

Obsah

Současné možnosti léčby osteoporózy – 1. část	1
Paracetamol – přehled účinnosti a bezpečnosti	3

SOUČASNÉ MOŽNOSTI LÉČBY OSTEOPORÓZY

1. část

Osteoporóza je systémové metabolické onemocnění skeletu, charakterizované poruchou mechanické odolnosti kosti a v důsledku toho doprovázené zvýšeným rizikem zlomenin^{1/}. Mechanická odolnost kosti je podmíněna množstvím a kvalitou kostního minerálu, organické matrix, mikroarchitekturou a makroarchitekturou kosti a dalšími aspekty kvality kosti.

Navzdory ohromnému množství pozornosti, které bylo v minulosti i přítomnosti věnováno měření hustoty kostního minerálu (BMD – Bone Mineral Density) a rovněž biochemickým ukazatelům kostního obrátu, které se staly zástupnými markery pro posuzování a monitorování léčby osteoporózy, je zásadním cílem léčby zábrana vzniku osteoporotických zlomenin. Vznik osteoporotické zlomeniny je mimo řadu dalších faktorů závislý na mechanické odolnosti kosti. Zachování mechanické odolnosti kosti předpokládá udržet množství i kvalitu kostní hmoty, které se se zvyšujícím věkem snižuje. Rozhodující pro časový horizont manifestace osteoporózy je především dosažení maximálního množství kostní hmoty, kterou má každý jedinec determinován geneticky a již dosáhne během dospívání. Cílem farmakologické léčby je zvrátit nerovnováhu mezi odbouráváním kosti a její novotvorbou, která může být narušena v důsledku hormonální dysbalance, či útlumu nebo sekundárních příčin, které je nezbytné před zahájením léčby v rámci diferenciální diagnostiky určit. Naprosto nezbytná je i identifikace rizikových faktorů, které by mohly vést ke vzniku komplikací, tzn. osteoporotických zlomenin, které jsou spojeny s nezanedbatelnou mortalitou již v prvním roce po prodělání zlomeniny^{2/}. Z těchto důvodů byl vypracován algoritmus FRAX (Fracture Risk Assessment), který dokáže na základě zhodnocení 10leté pravděpodobnosti kvantifikovat riziko vzniku zlomeniny kyčle a/nebo vzniku významné osteoporotické zlomeniny. K tomuto výpočtu je zapotřebí vyplnit následující rizikové faktory: věk, pohlaví, předchozí zlomeninu, zlomeninu v rodinné anamnéze, anamnézu kouření, požívání alkoholu, kortikoidů a přítomnou revmatoidní artritidu nebo jiný důvod pro vznik sekundární osteoporózy^{3/}.

Farmakologická léčba osteoporózy

Vápník a vitamin D

Vápník je základem všech terapeutických a preventivních strategií a žádná antiresorpční léčba bez suplementace vápníkem a vitaminem D není účinná, pokud není doplněna obsahem vápníku ve stravě. Doporučený denní příjem vápníku je pro děti 300–700 mg, dospívající 1200 mg, ženy ve věku od 19 let do menopauzy 1000 mg, muži 19–65 let 1000 mg, těhotné a kojící ženy 1500–2000 mg, postmenopauzální ženy mladší než 65 let užívající HRT 1000 mg, postmenopauzální ženy bez HRT 1500 mg, ženy a muži ve věku 65 let a více 1500 mg^{4/}. Vliv vápníku na redukci zlomenin byl zkoumán v monoterapii i v kombinaci s vitaminem D. V monoterapii nebyl přímý vliv vápníku na redukci zlomenin jednoznačně potvrzen^{5/}. Stejně tak vitamin D v monoterapii po dobu 3,5 roku neměl u souboru 2 578 pacientů starších 70 let žádný signifikantní

vliv na redukci zlomenin^{6/}. Naproti tomu kombinace obou ve 3-letém sledování 3 270 seniorů léčených vitaminem D₃ v dávce 800 IU a 1200 mg vápníku prokázala pokles relativního rizika (RR) zlomeniny o 27 %^{7/}.

