

Léčba bolesti fixní kombinací orfenadrinu a diklofenaku

Tomáš Vymazal¹, Karel Urbánek²

¹Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny 2. LF UK a FN Motol

²Ústav farmakologie LF UP a FN Olomouc

Fixní kombinace orfenadrinu a diklofenaku pro injekční podání se vyznačuje výhodnou kombinací analgetických a centrálně myorelaxačních účinků. Její farmakokinetika umožňuje jednoduché dávkování jednou až dvakrát denně a může významně zjednodušit perioperační management kvalitní analgezie díky eliminaci rizik spojených s opakovanou přípravou a podáváním jiných analgetik. V reálné klinické praxi je tato kombinace využívána také k infuzní léčbě akutní exacerbace vertebrogenního algického syndromu a v pooperační léčbě bolesti, přičemž vykazuje dobrý bezpečnostní profil.

Klíčová slova: diklofenak, orfenadrin, farmakologie, svalový spasmus, pooperační analgezie, vertebrogenní algický syndrom, komplikace.

Treating pain with the fixed combination of diclofenac and orphenadrine

The fixed combination of orphenadrine and diclofenac for injection is characterized by the advantageous combination of analgesic and central myorelaxation effects. Its pharmacokinetics allows simple dosing once to twice a day and can significantly simplify perioperative management of good analgesia by eliminating the risks associated with the repeated preparation and administration of other analgesics. In common clinical practice, it is also used for the treatment of acute exacerbation of low back pain or in the post-operative pain management. It also has an good safety profile.

Key words: diclofenac, orphenadrine, pharmacology, muscle spasm, postoperative analgesia, low back pain, complications.

Úvod

Koncept fixních kombinovaných analgetických přípravků je využíván zejména v oblasti perorální léčby bolesti. Fixní kombinace analgetických přípravků pro parenterální podání jsou v dnešní klinické praxi zastoupeny podstatně méně. V některých oborech se lze stále ještě setkat se směsnými infuzemi různého složení, připravovanými v lékárnách nebo na odděleních nemocnic. Klíčovým předpokladem vzájemné analgetické adice či potenciace jsou odlišné mechanismy působení zastoupených účinných látek bez vzájemné antagonizace, u kterých lze také očekávat, že nebude docházet k adici, či dokonce potenciaci nežádoucích účinků. Nemalou roli hraje délka účinku takové kombinace, která

by pochopitelně u všech jednotlivých složek měla být co nejpodobnější. V případě hromadně vyráběných fixních kombinací léčivých látek ve vhodných lékových formách jsou tyto vlastnosti zajištěny a ověřeny, stejně jako je ověřena kompatibilita a stabilita směsi účinných látek. Současně je u nich eliminována možnost chyby při přípravě a zajištěna standardní kvalita.

Neodolpasse® (Fresenius Kabi Austria GmbH) je fixní kombinovaný přípravek určený k intravenózní léčbě bolesti. Obsahuje diklofenak sodný – nesteroidní antiflogistikum v dávce 75 mg a orfenadrin citrát – vysoce účinné centrální myorelaxans, které působí preferenčně na příčně pruhované svalstvo se zvýšeným patologickým tonem, v dávce 30 mg. Dostupný je

v balení 250 ml. Tato kombinace je u nás s velkým úspěchem používána již řadu let, přesto její farmakologické vlastnosti nejsou stále v odborné veřejnosti dostatečně dobře známy, což se týká především orfenadrinu. Je to právě jeho přítomnost v kombinaci, která je spolu s lékovou formou zodpovědná za jeho unikátní postavení ve spektru neopioidních analgetik.

Diklofenak byl syntetizován Alfredem Sallmannem a Rudolfem Pfisterem a v roce 1973 byl zaveden do klinické praxe (1). Od té doby se díky své velmi dobré účinnosti a bezpečnosti stal jednou z nejoblíbenějších a nejrozšířenějších látek ze skupiny nesteroidních antiflogistik.

Orfenadrin byl vyvinut jako parasimpatolytikum a antihistaminikum již na konci 40. let 20.

století profesorem Georgem Rieveschlem při vývoji derivátů antihistaminika difenhydraminu v laboratořích firmy Parke-Davis (2). Až do konce 60. let byl běžně používán v léčbě Parkinsonovy choroby, poté byl v této indikaci nahrazen modernějšími léky s agonistickým účinkem na dopaminové receptory. Nicméně jeho další postupně objevené a popsané účinky vedly k jeho využití jako centrálního myorelaxancia.

Kombinace orfenadrinu s neopioidním analgetikem pro injekční aplikaci byla poprvé registrována v Rakousku v roce 1976. Byl to přípravek Dolpasse, který obsahoval metamizol. Později byl nahrazen diklofenakem, a tak vznikl přípravek Neodolpasse, registrovaný v Rakousku v roce 1995, v České republice potom v roce 2000.

Farmakodynamika

Diklofenak je stejně jako všechna nesteroidní antiflogistika inhibitorem cyklooxygenázy (COX). Tímto mechanismem blokuje vznik eikosanoidů, především prostaglandinů, prostacyklinu a tromboxanu. Z hlediska inhibice podtypů COX diklofenak preferuje druhý, tzv. inducibilní typ (COX-2). Blokáda COX v periférii i v CNS vede k analgetickému, antiflogistickému, antipyretickému a krátkodobému antiagregačnímu efektu. K výjimečně dobré analgetické a protizánětlivé účinnosti diklofenaku mohou přispívat i další účinky jako je inhibice lipoxigenázy a fosfolipázy A2 (3), a snad i periferní antinociceptivní efekt zprostředkovaný nepřímou aktivací ATP-senzitivních draslíkových kanálů a centrální inhibice NMDA-receptory zprostředkované hyperalgezie (4).

Vysoká analgetická účinnost diklofenaku je velmi dobře známa, díky ní je stále jedním z nejčastěji používaných neopioidních analgetik. Je téměř nemožné srovnat analgetickou účinnost různých analgetik mezi sebou, přinejmenším kvůli obtížné kvantifikaci bolesti, velké interindividuální variabilitě účinku, rozdílnosti účinku při jednotlivých typech bolesti a v neposlední řadě i mnohdy podceňované závislosti účinku na dávce. Je však možné alespoň zmínit postavení diklofenaku v tzv. Oxfordské lize analgetik, která srovnává účinnost různých látek v léčbě akutní bolesti. Při hodnocení pomocí parametru NNT (Number Needed to Treat) pro dosažení alespoň 50% úlevy od bolesti po dobu 4–6 hodin je diklofenak v dávce 100 mg per os (což přibližně odpovídá intravenózní dávce 50–75 mg, viz část Farmakokinetika) v první, neúčinnější skupině analgetik s hodnotou NNT rovnou 1,8. Pro srovnání,

odpovídající hodnota NNT pro 10 mg morfinu a 100 mg pethidinu podaných intramuskulárně je 2,9 (5).

