, zvracení, únavu a bolesti hlavy, poměrně málo se ve srovnání s morfinem objevila zácpa. Po odlepení náplasti se mohou objevit kožní reakce. Při změně látky v rámci rotace opioidů je třeba brát v úvahu, že nástup i odeznění účinku jsou odložené asi o 24 hodin.

Tapentadol je nový lék, který kombinuje agonistický účinek na µ-opioidních receptorech a současně inhibuje zpětné vychytávání noradrenalinu. Je vyráběn jak v rychle účinné formě určené pro léčbu akutní bolesti, včetně pooperační bolesti, tak ve formě s prodlouženým uvolňováním (SR) pro léčbu bolesti chronické, v obou případech pouze k perorálnímu podání. Po uvedení na trh nejprve v USA je od ledna 2011 registrován i v Evropě včetně ČR. Při vysokých dávkách nebo u pacientů citlivých na agonisty µ-opioidních receptorů může tapentadol vyvolat útlum dechu závislý na dávce, který je antagonistizovatelný specifickým antidotem naloxonem. Ojedinele byl u pacientů, kteří užívali současně blokátory zpětného vychytávání serotoninu, popsán serotoninový syndrom. Inhibitory monoaminoxidázy by měly být vysazeny 2 týdny před podáním léku. Mezi další nežádoucí účinky patří zácpa, nevolnost, zvracení, závrať, somnolence a bolesti hlavy. Předpis tapentadolu je omezen na odbornosti paliativní medicína a léčba bolesti (algeziologie), neurologie, revmatologie, ortopedie a traumatologie, vnitřní lékařství a geriatric pro pacienty, u kterých musela být přerušena léčba silnými opioidy pro jejich nežádoucí účinky¹¹. Prvé zkušenosti naznačují, že je výhodný u bolestí s neuropatickou komponentou.

Slabé opioidy

Slabé opioidy mají stropní účinek (další zvyšování dávky nad určitý limit již nevede ke zlepšení analgezie) a nedají se samotné používat na tlumení silných bolestí. Nežádoucími účinky (nejčastěji nevolnost, zvracení a zácpa) jsou podobné silným opioidům. Přidání slabého opioidu k perifernímu analgetiku výrazně zlepšuje účinnost analgetické léčby u akutní bolesti (například 100 mg paracetamolu spolu s 60 mg kodeinu má být analgetickými účinky srovnatelný s 10 mg morfinu i. m. nebo 100 mg pethidinu i. m.). Oproti tomu se zdá, že v chronickém podání je nárůst analgetického účinku jen malý nebo žádný oproti samotným nesteroidním antiflogistikům (NSAID), zato se zvyšují nežádoucí účinky. Z toho důvodu někteří autoři navrhuji druhý stupeň analgetického žebříku WHO přehodnotit (viz výše). Do skupiny slabých opioidů se počítá kodein, dihydrokodein, tramadol a někdy opioidní látky ze skupiny smíšených agonistů-antagonistů. Ve skupině slabých opioidů se paleta dostupných látek nijak nezměnila (nejnovější z nich, dihydrokodein, je u nás registrován od r. 1995), ale došlo především k rozvoji různých lékových forem a kombinací tramadolu.

Kodein samotný se u nás k léčbě bolesti používá málo, je však součástí různých kombinací s NSAID a tím rozšiřuje spektrum analgetického účinku vícesložkových přípravků. Po podání se v těle metabolizuje částečně na morfin. Stupeň metabolismu je dán geneticky. Přestože jde o slabé analgetikum používané především ve směsích, byl popsán fatální útlum dechu u kojence matky, která během laktace užívala analgetika obsahující kodein a patřila do vzácné skupiny, která rychle metabolizuje kodein na morfin. Oproti tomu existuje v evropské populaci odhadem 6–10 % osob, u kterých je metabolismus pomalý až zcela chybí, a u těchto osob je kodein jako analgetikum neúčinný. V ČR se jako monoanalgetikum nepoužívá, dávky jsou u dospělých 1 mg/kg p.o. po 4–6 hodinách.

Dihydrokodein je polosyntetický analog kodeinu, který je dostupný v přípravku s řízeným uvolňováním v různé síle (60, 90, 120 mg). Dávka větší než 120 mg dvakrát denně již nevede k zvyšování analgezie a pacient by měl být převeden na perorální morfin.

Tramadol je vyráběn v řadě perorálních lékových forem s normálním nebo prodlouženým uvolňováním ve formě tablet, dále ve formě kapek, čípků a samozřejmě injekcí. Mechanismus jeho účinku není dán pravděpodobně pouze účinkem na opioidním receptoru, ale i blokádou zpětného vychytávání noradrenalinu a serotoninu v synaptické šterbině, přestože je tato blokáda mnohem slabší, než u klasických tricyklických antidepresiv. Samotný tramadol je prodrug. Metabolizuje se na analgeticky účinný O-desmetyltramadol. Tramadol může zesílit působení selektivních inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu – SSRI (hrozí i život ohrožující serotoninový syndrom), tricyklických antidepresiv, antipsychotik a jiných léků, které snižují práh vzniku záchvatů, a může vyvolat křeče. Neměl by být podáván s inhibitory monoaminoxidázy. Při současném podání blokátorů 5-hydroxytryptaminového receptoru typu 3 (například ondansetronu) dochází ke snížení účinku tramadolu. Dávkování je 1 mg/kg p.o., maximální dávka by neměla být vyšší než 400 mg denně.