Z hlediska dávkování vitaminu D se podle posledního doporučení NIHMS za horní hranici denní dávky považuje 2000 IU vitaminu D. V běžné praxi se používají dávky mezi 800–1200 IU D₃ podle výchozího stavu hladiny 25(OH)D (25 hydroxy vitamin D) v séru, protože snížená hladina vitaminu D může být kontraindikací nasazení léčby bisfosfonáty, resp. je limitací bezpečnosti u této léčby^{8/}. U nemocných s průkazem snížené aktivity 1 α -hydroxylázy v ledvinách nebo pacientů starších 65 let, kde lze mít podezření na deficit aktivity tohoto enzymu, lze vitamin D nahradit aktivním metabolitem vitaminu D alfacalcidolem či kalcitriolem. Sledování odpadů vápníku v moči před zahájením této léčby a v jejím průběhu je samozřejmostí.

Hormonální substituční léčba

Pod pojmem hormonální substituční léčba (HRT) resp. estrogeni substituční léčba (ERT) si představujeme substituci deficitu estrogenu u žen po menopauze, protože estrogeny upravují zvýšený kostní obrát po menopauze do oblastí premenopauzálních hodnot a účinně zamezují ztrátě kostní hmoty ve všech oblastech skeletu včetně snížení vstřebávání vápníku ve střevě^{9/}. WHI studie (Women's Health Initiative), která jako první přinesla Evidence Based Medicine (EBM) data na snížení obrátových i neobratových zlomenin, znamenala pro výskyt vedlejších účinků a především zvýšený výskyt rakoviny prsu a tromboembolické choroby vyřazení těchto léků z první linie volby prevence a léčby osteoporózy^{10/}. Důvodem byl především neadekvátní výběr pacientů pro tuto studii, nicméně v současné době se používá hormonální substituce pouze k léčbě klimakterických příznaků.

Selektivní modulátory estrogenních receptorů (SERM)

Mechanismus účinku SERM je realizován prostřednictvím její vysoké afinity k estrogenním receptorům ER- α a ER- β . Receptory ER- α se vyskytují v reprodukčních tkáních a ER- β mimo reprodukční tkáň. U nás dostupný raloxifen funguje jako agonista estrogenu v kosti, resp. agonista estradiolu na osteoblastech a osteocytech, a jako antagonist v děloze a prsní tkáni. Mechanismus účinku inhibice kostní resorpce je pravděpodobně stejný jako u estrogenu, tzn. blokování produkce cytokinů, které stimulují diferenciaci osteoklastů, ale také stimulaci TGF- β_3 , který potlačuje aktivaci osteoklastů. Studie MORE (Multiple Outcome of Raloxifen Evaluation) prokázala účinnost raloxifenu v prevenci zlomenin obratlů a snížení rizika mnohočetných kompresí^{11/}, ale ve studii CORE ani po osmi letech nebyl potvrzen vliv raloxifenu na snížení nonvertebrálních zlomenin^{12/}. V této studii bylo zjištěno signifikantní snížení rizika zlomenin periferního skeletu u žen s prevalentní zlomeninou.

V současné době by mohl tuto nevýhodu překonat bazedoxifen, který v dávce 20–40 mg denně v tříleté studii u postmenopauzálních žen prokázal ve srovnání s klinicky užívanou dávkou raloxifenu

60 mg denně a placebem významně snížení rizika nových zlomenin obratlových těl a v post-hoc analýze u pacientů s T-skóre ≤ -3 SD nebo přítomnou prevalentní zlomeninou obratle prokázal 50% snížení relativního rizika nevertebrálních zlomenin. V ČR nejsou zatím s tímto preparátem kromě výsledků ze studií žádné klinické zkušenosti.

Aminobisfosfonáty

Aminobisfosfonáty (BF) jsou syntetické látky strukturálně příbuzné pyrofosfátům, které jsou rezistentní vůči chemické a enzymatické hydrolyze a inhibují adheenci osteoklastů na povrch kosti a současně navozují apoptózu osteoklastů. Z těchto důvodů poskytují delší čas na tzv. sekundární mineralizaci v rámci remodelačního cyklu, ale zkracují čas potřebný na formaci nové kosti. Různé typy bisfosfonátů se liší jak v míře afinity k hydroxiapatitu, tak v míře inhibice farnesyldifosfátsyntetázy. Při užívání léčivých přípravků obsahujících bisfosfonáty byly velmi vzácně hlášeny případy výskytu atypických fraktur femuru, zejména při dlouhodobém užívání (FI č. 11/2011).