Orfenadrin má řadu farmakodynamických účinků, které se zřejmě významným způsobem podílejí na výsledném myorelaxačním a analgetickém efektu. Ovlivňuje jak periferní receptory, tak receptory v CNS. Především je neselektivním antagonistou muskarinových receptorů, vykazuje zhruba 58% blokádu receptorů ve srovnání s atropinem (6). Jeho antagonistický účinek na muskarinové receptory v CNS přispívá k relaxaci příčně pruhovaného svalstva. Je také antagonistou H1 histaminových receptorů. I tento účinek může přispívat k jeho analgetickému působení (7). Dále je nekompetitivním antagonistou NMDA receptorů pro excitační aminokyselinu glutamát v CNS (8), což opět přispívá k analgetickému působení a blokuje také napětově řízené sodíkové kanály NaV typu 1.7, 1.8 a 1.9 na neuronech, které jsou významné při vnímání bolestivých podnětů (9). Navíc byl prokázán i jeho inhibiční efekt na zpětné vychytávání noradrenalinu.

Analgetické a myorelaxační účinky orfenadrinu byly prokazovány v řadě experimentů a studií. Působí relaxačně na příčně pruhovaném svalu s patologicky zvýšeným tonem (10). Orfenadrin vykázal kromě myorelaxačního účinku i analgetický efekt u bolesti muskuloskeletárního původu, pooperační bolesti, chronických bolestí při artritidě a u bolestí hlavy (11).

Je třeba zdůraznit, že přestože orfenadrin vykazuje řadu mechanismů účinku, žádný z nich se nepřekrývá s mechanismy účinku diklofenaku a tudíž lze jejich kombinaci považovat za velmi výhodnou. Zajímavá práce K. Schafflera a spolupracovníků z roku 2005 porovnávala analgetický účinek fixní kombinace diklofenaku a orfenadrinu s účinky samostatně podávaných účinných látek. Použit byl model zánětu a hyperalgezie vyvolané u zdravých dobrovolníků topickým podáním 1% roztoku kapsaicinu na definovanou plochu kůže zad. Bylo prokázáno, že obě složky kombinace podávané samostatně mají centrální analgetický efekt a fixní kombinace má vyšší účinek než jednotlivé složky (12).

Farmakokinetika

Diklofenak dosahuje maximálních plazmatických koncentrací bezprostředně po ukončení intravenózní infuze. Po podání dávky 75 mg se

průměrné plazmatické koncentrace pohybují okolo 1,9 µg/ml (tj. 5,9 µmol/l). Plateau plazmatických koncentrací přetrvává ještě 3–4 hodiny po podání 2hodinové infuze. Plocha pod křivkou plazmatických koncentrací (AUC) je dvojnásobná ve srovnání s podáním stejné dávky perorálně nebo rektálně, protože diklofenak při těchto způsobech podání podléhá významné presystémové eliminaci. Při dodržení doporučeného dávkování se farmakokinetické vlastnosti nemění a nehrozí ani kumulace diklofenaku v organismu.

Diklofenak je z 99 % vázán na plazmatické bílkoviny, především na albumin (99,4 %). Jeho distribuční objem je 0,12–0,17 l/kg. Dobře proniká do synoviální tekutiny, kde dosahuje maximálních koncentrací za 2 až 4 hodiny po dosažení C_{max} v plazmě. Za zhruba další 2 hodiny koncentrace v synoviální tekutině převyší koncentraci v plazmě a zůstane vyšší po dobu 12 hodin (13).

Metabolismus diklofenaku probíhá v první fázi hydroxylací a methoxylací na cytochromu P450, zejména formy CYP2C9, částečně i CYP3A4 a CYP2C8; v druhé fázi konjugací s kyselinou glukuronovou uridin-5'-difosfoglukuronosyl transferázou 2B7 (UGT2B7). Metabolity jsou buď zcela inaktivní, nebo významně méně aktivní než mateřská látka.

Přibližně 60 % podané dávky je vyloučeno močí ve formě glukuronidu s biologickým poločasem eliminace 1–2 hodiny. Méně než jedno procento je vyloučeno močí v nezměněné formě, zbytek je vyloučen ve formě metabolitů žlučí do stolice (14).

Orfenadrin dosahuje maximálních plazmatických koncentrací během 2 minut od zahájení intravenózní aplikace. Z 90 % se váže na plazmatické proteiny. Orfenadrin je metabolizován v játrech, hlavními aktivními metabolity jsou N-monodemetylorfenadrin a N,N-didemetylorfenadrin (15). Eliminace se děje převážně ledvinami do moči s biologickým poločasem v rozmezí 13–20 hodin. Po bolusovém intravenózním podání dávky 50 mg byly popsány průměrné maximální plazmatické koncentrace 82,8 ng/ml, T_{max} 3 h, AUC 72h 1565 a průměrný eliminační poločas 25,8 h s poměrně velkou interindividuální variabilitou (16).

Léková forma a dávkování

Kombinace diklofenaku s orfenadrinem je vyráběna jako infuzní roztok určený k oka

mžitému podání bez dalšího ředění nebo jiné přípravy v lahvičce o objemu 250 ml (přípravek Neodolpasse®). Kromě zjednodušení manipulace to přináší i snížení rizika kontaminace infuze před podáním pacientovi. Infuzní lahev obsahuje 75 mg diklofenaku ve formě sodné soli a 30 mg orfenadrinu ve formě citrátu (10). Podává se intravenózně pomalou kapkovou infuzí v trvání 1,5 až 2 hodin. Vzhledem k osmolaritě roztoku, přibližně 303 mosmol/l, lze přípravek bez obav podat do periferní žíly.

Obvyklé dávkování je jedna infuze každých 24 hodin, v odůvodněných případech lze podat za 24 hodin 2 infuze s minimálním odstupem 8 hodin. Doba trvání léčby dle registrační dokumentace nemá překročit 7 dní. U pacientů s těžkou poruchou funkce jater nebo ledvin je podání kontraindikováno.