Analgetika antipyretika

Paracetamol (v anglické literatuře acetaminofen) je analgetikum-antipyretikum bez antiflogistické aktivity, s dobrou gastrointestinální snášenlivostí, vhodné v pediatrii i u dospělých pacientů. Má minimum nežádoucích účinků. Mezi výhody patří to, že neovlivňuje významně krevní srážlivost ani u pacientů užívajících perorální antikoagulantia (lze jej použít i u hemofiliků) a neovlivňuje glykemii.

Paracetamol je primárně určen na tlumení mírné až středně silné bolesti a v kombinaci s dalšími látkami, zejména s opioidy, i k tlumení silné bolesti. Podle tzv. Oxfordské ligy analgetik (Bandolier) je v kombinaci s tramadolem nebo kodeinem účinnější než pethidin nebo morfin v klinických dávkách. Je však třeba poznamenat, že srovnání vycházelo sice z kvalitních randomizovaných studií, ty ale byly prováděny především u méně intenzivní bolesti, v některých případech byla data zfalšována (viz úvod). Hepatotoxita paracetamolu se projevuje až od denních dávek překračujících 4g (při dlouhodobém užívání 2,5g), u pacientů s poruchou funkce jater a při kachexii je třeba větší opatrnosti. Předávkování již relativně nízkými dávkami paracetamolu může mít za následek závažné poškození jater a někdy akutní renální tubulární nekrózu. Do 24 hodin se může objevit nauzea, zvracení, letargie a pocení. Bolest v břiše může být prvním příznakem jaterního poškození a vzniká za 1–2 dny. Může vzniknout jaterní selhání, encefalopatie, kóma až smrt. Komplikacemi selhání jater jsou acidóza, edém mozku, krvácivé projevy, hypoglykemie, hypotenze, infekce a renální selhání. Prodloužení protrombinového času je indikátorem zhoršení funkce jater, a proto se doporučuje jeho monitorování. Pacienti, kteří užívají induktory enzymů (karbamazepin, fenytoin, barbituráty, rifampicin) nebo mají abúzus alkoholu v anamnéze, jsou náchylnější k poškození jater. K akutnímu renálnímu selhání může dojít i bez přítomnosti závažného poškození jater. Jinými projevy intoxikace jsou poškození myokardu a pankreatitida. Současné podání paracetamolu a blokátorů 5-hydroxytryptaminového receptoru typu 3 (5HT₃) s výjimkou ondansetronu vede ke vzájemné eliminaci účinnosti. Při dlouhodobém podávání je třeba ještě brát ohled na další interakce a rizika (potenciace účinku kumarinových derivátů, zvýšené riziko hypertenze a ischemie myokardu a podobně).

Poznámka: Kršiak a kol. pomocí počítačové simulace vypočítali^{25/}, že při běžném dávkování u dospělých 1–2 tablety p.o. při akutní bolesti dochází u hmotnějších jedinců k poddávkování a je třeba navýšit jednotlivou dávku až na 3 tablety s vědomím, že jde o překročení výrobem doporučené dávky.

Metamizol se kombinuje především se spasmolytikem pitofenonem při bolestech spojených se spazmy hladkého svalstva (renální a abdominální koliky). Obecně známý nežádoucí účinek metamizolu (ovlivnění krvetvorby – agranulocytóza) je ve skutečnosti velmi vzácný (1:1 000 000, významně méně, než je uvedeno v SPC). U metamizolu byly popsány nežádoucí závažné alergické reakce, proto je nevhodný u astmatiků a polyvalentních alergiků. Alergická reakce se může rozvinout i za několik hodin po podání. Dále se může vyskytnout izolovaná hypotenze.

Maximální dávka je až 216 kapek, rozdělená do 4 denních dávek (20–54 kapek).