Alendronát (ALN) prokázal ve studii FIT (Fracture Interevention Trial) u skupiny postmenopauzálních žen s prevalentní zlomeninou, resp. VDS (Vertebral deformity study) redukcí incidence nových deformit obratlových těl o 44 % a kumulativní incidenci obratlových zlomenin v prvním roce 40%, v druhém 90% a ve třetím 99%. V průběhu tříletého sledování byla dosažena 32% redukce. Druhá podstudie Clinical fracture study (CFS) prokázala 36% pokles zlomenin u pacientek v krčku femuru, nikoliv u těch, u nichž BMD bylo nižší než 2,5 T – skóre, a rovněž bylo dosaženo 44% poklesu v radiologicky potvrzených zlomeninách u všech skupin sledovaných žen. Post hoc analýzou dat byla prokázána relativní redukce nevertebrálních zlomenin o 56 %, ale pouze u pacientek, jejichž BMD v krčku měla $-2,5$ SD. V tříleté studii VDS došlo k 47% redukci vzniku nových zlomenin obratlových těl, 55% redukci klinicky symptomatických zlomenin obratlů a 90% redukci rizika mnohočetných zlomenin páteře^{13/}. Prokázána byla přibližně 50% redukce zlomenin krčku femuru a 48% redukce zlomenin předloktí. Proloužením studií FIT o dalších pět let se pouze prokázalo, že u pacientů, kteří vysadili antiresorpční léčbu došlo k mírnému poklesu BMD a zvýšila se incidence klinických zlomenin, ale incidence nonvertebrálních zlomenin se nelišila od pacientek léčených alendronátem po celou dobu studie^{14/}.

Risedronát

Risedronát je bisfosfonát třetí generace, který byl testován v řadě velkých klinických studií a ve studii VERT (Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy) u žen s prevalentní zlomeninou obratle snížil výskyt nových zlomenin obratlů o 41 % ve skupině léčené 5 mg risendronátu ve srovnání s placebem v severoamerické (NA) větvi a 49 % v mnohonárodní (MN) větvi. Kumulativní incidence nevertebrálních zlomenin byla v léčené skupině nižší o 39 % (VERT-NA) a o 33 % ve VERT-MN^{15/}. Ve studii HIP, jejímž primárním cílem bylo sledovat účinek risendronátu na zlomeniny kyčle, bylo z původně 22 708 sledovaných žen vzhledem k výjimečným selekčním kritériím vybráno pouze 9 331 žen, ze kterých bylo 5 445 randomizováno, tzn. přibližně 25 % původního počtu. Tato skupina zahrnovala ženy ve věku 70–79 let, které prodělaly nejméně dvě vertebrální zlomeniny a T-skóre bylo nižší než $-4,0$ SD nebo $-3,0$ SD a byl současně přítomen nejméně jeden neskeletální rizikový faktor pro zlomeniny kyčelního kloubu typu poruchy chůze nebo sklonu k pádům. Druhou skupinu tvořilo 3 886 žen starších 80 let, kde byl přítomen nejméně jeden rizikový faktor nebo nízká BMD v krčku femuru nižší než $-4,0$ SD nebo nižší než $-3,0$ SD se současnou délkou krčku větší než 11 cm (samostatný rizikový faktor). U 1683 žen, které měly již předem prokázanou zlomeninu obratle, se riziko snížilo o 68 %, ale u skupiny bez předchozí zlomeniny nebylo snížení rizika zlomenin signifikantní. Rovněž nebyl prokázán žádný efekt léčby u žen vybraných podle rizikových faktorů a nebylo dosaženo signifikantního snížení na výskyt zlomeniny proximálního femuru u žen starších 80 let. Signifikantního snížení bylo dosaženo paradoxně u dávky 2,5 mg denně, nikoliv 5 mg denně, která je dávkou terapeutickou.