Nežádoucí účinky a lékové interakce

Fixní kombinace diklofenaku s orfenadrinem vykazuje dobrý bezpečnostní profil. Je to dáno zejména tím, že při dodržení doporučeného dávkování a délky léčby prakticky nedochází k rozvoji typických nežádoucích účinků obou látek, které se vyskytují především při dlouhodobém podávání jejich vysokých dávek. V období let 2003–2010 bylo celosvětově spotřebováno přes 11 milionů dávek přípravku Neodolpasse®, předpokládá se podání více než 3 milionům osob. Přitom bylo regulačním autoritám hlášeno pouze 11 závažných nežádoucích účinků v souvislosti s jeho podáním, z toho v jednom případě byla souvislost vyloučena (17). Ve třech klinických studiích provedených v letech 2007–2010 byly zjištěny pouze 3 případy nauzey a zvracení po podání přípravku.

Nežádoucí účinky jednotlivých účinných látek kombinace jsou dobře známy a popsány. U diklofenaku jde o společné nežádoucí účinky celé skupiny nesteroidních antiflogistik, které vyplývají z jejich hlavního mechanismu účinku. Jde především o poškození žaludeční sliznice, zvýšené riziko krvácení, poškození ledvin a kardiovaskulárního systému. V poslední době často diskutované zvýšení rizika infarktu a cévních mozkových příhod se týká pouze dlouhodobého (měsíce a roky) podávání dávek přesahujících 150 mg denně (18). Navíc ani zde zřejmě diklofenak významně nevybočuje z vlastností celé skupiny nesteroidních antiflogistik (19). Pro krátkodobé

podání injekční kombinace s orfenadrinem tudíž podle našich současných znalostí nemá význam. Při jejím podání je třeba věnovat zvýšenou pozornost možnosti retence tekutin zejména u pacientů vysokého věku, kontraindikováno je podání u pacientů se závažným stupněm srdečního selhání. Možné působení diklofenaku je i důvodem pro kontraindikaci u osob s aktivní vředovou chorobou nebo cerebrovaskulárním, případně jiným aktivním krvácením a chorobami spojenými se závažnou poruchou koagulace.

U orfenadrinu jsou popisovány anticholinergní nežádoucí účinky. Při podání i.v. by připadal v úvahu vliv na kognitivní funkce a kardiovaskulární systém zejména u starších osob, nicméně v používaných dávkách prakticky není zaznamenáván. Kontraindikace vyplývající z těchto účinků jsou zvláště tachyarytmie, glaukom, retence moči (adenom prostaty, hypertrofie prostaty, obstrukce hrdla močového měchýře) a paralytický ileus (16). Je třeba zdůraznit, že nežádoucí účinky orfenadrinu, popisované v odborné literatuře, byly zaznamenávány v minulosti při dlouhodobém užívání průměrně 10× vyšších dávek při léčbě Parkinsonovy nemoci.

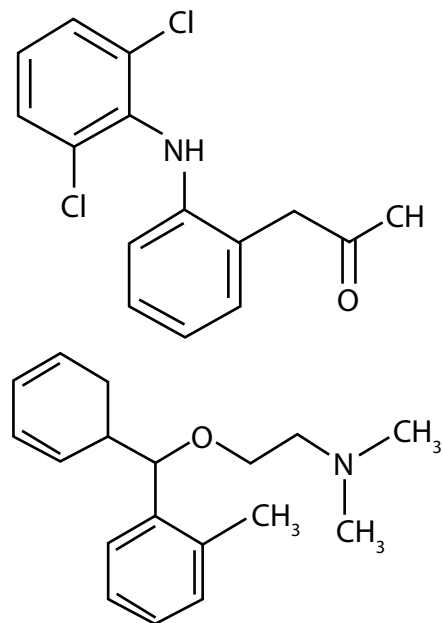
Také riziko lékových interakcí je v praxi velmi omezeno dávkovacím schématem intravenózní kombinace obou léčiv. Zvýšené opatrnosti je třeba při současném podávání léků poškozujících žaludeční sliznici nebo zvyšujících riziko krvácení. Z farmakokinetických interakcí diklofenaku připadá v úvahu určité malé riziko zvýšení plazmatických koncentrací digoxinu a methotrexátu. Orfenadrin může zesilovat parasymptolytické účinky jiných léčiv, zejména starších antidepresiv, spasmolytik a antihistaminik.

Patofyziologická východiska praktického využití injekční kombinace diklofenaku a orfenadrinu v léčbě bolesti

Křeč (spasmus) je patologický stav, kdy dochází k nadměrnému či dlouhodobému stahu kosterní nebo hladké svaloviny. Mechanismus vzniku křečí tkívá v inervaci svalů, konkrétně ve vyšší dráždivosti nervů či neustálém dráždění nervových synapsí různými mediátory či změnami koncentrace kationtů (především draslíku a vápníku).

Skutečnost, že patologický svalový spasmus vyvolává bolest a obráceně, že lokální bolest

Obr. 1. Strukturální chemický vzorec diklofenaku a orfenadrinu



způsobí obranný svalový spasmus, je zkoumána od počátku 50. let. Whittaker a spol. prokázal, že patologický svalový spasmus je vůlí neovlivnitelný a že je vyvolán zvýšenou elektrickou aktivitou motorických neuronů. Ve své práci poukázal na 4 základní odlišnosti orfenadrinu od ostatních svalových relaxancií. Na rozdíl od nich a) nepůsobí svalovou paralýzu, b) neovlivňuje křeče navozené strychninem, c) neovlivňuje spinální reflexy ani polysynaptický motorický přenos a d) působí centrálně nejspíše především bloádou cholinergních a NMDA receptorů (20). Již na počátku 60. let bylo zjištěno, že úleva od bolesti způsobené patologickým svalovým tonem koreluje s elektromyografickým nálezem (EMG) (21). Tato metoda byla následně využívána v klinickém hodnocení léků ovlivňujících patologický svalový spasmus. Masterson a spol. měřením prokázal, že akutní bolest způsobená hyperaktivitou a svalovým spasmem koreluje s vyšší amplitudou na EMG záznamu. Klinická úleva po podání orfenadrinu i dalších analgetik byla objektivizována normalizací EMG amplitudy (21).

Klinická východiska praktického využití injekční kombinace diklofenaku a orfenadrinu v léčbě bolesti

Orfenadrin citrát je od druhé poloviny 60. let hojně používán pro své svalové relaxační účinky buď v monoterapii, nebo v kombinaci s dalšími analgetiky, jako například paracetamolem (22).