Nesteroidní antiflogistika

Mezi nejčastěji používaná periferní analgetika u nás patří nesteroidní antiflogistika (NSAID). Ta mají známé nežádoucí účinky plynoucí z blokady enzymu cyklooxygenázy (COX), která je nezbytná mimo jiné pro syntézu prostaglandinů s řadou ochranných funkcí. COX se vyskytuje u člověka ve dvou formách: COX-1 a COX-2. COX-1 se považuje za konstituční a je zodpovědná i za tvorbu prostaglandinů, které hrají významnou úlohu v homeostáze organismu (prokrvení sliznice gastrointestinálního traktu, ochrana žaludeční sliznice, prokrvení ledvin, agregace destiček, ochrana endotelu), COX-2 je indukovaná hlavně během zánětu a podílí se na tvorbě prozánětlivých cytokinů a mediátorů bolesti. Předpokládalo se, že nové látky selektivně blokující COX-2 by měly být bezpečnější a měly mít méně nežádoucích účinků. Zatímco se skutečně potvrdilo, že selektivní COX-2 inhibitory jsou bezpečné stran rizika zvýšeného krvácení do GIT a poruchy funkce trombocytů, na druhé straně se ukázalo, že nežádoucí účinky na renální funkce jsou stejné jako u neselektivních inhibitorů COX, a že mají potenciálně nepříznivý účinek na kardiovaskulární systém, který je závislý na dávce a délce podávání. Metaanalýzy prokázaly^{26/}, že nežádoucí účinky na oběhový systém nejsou vázány pouze na COX-2 selektivní látky, ale tento efekt mají při dlouhodobém podávání všechna NSAID (ve srovnání s placebem vykazoval největší riziko vzniku infarktu myokardu rofekoxib – odds ratio (OR) 2,12, největší riziko cévní mozkové příhody ibuprofen – OR 3,36, následovaný diklofenakem – OR 2,86 a nejvyšší riziko kardiovaskulární smrti při dlouhodobém podávání má etorikoxib – OR 4,07 a diklofenak – OR 3,98). Striktní rozdělení dvou izoenzymů na COX-1 – prospěšný a COX-2 – škodlivý je zpochybněno a ukazuje se, že situace je mnohem složitější, než se původně předpokládalo. Přesto jsou především z hlediska předpokládaného účinku na ovlivnění funkce destiček rozdělena NSAID na 3 skupiny, přičemž se stoupající selektivitou na inhibici COX-2 klesá riziko krvácivých komplikací. Vzhledem k nežádoucím účinkům se podání NSAID obecně nedoporučuje u pacientů starších 65 let. Je nutno zdůraznit, že dlouhodobé podávání NSAID (nad 3 týdny) vyžaduje prevenci vzniku krvácení do GIT podáváním inhibitorů protonové pumpy a laboratorní kontroly. Popis jednotlivých přípravků přesahuje možnosti sdělení a lze odkázat na přehledy publikované v zahraničních i českých periodících.

Dokončení v příštím čísle FI.

Postup, jakým jsou naše články připravovány: témata navržená redakční radou jsou zpracovávána vybranými odborníky z oboru a procházejí recenzí a event. dopracováním oponenty a redakční radou. Autor má možnost vlastního kritického pohledu, ale články reprezentují i názor redakční rady. Nadále proto nebudeme autory uvádět, v posledním čísle každého ročníku však naleznete souhrnné poděkování všem, kteří pro nás články do příslušného ročníku napsali. Podobně pracují i ostatní nezávislé lékové bulletiny (např. britský DTB), sdružené v Mezinárodní společnosti lékových bulletinů (ISDB), jejímž řádným členem jsou Farmakoterapeutické informace od roku 1996.

Farmakoterapeutické informace jsou vydávány Státním ústavem pro kontrolu léčiv a distribuovány jako příloha Časopisu českých lékárníků a AM Review.

Materiál publikovaný ve FI nemůže být používán pro žádnou formu reklamy, prodeje nebo publicity, ani nesmí být reprodukován bez svolení.

Šéfredaktor: MUDr. Marie Alušíková, CSc.

Odborní redaktoři: MUDr. Jana Mladá, MUDr. Martina Kotulková

Výkonný redaktor: RNDr. Blanka Pospíšilová, CSc.

Redakční rada: Prof. MUDr. Š. Alušík, CSc., IPVZ; Prof. MUDr. Z. Doležel, CSc., FN Brno; Doc. MUDr. J. Fanta, DrSc., FN Bulovka; doc. MUDr. F. Málek, PhD.; Doc. MUDr. B. Seifert, PhD., Ústav všeobecného lékařství 1. LF UK; MUDr. H. Skalická, CSc., soukromý kardiolog; Prof. MUDr. T. Vaněk, CSc., FNKV; Prof. MUDr. J. Živný, DrSc., VFN.

Poradní sbor: Doc. MUDr. A. Hahn, CSc., FNKV; Doc. MUDr. K. Hynek, CSc., VFN; Prof. MUDr. F. Perlík, CSc., VFN; Doc. MUDr. E. Růžičková, CSc., VFN; Prof. MUDr. J. Švihovec, DrSc., 2. LF UK; Doc. MUDr. P. Vavřík, CSc., VFN; MUDr. V. Vomáčka, FTN.

Náklad 12 000 výtisků ISSN 1211-0647

Korespondenci zasílejte na adresu: Redakce FI, Státní ústav pro kontrolu léčiv, Šrobárova 48, 100 41 Praha 10

Na internetu naleznete FI na domovské stránce SÚKL – www.sukl.cz.