Vzhledem ke zvýšení kumulace rizikových faktorů ke vstupu do této studie a to věk vyšší než 70 let, vstupní T-skóre v krčku nižší než $-3,0$ SD, event. $-4,0$ SD, další neskeletální faktor pro vznik zlomenin a délka krčku delší než 11 cm, je dosaženo signifikantního snížení 40 % teprve až po sloučení dat obou terapeutických skupin 2,5 mg a 5 mg risendronátu denně^{16/}.

Ibandronát

Jde o aminobisfosfonát třetí generace s vysokým antiresorpčním potenciálem a relativně střední afinitou k hydroxiapatitu. Ibandronát (dále jen IBA) je aplikován v dávce 150 mg jedenkrát měsíčně per os nebo 3 mg 1x za tři měsíce intravenózně u postmenopauzálních žen s osteoporózou především k prevenci nově vzniklých zlomenin obratlových těl. Ve studii BONE bylo prokázáno snížení relativního rizika pro nové obratlové zlomeniny o 62 % při denním podávání, což představuje největší relativní snížení ze všech perorálních bisfosfonátů používaných k léčbě osteoporózy^{17/}.

Studie MOBILE (MOntly iBandronate In LadiEs) zkoumala účinnost léčby dávkou 100 mg a dávkou 150 mg (podaných v jednom dni), kdy primární cíl nárůstu BMD splnily všechny tři zkoumané dávkovací režimy a dávka 150 mg měsíčně ve srovnání s denní formou 2,5 mg denně vykazovala signifikantně vyšší nárůst BMD v oblasti bederní páteře (4,9 vs. 3,9 %) na hladině významnosti $p < 0,001$.

V oblasti kyčle byl zaznamenán nárůst BMD 3,1 % vs. 2,0 %, v krčku stehenní kosti 2,2 % vs. 1,7 % a 2,0 % vs. 3,1 % v oblasti proximálního femuru. V trochanterické krajině, kde se dosahuje zpravidla nejlepších výsledků při léčbě BF, byl nárůst 4,6 % vs. 3,2 %. Z hlediska odpovědi na léčbu, která byla sledována pomocí předem definovaného snížení sérového CTx (C-terminální telopeptid kolagenu typu I) -50 % a -70 %, odpovídal na léčbu měsíční formou IBA signifikantně vyšší podíl pacientů ($p < 0,05$ a $p < 0,001$) ve srovnání s denním podáváním. Při sledování účinku terapie na ostatní izoformu ALP došlo k poklesu o 35 % při denním podávání, zatímco při léčbě dávkou podanou jednou měsíčně došlo k poklesu o 50 % ($p < 0,005$). Všechny dávkovací režimy měly bezpečnostní profil srovnatelný s placebem a zúčastněné ženy vykazovaly vyšší adheenci v závislosti na délce intervalu podávání^{18/}.

Studie DIVA (Dosing IntraVenous Administration) hodnotila vliv intermitentní intravenózní aplikace IBA na BMD a markery kostní remodelace. Celkový počet 1395 žen s postmenopauzální osteoporózou byl rozdělen do tří skupin: 2 mg IBA i.v. každé 2 měsíce ($n = 377$), 3 mg IBA i.v. každé 3 měsíce ($n = 365$) a 2,5 mg IBA p.o. denně ($n = 377$).

Po jednoletém podávání bylo intravenózní léčbou IBA dosaženo významně vyššího nárůstu BMD v bederní páteři ve srovnání s denní dávkou (o 5,1 % ve skupině 2 mg/2 měsíce, o 4,8 % ve skupině 3 mg/3 měsíce a od 3,8 % při denní p.o. léčbě). Vzestupy BMD v proximálním femuru byly též vyšší v případě obou intravenózních režimů. Všechny režimy vedly ke srovnatelnému snížení sérového CTx o 60 % po roční léčbě^{19/}.

Studie MOBILE a DIVA prokázaly větší účinnost intermitentních vyšších režimů dávkování ibandronátu na BMD ve srovnání s denním podáváním. Analýza VIBE prokázala efektivitu podávání na redukcí zlomenin v oblasti kyčelního kloubu^{20/}. Nespornou výhodou ibandronátu je jeho renální bezpečnost, která umožňuje podávat tento preparát bez předchozího vyšetření glomerulární filtrace a ostatních parametrů renálních funkcí^{21/}.