Hunskar a spol. prokázal také jeho přímé antinociceptivní účinky a v případech svalového spasmu kombinovaný svalově relaxační a středně silný analgetický efekt (23). Výrazný centrální myorelaxační efekt orfenadrinu byl prokázán rovněž u paraplegických pacientů se zvýšenou spasticitou. Casale a spol. podával 60 mg orfenadrinu pacientům s míšním poraněním a spastickou hypertonií. Prokázal, že již po 30 minutách od podání spasmus povolí a umožní efektivní rehabilitaci (24). Svůj potenciál v léčbě bolesti prokázal orfenadrin jak při zvládání pooperační akutní bolesti (25), tak akutního zhoršení chronické bolesti u pacientů s artrózou velkých kloubů (26) nebo při nejrůznějších muskuloskeletálních onemocněních (27). Je efektivní u bolestí hlavy způsobených hyperaktivitou a spasmem krčního a zádového svalstva (28). Richards a spol. považuje orfenadrin za ideální svalové relaxans pro léčbu patologických spasmů a bolestivých spasmů kosterního svalstva u pacientů s revmatoidní artritidou (29). V roce 2010 publikoval Gombotz a spol. výsledky dvojité zaslepené, randomizované, multicentrické, placebem kontrolované klinické studie u pacientů po totálních náhradách kyčelního kloubu. Prokázal, že analgezie kombinací orfenadrin-diklofenak je nejen účinná, ale že je možné vyvarovat se v perioperačním období podávání opioidů (30). Tervo a spol. se zaměřil na efekt orfenadrinu na zkrácení doby imobility při akutní bolesti zad. Ve dvojité zaslepené, randomizované studii orfenadrin zkracoval dobu imobility z 12,9 na 8,6 dní ve srovnání s paracetamolem (31).

Praktické využití injekční kombinace diklofenaku a orfenadrinu v léčbě bolesti

V reálné klinické praxi je fixní kombinace orfenadrinu a diklofenaku (přípravek Neodolpasse®) využívána k infuzní léčbě akutní exacerbace vertebrogenního algického syndromu a v pooperační léčbě bolesti.

Bolesti zad jsou nejčastěji způsobeny primárním vertebrogenním onemocněním. Roční prevalence výskytu bolestí zad se udává mezi 15–45 %, celoživotní prevalence činí 60–90 % (32). Chronické bolesti bederní páteře se vyskytují u 3–7 % dospělé populace a jsou příčinou 1/3 všech pracovních neschopností. Nejčastěji bývá postižena bederní oblast páteře, dále krční a hrudní, a to v přibližném poměru 4 : 2 : 1 (33).

Tab. 1. Třídenní model léčby pooperační bolesti

| Varianta | Třídenní léčba pooperační bolesti | Počet podání |
|----------|--|--------------|
| 1 | diklofenak 75 mg / orfenadrin 30 mg i.v. 2x 1. den, poté 1x denně | 4 podání |
| 2 | paracetamol i.v. 1 g 4x denně + metamizol i.v. 1 g 2x denně 1. den, poté 1x denně | 16 podání |
| 3 | paracetamol i.v. 1 g 4x denně + diklofenak i.v. 0,75 mg 2x denně 1. den, poté 1x denně | 16 podání |

Vzrůstající četnost výskytu tohoto onemocnění tak představuje významný socioekonomický problém.

Zatímco pozice infuzní terapie v pooperační bolesti je obsažena v doporučených postupech pro léčbu pooperační bolesti, její pozice v léčbě chronické bolesti stanovena není. Nejsou dána indikační kritéria, vhodné diagnózy, ani optimální složení infuzní analgetické směsi. Nejasné jsou vzájemné kompatibility jednotlivých složek, vhodné nosné roztoky a stabilita připravených směsí. Není přesně stanovena příprava infuzních analgetických směsí z hlediska souladu s SPC jednotlivých složek, vyjádřená například rozporem mezi nutností ředit i.v. guaifenesin v 5% glukóze a reálnou praxí ředění do fyziologického roztoku. Stejně tak chybí data porovnávající efektivitu směsí různých složení nebo četnost chyb při přípravě. Indikace a složení infuzní terapie se nejčastěji řídí zvyklostmi pracoviště, které se vzájemně od sebe často velmi liší.

Hlavní účinnou složkou většiny tradičních infuzních analgetických směsí je guaifenesin, který také vykazuje jisté centrálně myorelaxační účinky v léčbě patologického svalového spasmu. Na rozdíl od orfenadrinu u něj však převažují účinky anxiolytické. To může samo o sobě vést k celkovému uvolnění nemocného, a tím i k povolání spastických svalů především v oblasti krku a ramen (34). Biologický poločas guaifenesinu je 20–30 minut, proto vyžaduje opakované podávání. Ve vyšších dávkách může způsobit klinicky významnou relaxaci skeletálního svalstva s normálním tonem (35). Obecně není vhodný k léčbě pooperační bolesti.

Fixní kombinace orfenadrinu a diklofenaku s účinkem přetrvávajícím 24 hodin, bez komplikací spojených s přípravou infuzních směsí, s účinkem především na nociceptivní složku bolesti a s centrálně myorelaxačním účinkem je alternativou klasické infuzní terapie. Nejčastější indikací jsou bolesti pohybového aparátu, zejména bolesti zad s radikulární složkou nebo

bez ní, případně komplexní regionální bolestivý syndrom nebo úžínové syndromy.

Zařazení kombinace diklofenak/orfenadrin do protokolů léčby pooperační bolesti je kromě její účinnosti a dostatečné délky účinku postaveno na možnosti omezit časovou zátěž kladnou na ošetrovatelský personál a na samotné pacienty. V uvedeném modelu třídenní i.v. léčby bolesti (tabulka 1) jsou srovnávány varianty založené na klinických zkušenostech s i.v. léčbou touto kombinací, i.v. léčbou paracetamolem v kombinaci s i.v. metamizolem nebo i.v. diklofenakem. U všech variant nadále zůstává možnost kombinovat daný režim s opioidními analgetiky. Z uvedeného vyplývá, že při léčbě první variantou dochází ke snížení počtu i.v. aplikací. Náklady spojené s jednotlivými intervencemi při započtení zdravotnických prostředků nutných pro i.v. aplikaci a při započtení reálných cen jednotlivých léčiv (paracetamol 22 Kč/1 g, diklofenak 11 Kč/75 mg, metamizol 12 Kč/1 g) se pohybují ve všech variantách v rozmezí 820–830 Kč (zjištěno místním šetřením). V těchto nákladech není zahrnuta práce sester ani fakt, že i.v. diklofenak by se lege artis měl upravovat přidáním bikarbonátu pro úpravu pH.

Fixní kombinace orfenadrinu a diklofenaku je zařazována do léčebných protokolů nejen po celkové anestezii, ale i po lokální anestezii/analgezií – zde z důvodu léčby bolesti a spasmů spojených s polohou nebo s fixací pacienta při operačním výkonu, které nejsou pokryty lokálním anestetickým/analgetickým efektem.

Možnosti využití injekční kombinace diklofenaku s orfenadrinem v reálné klinické praxi lze shrnout následujícím způsobem:

- Akutní léčba vertebrogenního algického syndromu
- Pooperační bolest se složkou patologického svalového spasmu
 - po všech ortopedických operacích (náhrady kloubů, plastiky vazů, artroskopie)
 - po operacích páteře

- po operacích v hrudní chirurgii, včetně laparoskopických výkonů
- po výkonech v břišní chirurgii včetně laparoskopických výkonů
- po gynekologických operacích včetně laparoskopických výkonů
- po neurochirurgických zákrocích
- Akutní exacerbace bolesti při revmatických onemocněních
- Tenzní bolesti hlavy spojené se zvýšeným tonem perikraniálního a krčního svalstva
- Bolest a spasmus kosterního svalstva u pacientů upoutaných na lůžko (ARO pacienti) nebo bolesti nepokryté lokální anestezí/analgezií

Bezpečnost a snášenlivost injekční kombinace diklofenaku a orfenadrinu v léčbě bolesti

Orfenadrin má obecně velmi málo nežádoucích účinků, většina z nich se objevuje až při předávkování, nejčastějšími jsou rozmazané vidění, zmatenost a úzkost (36), možné jsou i další anticholinergní účinky včetně kognitivních poruch. Doposud publikované klinické studie neprokázaly ovlivnění hemokoagulace orfenadrinem, ovlivnění hemokoagulace nebylo popsáno ani při in vitro testování (37). Malizia a spol. popisuje u 8 pacientů se závažným předávkováním orfenadrinem v suicidálním pokusu jeho kardiotoxické účinky s maligními arytmiemi. Pacienti však užili dávky 500–2 500 mg

orfenadrinu, tedy 16–83× více, než obsahuje přípravek Neodolpasse® (38).

Druhá účinná látka přípravku, diklofenak, patří do skupiny nesteroidních antiflogistik. Způsobuje inhibici cyklooxygenázy. Cyklooxygenáza existuje v lidském organismu ve formě dvou izoenzymů – COX-1, který cestou prostaglandinů ovlivňuje některé fyziologické funkce. Ve vztahu k hemokoagulaci je COX-1 důležitý pro syntézu tromboxanu A₂, který produkuje aktivované destičky. TXA₂ zvyšuje jejich adheznost a navozuje vazokonstrikci. Inhibice COX-1 tedy in vitro negativně ovlivňuje adhezenci krevních destiček. Druhý izoenzym COX-2 se aktivuje při zánětu; vzniklé prostaglandiny senzibilizují nociceptory, podporují zánět a horečku. COX-2 je významný pro tvorbu prostacyklinu, který tlumí agregaci trombocytů a působí vazodilataci. Jeho inhibicí naopak in vitro dochází k výraznější agregaci krevních destiček. Diklofenak inhibuje oba izoenzymy, čímž má na agregaci trombocytů smíšený klinický efekt (39). Opakovaně byly publikovány závěry, že diklofenak klinicky významně inhibuje agregaci destiček, inhibuje tvorbu krevního koagula a zhoršuje tak perioperační krvácení (40, 41). Autoři těchto prací však podávali významně vyšší dávky diklofenaku než obsahuje přípravek Neodolpasse®. U pacientů, kteří trpí hemofilii, nebylo i po podání 75 mg diklofenaku prokázáno klinicky závažnější krvácení (42). Naše zkušenosti s bez-

prostřední pooperační infuzí fixní kombinace orfenadrinu a diklofenaku naopak zcela korespondují se závěry dalších odborníků, kteří prokázali, že 75 mg diklofenaku neovlivňuje agregaci krevních destiček in vivo, nemá vliv na hemokoagulaci, respektive nemá vliv na velikost pooperační krevní ztráty, ani na počet podaných krevních transfuzí (43–45). Měřením viskoelastických vlastností plné krve pacientů v perioperačním období jsme prokázali, že intravenózní infuze 250 ml přípravku fixní kombinace orfenadrinu a diklofenaku neovlivní bezprostředně po operaci tvorbu ani kvalitu krevního koagula (46).

Závěr

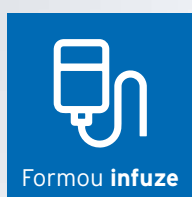
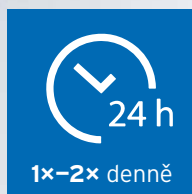
Kombinace diklofenaku a orfenadrinu je vysoce efektivní díky příznivému vlivu na různé složky bolesti, výhodným farmakokinetickým vlastnostem, jednoduché aplikaci a dobrému bezpečnostnímu profilu. Pro parenterální podání je k dispozici ve formě přípravku Neodolpasse®. Přítomnost myorelaxační složky jej předurčuje k využití nejen v oblasti vertebrogenního algického syndromu. Orfenadrin vykazuje samostatný dlouhodobý analgetický účinek na nociceptivní bolest a kombinace s diklofenakem se využívá rovněž v léčbě široké škály pooperačních bolestí s cílem snížit počet nutných intravenózních aplikací, urychlit mobilizaci pacienta a eliminovat časovou zátěž zdravotnického personálu.