Kyselina zoledronátová

Patří mezi bisfosfonáty třetí generace s nejsilnějším účinkem jak na enzymatickou složku, tzn. farnesyldifosfátsyntetázu, tak nejvyšší afinitu ke kostnímu minerálu. Jeho účinnost byla prokázána nejdříve v léčbě hyperkalcémie, následně v prevenci i léčbě metastatického onemocnění skeletu, léčbě i stabilizaci Pagetovy choroby. Nově byla prokázána jeho účinnost v tříletých studiích u postmenopauzální osteoporózy a proběhly studie u osteoporózy u mužské populace.

Studie HORIZONT PFT sledovala celkem 7 765 pacientek průměrného věku 73 let. V průběhu tříletého podávání snížil zoledronát (dále jen ZOL) v jednoročním intervalu podávání riziko

obratlových zlomenin o 70 % ve srovnání s placebem a o 41 % snížil riziko zlomenin kyčle ve srovnání s placebovou skupinou. Z hlediska nežádoucích účinků bylo zaznamenáno signifikantní zvýšení sérového kreatininu mezi 9.-11. dnem po podání: u 1,3 % pacientů léčených ZOL byl sérový kreatinin vyšší než 0,5 mg/dl ve srovnání s 0,4 % u placebové skupiny. Tyto změny byly přechodné a do 30 dnů se hladiny normalizovaly u 85 % pacientů, u 15 % zvýšení přetrvávalo. Ve třetím roce ale nebyly zaznamenány signifikantní rozdíly mezi oběma skupinami^{22/}. Nepodstatné byly rovněž vedlejší reakce na bisfosfonáty je způsobena zvýšením TNF- α a IL-6 a INF- γ . Signifikantně vyšší výskyt arytmií byl v zoledronátové skupině, 2,6 vs. 5,3 % ($p=0,003$) a vážné sínové arytmie se vyskytly u 1,3 % léčených ZOL ve srovnání s 0,5 % léčených placebem ($p=0,001$). Nebyl pozorován vyšší výskyt mozkových příhod ani úmrtí na CMP. Shodně byly nalezeny dva případy osteonekrózy čelisti, jeden v léčené a druhý v placebové skupině. Nebyly zaznamenány nepříznivé účinky na hojení zlomenin.

V současné době je ZOL indikován u pacientek s postmenopauzální osteoporózou s T skóre nižším než -2,5 SD, u kterých je prokázána nesnášenlivost perorálních BF nebo u pacientů s glukokortikoidy indukovanou osteoporózou při dávce odpovídající 5 mg prednisonu a vyšší při léčbě delší než 6 měsíců, kde postačuje pro nasazení T skóre nižší než -1,5 SD, aniž by byl nezbytný průkaz nesnášenlivosti perorální léčby.

Kalcitonin

Kalcitonin (KT) je fylogeneticky velice starý hormon, který hraje významnou roli v udržování homeostázy vápníku. Mnozí autoři přičítají kalcitoninu spíše normokalcemizující než hypokalcemizující účinek, protože zvýšená hladina tohoto hormonu není doprovázena žádnou poruchou u metabolismu vápníku a fosfátu. Stejně tak dosud nebyl popsán syndrom doprovázený sníženou hladinou kalcitoninu. Kalcitonin antagonizuje inhibici PTH na pyrofosfatázu a tím podporuje mineralizaci kostí. Inhibuje resorpci vápníku a velmi rychle zvyšuje osteoblastickou aktivitu a proteosyntézu, urychluje mineralizaci osteoidu a reguluje aktivitu osteocytů, a proto se uvažuje spíše o jeho vlivu na osteoformaci^{23/}. Studie PROOF (Prevent Recurrence Of Osteoporotic Fractures) zahrnovala 1255 postmenopauzálních žen, z nichž v době zahájení studie mělo 975 alespoň jednu kompresivní zlomeninu obratle podle RTG vyšetření páteře a T-skóre $\leq -2,0$ SD. Po pěti letech studie zůstalo na léčbě méně než 50 % žen. Ve skupině žen, která užívala 200 IU lososího kalcitoninu denně, bylo prokázáno snížení rizika obratlových zlomenin o 36 %, zatímco ve skupinách užívajících 100 nebo 400 IU KT denně riziko nové zlomeniny sníženo nebylo.

Rovněž tak nebyl prokázán efekt na nevertebrální zlomeniny ani zlomeniny v oblasti kyčelního kloubu^{24/}. Z výsledků studie PROOF lze odvodit, že léčba lososím kalcitoninem podávaná kontinuálně tři roky jednomu stu pacientek dokáže zabránit u devíti z nich kompresivní zlomenině obratle. V současné době je lék užíván především k léčbě Sudeckova algoneurosydrofického syndromu, jinak nazývaného též komplexní regionální bolestivý syndrom.

Stroncium ranelát

Stroncium ranelát (SR) zabraňuje úbytku kosti, ale především vede k nárůstu trámčité kosti. Jde o tzv. uncoupling fenomén. Většina preparátů, která snižuje akcelerovanou kostní resorpci, zároveň potlačuje i kostní formaci, ale u SR jsou právě tyto dva procesy rozpojeny. Stroncium ranelát je přípravek, který vykazuje duální účinek na kostní remodelaci, tzn. že současně snižuje kostní resorpci a zvyšuje formaci.

Studie STRATOS prokázala nárůst BMD při podávání 2 g stroncium ranelátu o 7,3 % v bederní páteři ($p < 0,01$) a 3,1 % v krčku stehenní kosti ve srovnání s 1 g SR, kde došlo k nárůstu o 4,5 % a 4,1 % ve stejné lokalizaci. Ve studii SOTI došlo po tříleté léčbě u skupiny léčených stroncium ranelátem k poklesu rizika zlomeniny obratlového těla o 49 % a ke snížení rizika nové vertebrální zlomeniny o 41 % ve srovnání s placebem léčenou skupinou žen (RR 0,59; 95% CI 0,46-0,73; $p < 0,001$). Novou zlomeninu obratle mělo 28,4 % pacientek v placebové skupině a 17,7 % ve skupině léčené SR ($p < 0,001$). Ve skupině léčené SR byl zaznamenán nárůst kostního minerálu ve srovnání s placebem o 14,4 % v oblasti bederní páteře; ve skutečnosti o 8,1 % po odpočtu nárůstu BMD způsobeného vlastním obsahem stroncium v měřené oblasti; nárůst 8,3 % byl zaznamenán v oblasti proximálního femuru a 9,8 % v oblasti kyčle ($p < 0,001$). U léčených pacientek bylo již po 3 měsících léčby zaznamenáno signifikantní zvýšení hladiny kostní izoformy ALP a snížení hladin C-telopeptidu vůči placebem léčené skupině žen. Histomorfometrické vyšetření neprokázalo poruchy mineralizace. Kromě průjmu u léčené skupiny byl SR velmi dobře tolerován^{25/}. Studie TROPOS byla rovněž multicentrická randomizovaná dvojité zaslepená a placebem kontrolovaná studie, která proběhla v 75 centrech ve 12 zemích s celkovým počtem 5 091 postmenopauzálních žen. Po čtyřleté léčbě se signifikantně snížil počet nových zlomenin obratlů o 33 % v pokračování studie SOTI ve skupině léčené SR ($n = 719$) ve srovnání s placebovou skupinou ($n = 723$; RR 0,67; 95% CI 0,55-0,81; $p < 0,001$)^{26/}. Po pětileté léčbě ve studii TROPOS došlo k redukci zlomenin obratlů o 24 % (RR 0,76; 95% CI 0,65-0,87; $p < 0,001$) a o 15 % k redukci neobratlových zlomenin (RR 0,85; 95% CI 0,77-0,99; $p < 0,03$). Tato data potvrzují přetrvávající účinek dlouhodobé léčby SR^{27/}.

PARACETAMOL – PŘEHLED ÚČINNOSTI A BEZPEČNOSTI

Převzato z bulletinu Informační zpravodaj nežádoucí účinky léčiv, 1/2012, www.sukl.cz

Paracetamol je látka s analgetickými a antipyretickými účinky. Poprvé byl užit jako léčivý přípravek v USA v r. 1953, od té doby patří mezi jednu z nejčastěji užívaných látek na celém světě.