LITERATURA

1. Altman R, Bosch B, Brune K, Patrignani P, Young C. Advances in NSAID development: evolution of diclofenac products using pharmaceutical technology. *Drugs*. 2015; 75(8): 859–877.
2. Sneader W. *Drug Discovery: A History*. John Wiley & Sons, London, 2005.
3. Scholer DW, Ku EC, Boettcher I, Schweizer A. Pharmacology of diclofenac sodium. *Am J Med*. 1986; 80(4 B): 34–38.
4. Gan TJ. Diclofenac: an update on its mechanism of action and safety profile. *Curr Med Res Opin*. 2010; 26(7): 1715–1731.
5. The Oxford League Table of Analgesic Efficacy. [Online]. Dostupné na: <http://www.medicine.ox.ac.uk>.
6. Syvälahti EK, Kunelius R, Laurén L. Effects of antiparkinsonian drugs on muscarinic receptor binding in rat brain, heart and lung. *Pharmacol Toxicol*. 1988; 62(2): 90–94.
7. Rumore MM, Schlichting DA. Analgesic effects of antihistaminics. *Life Sci*. 1985; 36(5): 403–416.
8. Kornhuber J, Parsons CG, Hartmann S, et al. Orphenadrine is an uncompetitive N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor antagonist: binding and patch clamp studies. *J Neural Transm Gen Sect*. 1995; 102(3): 237–246.
9. Desaphy JF, Dipalma A, De Bellis M, et al. Involvement of voltage-gated sodium channels blockade in the analgesic effects of orphenadrine. *Pain*. 2009; 142(3): 225–235.
10. SPC Neodolpasse®. Dostupné na www.sukl.cz.
11. Hunskaar S, Donnell D. Clinical and pharmacological

- review of the efficacy of orphenadrine and its combination with paracetamol in painful conditions. *J Int Med Res*. 1991; 19(2): 71–87.
12. Schaffler K, Reitmeir P, Gschane A, Eggenreich U. Comparison of the analgesic effects of a fixed-dose combination of orphenadrine and diclofenac (Neodolpasse) with its single active ingredients diclofenac and orphenadrine: a placebo-controlled study using laser-induced somatosensory-evoked potentials from capsaicin-induced hyperalgesic human skin. *Drugs R D*. 2005; 6(4): 189–199.
13. Fowler PD, Shadforth MF, Crook PR, John VA. Plasma and synovial fluid concentrations of diclofenac sodium and its major hydroxylated metabolites during long-term treatment of rheumatoid arthritis. *Eur J Clin Pharmacol*. 1983; 25(3): 389–394.
14. Davies NM, Anderson KE. Clinical pharmacokinetics of diclofenac. Therapeutic insights and pitfalls. *Clin Pharmacokinet*. 1997; 33(3): 184–213.
15. Ellison T, Snyder A, Bolger J, Okun R. Metabolism of orphenadrine citrate in man. *J Pharmacol Exp Ther*. 1971; 176(2): 284–295.
16. Lee SY, Oh HJ, Kim JW, Kim YG, Moon CJ, Lee EH. Pharmacokinetic study of orphenadrine using high-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry (HPLC-MS/MS). *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*

- 2006; 839(1–2): 118–123.
17. Neodolpasse: Clinical Expert Statement. Fresenius Kabi 2012. [Online]. Dostupné na www.researchgate.net.
18. PRAC recommends the same cardiovascular precautions for diclofenac as for selective COX-2 inhibitors. [Online]. Dostupné na www.ema.europa.eu.
19. Trelle S, Reichenbach S, Wandel S, et al. Cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs: network meta-analysis. *BMJ*. 2011; 342: c7086.
20. Whittaker VB. The effect of orphenadrine citrate by injection in skeletal muscle spasm using an electromyographic examination technique. *Br J Clin Pract*. 1969 Mar; 23(3): 115–119.
21. Masterson JH, White AE. Electromyographic Validation of Pain Relief: A Pilot Study in Orthopedic Patients. *Amer J of Orthopedics*. 1966; 2: 36–40.
22. Valtonen EJ. A Controlled Clinical trial of Chlormezanone, Orphenadrine, Orphenadrine/Paracetamol and Placebo in the Treatment of painful Skeletal Muscle Spasm. *Annals of Clinical Research*. 1975; 7: 85–88.
23. Hunskaar S, Donnell D. Clinical and Pharmacological Review of the Efficacy of Orphenadrine and Its Combination with Paracetamol in Painful Conditions. *J of Int Med Res*. 1991; 19: 71–87.
24. Casale R, Glynn CHJ, Buonocore M. Reduction of Spastic Hypertonia in Patients with Spinal Cord Injury: A Double-



Výrazně lehčí léčba bolesti

Diklofenak & Orfenadrin

Fixní kombinace účinných látek:

- ♦ Silný účinek na všechny druhy bolesti¹
– možnost rychlejší mobilizace pacienta^{2, 3}
- ♦ Úspora času sestrám⁵
– účinek až 24 hodin: až 4× méně aplikací^{5, 6, 7}
- ♦ Schválená směs připravená k použití
– méně možných nežádoucích účinků a chyb^{5, 7}