Analgetické a antipyretické účinky paracetamolu jsou srovnatelné s kyselinou acetylsalicylovou, na rozdíl od ní však paracetamol nepůsobí protizánětlivě. Antipyretické účinky jsou zajišťovány inhibicí biosyntézy prostaglandinů a jiných derivátů kyseliny arachidonové, které jsou aktivovány endogenními pyrogeny a ovlivňují periferní vazokonstrikci, tedy brání ztrátám tepla z organismu. Analgetické účinky jsou pravděpodobně zajišťovány výraznou inhibicí prostaglandinsyntetázy v mozku, avšak paracetamol v běžných dávkách neovlivňuje periferní systémy prostaglandinsyntetázy, proto zřejmě postrádá protizánětlivý účinek.

Účinnost paracetamolu je prověřena dlouhodobou zkušeností. Podle některých starších studií u dětí měl paracetamol srovnatelný účinek na pokles horečky jako kyselina acetylsalicylová. Ve studiích léčby bolesti, která nebyla spojena s místním zánětem, prokazovala kyselina acetylsalicylová lepší účinek než paracetamol, avšak rozdíl nebyl statisticky významný. Pokud byla bolest spojena se zánětem, měla lepší léčebný účinek kyselina acetylsalicylová než paracetamol. Ve studii u dospělých osob s akutním febrilním zánětem horních cest dýchacích měla 1 dávka aspirinu a paracetamolu srovnatelný účinek na snížení horečky a dalších potíží, účinek byl lepší než u placeba. Účinek byl v obou případech závislý na dávce (500 mg vs 1000 mg)^{1/}. Meta-analýza srovnávající účinnost a bezpečnost paracetamolu a ibuprofenu v léčbě bolesti a horečky u dětí zjistila, že podáním jedné dávky byl u obou látek dosažen srovnatelný účinek při léčbě mírné až silné bolesti. Ibuprofen byl mírně účinnější v léčbě horečky^{2/}.

Pro zesílení analgetického účinku bývá paracetamol používán v kombinacích s látkami, které mají synergický účinek, např. s kofeinem (zvyšuje biologickou dostupnost paracetamolu), propyfenazonem, kodeinem aj.

Paracetamol má dobrý bezpečnostní profil, pokud je používán v doporučených dávkách (tzn. 0,5–1,0 g 3–4× denně). Na rozdíl od aspirinu neovlivňuje krvácivost ani srážlivost, ani u pacientů s hemofilii. Na rozdíl od nesteroidních antirevmatik nepoškozuje sliznici gastrointestinálního traktu.

Nejčastějšími nežádoucími účinky při užívání doporučených dávek jsou kopřivka, zvýšení hladiny jaterních transamináz a zvýšení hladiny kreatininu, vyskytuje se u 0,01–0,1 % léčených. Velmi vzácně (méně než u 1 pacienta z 10 000 léčených) byly hlášeny poruchy krevního obrazu, bronchospasmy, alergické reakce, při dlouhodobé léčbě nelze vyloučit poškození ledvin.

Paracetamol se však stává výrazně hepatotoxickým, pokud je užíván ve vyšších dávkách/a nebo dlouhodobě. Maximální denní dávka pro dospělého jsou 4 g, maximální jednotlivá dávka je 1 g, při tělesné hmotnosti pod 60 kg jen 500 mg. Odstup mezi jednotlivými dávkami musí být nejméně 4 h. Při dlouhodobém podávání je nutno dávky redukovat, denní dávka by neměla překročit 2,5 g.

Při běžném dávkování se 90 % paracetamolu metabolizuje játry na netoxické metabolity – glukuronidy a sulfáty. Množství menší než 5 % je metabolizováno specifickým enzymovým systémem P450 CYP2E1 na toxický metabolit N-acetyl-p-benzo-chinon imin (NAPQI) a tento metabolit je navázán dál na glutathion a z organismu odstraněn ledvinami. Při vysokých dávkách paracetamolu jsou běžné metabolické dráhy již přesyceny a metabolická rovnováha je posunuta více na stranu specifického enzymu P450 CYP2E1, přičemž zásoby glutathionu jsou vyčerpány. NAPQI se váže na jaterní buňky a způsobuje jim poškození až buněčnou smrt, které mohou vést až k jaterní nekróze, selhání jater event. smrti. Předávkování paracetamolem je nejčastější příčinou, kdy lékové poškození vede k transplantaci jater.

Paracetamol je hepatotoxický při dávkách nad 6 g denně. Jaterní poškození se však může vyvinout i při nižších dávkách, pokud je současně užíván alkohol, induktory jaterních enzymů nebo jiné hepatotoxické léky. Dlouhodobá konzumace alkoholu výrazně zvyšuje riziko paracetamolové hepatotoxicity, přičemž největší riziko se týká chronických alkoholiků, kteří před užitím paracetamolu krátkodobě abstinují (12 h).

V Evropské lékové agentuře nedávno probíhalo hodnocení rizika paracetamolu u **pacientů s jaterním poškozením**. Bylo zvažováno, zda by poškození jaterních funkcí mělo být kontraindikací pro podávání paracetamolu. Existuje několik teorií o tom, proč by mohl být paracetamol více toxický pro játra s poškozenou funkcí. Žádná z těchto teorií však nebyla prokázána. Zvýšené riziko hepatotoxicity paracetamolu u pacientů s mírným až závažným jaterním poškozením nebylo jasně prokázáno, zejména u pacientů se stabilním chronickým jaterním onemocněním není pravděpodobně významné. Možnosti alternativní léčby (aspirin, nesteroidní antirevmatika) jsou u pacientů s poškozením jater ještě rizikovější z důvodu možných koagulopatií, žaludečních vředů a krvácení, renálních a kardiovaskulárních rizik. Proto zůstává paracetamol používán s opatrností cennou léčebnou možností i pro pacienty s preexistujícím poškozením jater. Opatrnost používání paracetamolu spočívá ve snížení dávek a/nebo prodloužení dávkovacího intervalu. **Maximální denní dávka by u těchto pacientů neměla přesáhnout 2 g.**

Současně bylo hodnoceno i možné riziko u pacientů s defektem glukozo-6-fosfátdehydrogenázy. Existuje jen velmi málo údajů, ty však nenaznačují, že by bylo zvýšené riziko při užívání běžných dávek paracetamolu. Nelze však vyloučit rozvoj hemolýzy při podání vysokých dávek. Proto ani anamnéza hemolytické anémie nebo deficit G-6-P dehydrogenázy nejsou důvodem kontraindikace používání paracetamolu. Je jen nutné dodržovat vhodné dávkování. Vzhledem k tomu, že paracetamol je volně prodejný a je obsažen v mnoha **kombinovaných přípravcích** s různými obchodními názvy, existuje **riziko neúmyslného předávkování** při nevědomém užívání několika přípravků s obsahem paracetamolu. Při **volném výdeji přípravků** je na **zodpovědnosti lékárníků**, aby pacienty upozorňovali na riziko kombinace více přípravků s obsahem paracetamolu.

Literatura:

1. Bachert C et al. Aspirin compared with acetaminophen in the treatment of fever and other symptoms of upper respiratory tract infection in adults; Clin Ther 2005 Jul, 27 (7): 993-1003.
2. Perrott DA, Piira T, Goodenough B, Champion GD. Efficacy and safety of acetaminophen vs ibuprofen for treating children's pain or fever: a meta-analysis; Arch Pediatr Adolesc Med 2004, 158 (6): 521–6.

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 Tempus Medicorum, Časopisu českých lékárníků a Zdravotnických novin vydavatelství Ambit Media.

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 redaktori: MUDr. Jana Mladá, MUDr. Martina Kotulková

Výkonný redaktor: RNDr. Blanka Pospíšilová, CSc.

Redakční rada: Prof. MUDr. Š. Alušík, CSc., IPVZ; PharmDr. M. Beneš, SÚKL; Doc. MUDr. J. Fanta, DrSc., FN Bulovka; RNDr. J. Kramlová, lékárna VFN; MUDr. J. Lyer, Sante; Doc. MUDr. Jitka Patočková, PhD., Ústav farmakologie 3.LF UK; 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 52 000 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).