www.fresenius-kabi.cz



**FRESENIUS
KABI**
caring for life

Neodolpasse, infuzní roztok

Zkrácený souhrn údajů o přípravku: **Název přípravku:** Neodolpasse, infuzní roztok. **Kvalitativní a kvantitativní složení:** Jedna lahev o objemu 250 ml obsahuje: Diclofenacum natrium 75 mg, Orphenadrini citras 30 mg. Elektrolyty v mmol / 250 ml: Na⁺ přibližně 47,5. **Pomocné látky:** acetylcystein, kyselina jablečná, L-forma, dihydrát dinatrium-edetátu, hydroxid sodný, voda na injekci. **Terapeutické indikace:** Neodolpasse je indikován k terapii akutní bolesti a zánětu u následujících stavů: vertebrogenní bolest včetně radikulární bolesti, bolest při revmatických onemocněních, pooperační bolest po neurochirurgických zákrocích. Horečka sama není indikací k podání přípravku Neodolpasse. Přípravek Neodolpasse je indikován k léčbě dospělých (od 18 let). **Dávkování a způsob podání:** Dospělí (od 18 let): obvyklá denní dávka je 250 ml infuzního roztoku, ve výjimečných případech je možné podat v jednom dni dvě 250ml dávky, jestliže je interval mezi jednotlivými dávkami alespoň 8 hodin. Výskyt nežádoucích účinků může být snížen podáváním nejnižší účinné dávky po nejkratší dobu nutnou ke zlepšení příznaků. Pacienti s poruchou funkce ledvin: Tento pacientům má být podána nejnižší možná účinná dávka a renální funkce je třeba monitorovat. Pacienti s poruchou funkce jater: Tento pacientům má být podána nejnižší možná účinná dávka a aktivitu jaterních enzymů je třeba monitorovat. Starší pacienti (ve věku 65 let nebo starší): Jestliže je nutné podávat NSAID, musí být podána nejnižší účinná dávka, a to zejména u starších oslabených pacientů a pacientů s nízkou hmotností. **Způsob podání:** Intravenózní podání. Přípravek Neodolpasse může být podán do periferní žíly vzhledem k jeho nízké osmolaritě přibližně 303 mosmol/l. Infuze 250 ml má být podávána po dobu 1,5 až 2 hodin. Doba trvání léčby má být minimalizována použitím nejnižší účinné dávky po co nejkratší dobu nutnou k léčbě příznaků onemocnění. Doba trvání léčby nemá překročit 7 dní. **Kontraindikace:** hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoliv pomocnou látku; pacienti, u kterých kyselina acetylsalicylová nebo jiná NSAID vyvolávají astmatický záchvat, kopřivku nebo akutní rinitidu; aktivní gastrický nebo intestinální vřed, krvácení nebo perforace; anamnesticky rekurentní peptický vřed / hemoragie; gastrointestinální krvácení nebo perforace v souvislosti s předchozí léčbou NSAID v anamnéze; hematologická onemocnění; cerebrovaskulární krvácení; akutní těžká krvácení; stávající městnavé srdeční selhání (NYHA II-IV), ischemická choroba srdeční, periferní arteriální onemocnění a/nebo cerebrovaskulární onemocnění; těžká porucha funkce jater nebo ledvin; tachyarytmie; poslední trimestr těhotenství; děti a dospívající do 18 let; myasthenia gravis, bulbární paralýza; akutní kongestivní glaukom; stenózy gastrointestinálního traktu; megakolon, paralytický ileus; retence moči (adenom prostaty, hypertrofie prostaty, obstrukce hrdla močového měchýře); obecné kontraindikace infuzní terapie (např. hyperhydratace, městnavé srdeční selhání, porucha funkce ledvin, plicní edém, cerebrální edém). **Zvláštní upozornění a opatření pro použití:** Upozornění týkající se diklofenaku: Přečtěte si úplné znění Souhrnu údajů o přípravku pro informace o těchto upozorněních, která pojednávají o následujícím: o použití diklofenaku u těhotných a kojících žen; o současném podávání diklofenaku a systémových NSAID; o gastrointestinálních účincích; o použití u starších pacientů; o kardiovaskulárních a cerebrovaskulárních účincích; o účincích na kůži; o účincích na játra; o použití u pacientů s poruchou kardiovaskulárního systému, ledvin, elektrolytové rovnováhy, bilance tekutin; o hematologických účincích; o použití u pacientů s poruchou CNS; o použití u pacientů s astmatem, hypersenzitivitou, poruchou imunitního systému; o možném maskování infekce diklofenakem; o dlouhodobém užívání vysokých dávek; o riziku poškození funkce ledvin; o nutnosti provádění laboratorních testů; současném užívání antidiabetik, diuretik a antikoagulancií. Upozornění týkající se orfenadrinu: Dlouhodobé podávání orfenadrinu může způsobit rezistenci vůči léčbě. Přípravek Neodolpasse není indikován k dlouhodobé

léčbě, a proto se tento účinek neočekává. Po intravenózním podání a rovněž předtím, než pacient opustí ordinaci, musí být u hypotonických pacientů kontrolován krevní tlak. Tento léčivý přípravek obsahuje sodík. Nutno vzít v úvahu u pacientů na dietě s nízkým obsahem sodíku. **Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce:** Diklofenak interaguje s následujícími látkami: jiná NSAID, kyselina acetylsalicylová, antiagregancia, antikoagulancia, srdeční glykosidy, ACE inhibitory, antagonisté angiotensinu II, furosemid a jiná kličková diuretika, antihypertenziva, diuretika, draslík šetřící diuretika, kortikosteroidy, selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu, bisfosfonáty, pentoxifylin, alkohol, cyklosporin, triamteren, takrolimus, silné inhibitory CYP2C9, vorikonazol, moklobemid, kolestyramin, kolestipol, methotrexát, lithium, phenytoin, perorální antidiabetika, chinolony, analoga prostaglandinů, zidovudin. Orfenadrin interaguje s následujícími látkami: amantadin, inhibitory MAO, chinidin, tricyklická antidepresiva, levodopa, trankvilizéry, dextropropoxyfen, thyroxin, chlorpromazin. Pro více informací o možných reakcích čtěte úplné znění Souhrnu údajů o přípravku. **Nežádoucí účinky: Nežádoucí účinky v souvislosti s diklofenakem:** Nejčastějšími nežádoucími účinky byly gastrointestinální účinky. Zejména u starších pacientů se vyskytla peptická ulcerace, perforace nebo gastrointestinální krvácení, přičemž tyto nežádoucí účinky byly v některých případech fatální. Nauzea, zvracení, průjem, meteorismus, zácpa, dyspepsie, abdominální bolest, meléna, hemateméza, aftózní stomatitida, zhoršení preexistující ulcerózní kolitidy nebo Crohnovy nemoci byly popsány po podání NSAID. Gastritida byla hlášena méně často. V souvislosti s léčbou NSAID byly hlášeny edém, vysoký krevní tlak a kardiální insuficience. Data konzistentně poukazují na zvýšené riziko arteriálních trombotických příhod spojené s užíváním diklofenaku, zejména ve vysokých dávkách (150 mg denně) a při dlouhodobé léčbě. Pacienti mají být poučeni, že je třeba přerušit léčbu diklofenakem a informovat okamžitě lékaře, jestliže se objeví uvedené příznaky potenciálně nebezpečných nežádoucích účinků. **Nežádoucí účinky v souvislosti s orfenadrinem:** Nastávají převážně v souvislosti s parasimpatolytickým účinkem orfenadrinu. Častými nežádoucími účinky jsou únava, vertigo, poruchy vidění, nevolnost, nauzea. **Zvláštní opatření pro uchovávání:** Uchovávejte při teplotě do 25 °C. Uchovávejte lahev ve vnějším obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Fresenius Kabi s.r.o., Na Strži 1702/65, 140 00 Praha 4 – Nusle, Česká republika. **Datum revize textu:** 23. 5. 2018. **Způsob výdeje léčivého přípravku:** Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis. **Způsob hrazení z prostředků veřejného zdravotního pojištění:** Není hrazeno ze zdravotního pojištění při poskytování ambulantní zdravotní péče. Předtím, než přípravek předepíšete, přečtěte si prosím úplné znění Souhrnu údajů o přípravku, který naleznete na stránkách: www.sukl.cz. Reg. číslo: 29/423/99-C

Literatura: 1. Hunskaar S., Donnell D., Clinical and pharmacological review of the efficacy of orphenadrine and its combination with paracetamol in painful conditions. J Int Med Res. 1991; 19(2):71-87. 2. Tervo T., Petaja L., Lepisto P., A controlled clinical trial of a muscle relaxant analgesic combination in the treatment of acute lumbago. Br J Clin Pract. 1976 Mar; 30(3):62-4. 3. Grecu I., Muresan A., Nicolau M., Grintescu I., Diclofenac/orphenadrine versus paracetamol for analgesia after total hip arthroplasty: A-917. European Journal of Anaesthesiology: June 2006 - Volume 23 - Issue - p 236-237. 4. SmPC přípravku Neodolpasse®, 23. 7. 2018. 5. Haki M., Léčba bolestí dolních zad, on-line 23. 7. 2018: <https://www.prolekare.cz/kreditovane-kurzy/lecba-bolesti-dolnich-zad-181/lecba-bolesti-dolnich-zad>. 6. Kokavec M., Neodolpasse v léčbě pooperační bolesti, Červehanského dni 15. 3. 2018, Bratislava. 7. Vymazal T., Urbánek K., Klinická farmakologie, in press. 8. SmPC přípravku Guajacuran 5%, 23. 7. 2018.



**FRESENIUS
KABI**

caring for life

Fresenius Kabi s.r.o.
Na Strži 1702/65, 140 00 Praha 4
Česká republika

Tel.: +420 225 270 111
E-mail: czech-info@fresenius-kabi.com
www.fresenius-kabi.cz

-Blind Comparison of Intravenous Orphenadrine Citrate and Placebo. *Arch Phys Med Rehabil.* 1995; 76: 660–664.

25. Winter L, Post A. Analgetik Combinations with Orphenadrine in Oral Post-Surgical Pain. *J Int Med Res.* 1979; 7: 240–243.

26. Uitz E, Aglas F, Wurm A, Rainer F. Diclofenac/Orphenadrin-Infusionstherapie bei Patienten mit aktivierten Arthrosen. *Wien Med Wochenschr.* 1998; 7: 179–183.

27. Aglas F, Fruhwald FM, Chlud K. Ergebnisse einer Anwendungsbeobachtung mit Diclofenac/Orphenadrin-Infusionen bei Patienten mit muskuloskelettalen Krankheiten und Funktionsstörungen. *Acta Med Austriaca.* 1998; 25: 86–90.

28. Bakris GL, Mulopulos GP, Tiwari S, Franklin C. Orphenadrine Citrate. *Illinois Med Journal.* 1982; 2: 106–108.

29. Richards BL, Whittle SL, Buchbinder R. Muscle relaxants for pain management in rheumatoid arthritis. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2012; 1: CD008922.

30. Gombotz H, Lochner R, Sigl R, et al. Opiate sparing effect of fixed combination of diclofenac and orphenadrine after unilateral total hip arthroplasty: A double-blind, randomized, placebo-controlled, multi-centre clinical study. *Wien Med Wochenschr.* 2010; 160/19–20: 526–534.

31. Tervo T, Petaja L, Lepisto P. A controlled clinical trial of a muscle relaxant analgesic combination in the treatment of acute lumbago. *Br J Clin Pract.* 1976; 30(3): 62–64.

32. Hakl M. Léčba bolestí zad. *Čas Lék čes.* 2018; 157: 62–66.

33. Adamová B. Bolesti páteře. In: Hakl M a kol. Léčba bolesti. Praha: Mladá fronta, 2013: 170–182.

34. Collaku A, Yue Y, Reed K. Efficacy and safety of guaifenesin for upper back, neck, and shoulder pain: a Phase II proof-of-concept, multicenter, placebo-controlled, repeat-dose, parallel-group study. *J Pain Res.* 2017; 10: 669–678.

35. Bojanovsky J, Chloupkova K. Comparative therapeutic effects of Meprobamate and Guaiacuran in anxiety neuroses. *Act Nerv Super.* 1962; 4: 232–233.

36. See S, Ginzburg R. Skeletal muscle relaxants. *Pharmacotherapy.* 2008; 28: 207–213.

37. MedlinePlus [Online]. U.S. National Library of Medicine 8600 Rockville Pike, Bethesda, MD 20894 [cit. 25. 5. 2018]. Dostupné z: <https://medlineplus.gov/druginfo/meds/a682162.html>

38. Malizia E, Sarcinelli L, Pascarella M, et al. Cardiotoxicity from Orphenadrine Intoxications in Humans. *Arch Toxicol Suppl.* 1980; (4): 425–427.

39. Gilman AG, Rall TW, Nies AS. *The Pharmacological Basis of Therapeutics.* 10th Ed; Mc Graw Hill: 2001.

40. Sanyuktha S, Sharath K, Biju T, Nitin S, Arvind S, Devanand S. NSAIDs and Bleeding in Periodontal Surgery *Journal of Clinical and Diagnostic Research.* 2014; 8(5): ZC17–ZC20.

41. Bowen B, Yuan Y, James C, Rashid F. Short-Term Use of High-Dose Ibuprofen Linked to GI Bleeding. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2005; 3: 1–5.

42. McIntyre BA, Philip RB, Inwood MJ. Effect of ibuprofen on platelet function in normal subjects and hemophilic patients. *Clin Pharmacol Therap.* 1978; 245: 616–621.

43. Winkler SH, Barta S, Kehl V, Schröter C, Wagner F, Grifka J, Springorum HR, Craiovan B. Perioperative blood loss and gastrointestinal tolerability of etoricoxib and diclofenac in total hip arthroplasty (ETO-DIC study): a single-center, prospective double-blinded randomized controlled trial. *Curr Med Res Opin.* 2016; 32(1): 37–47.

44. Ragavan J, Zheong U, Majakal V. Post-op pain and blood loss in total knee arthroplasty: an RCT using periarticular injection with diclofenac-based multimodal drugs. *J Med Assoc Thai.* 2014; 97(12): 1332–1337.

45. Gupta A, Jakobsson J. Acetaminophen, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, and cyclooxygenase-2 selective inhibitors: an update. *Plast Reconstr Surg.* 2014; 134(4 Suppl 2): 24S–31S.

46. Vymazal T, Beroušek J. Neodolpasse v časné pooperačním období neovlivňuje tvorbu krevního koagula – prospektivní kohortové sledování. *Klin Farmakol Farm.* 2017; 31(1): 10–12.