Analgetika a bolest – co v lékárně doporučit pacientovi a jak jej poučit

Jana Martinásková

Lékárna Selma, Odry

Při každodenní praxi v lékárně se setkáváme s pacienty, kteří si vyzvedávají předepsaná analgetika nebo potřebují poradit s výběrem vhodného volně prodejného léku proti bolesti. Lékárník má povinnost informovat pacienta o správném a bezpečném užití léčivého přípravku a o podmínkách jeho uchovávání. Správným dispenzačním minimem podpoří účinnost analgetické léčby a doplněním informací o možných nefarmakologických metodách pomůže pacientovi v jeho přístupu k léčbě bolesti. Článek přináší souhrn farmaceutické péče o pacienty podstupující léčbu jak opioidními analgetiky, tak léky ze skupiny NSAID. Popsána je rovněž historie týkající se přístupu k léčbě bolesti a historie vývoje a výzkumu léčiv, používaných v terapii bolesti.

Klíčová slova: bolest, analgetika, opioidy, NSAID.

Analgetics and pain – what to recommend to the patient in pharmacy and how to advice

In daily pharmacy practice we meet patients who withdraw prescribed analgesics or need to be advised on suitable OTC medicine relieving pain. The pharmacist is obliged to inform the patient about the correct and safe usage of the medicinal product and its storage conditions. The correct dispensation minimum supports the effectiveness of analgesic treatment and additional information on non-pharmacological methods helps the patient in his approach to the pain treatment. The article provides a summary of pharmaceutical care for patients undergoing treatment with both opioid analgesics and NSAID. The history of approach to the pain management and history of development and research of drugs used in pain therapy is also described.

Key words: pain, analgetics, opioids, NSAID.

Definice bolesti

Bolest je podle definice WHO nepříjemná senzorická a emocionální zkušenost spojená s akutním nebo potenciálním poškozením tkání. Jedná se o fyziologický obranný reflex organismu, chránící jej před dalším poškozením. Tato definice nepostihuje přesně bolest chronickou, nádorového nebo nenádorového původu, která organismus vyčerpává a snižuje kvalitu života pacienta (1).

Akutní bolest trvá hodiny, dny, popř. týdny a probíhá většinou záchvatovitě. Léčba spočívá v odstranění vyvolávající příčiny, vhodná analgetika, jejich kombinace a dávka je volena dle intenzity bolesti. Intenzita bolesti je orientačně měřitelná pomocí vizuální analogové

škály bolesti. Podávání medikace nemusí být v pravidelných intervalech, ale podle potřeb pacienta. Délka trvání bolesti je rozhodujícím kritériem pro volbu lékové formy. U silné akutní bolesti volíme přípravek s rychlým nástupem účinků, při bolesti s dlouhodobým charakterem lékovou formu s prodlouženým uvolňováním. Orientační vodítko pro výběr analgetické léčby u akutní bolesti poskytuje Oxfordská liga analgetik, která představuje žebříček analgetik sestavený na základě meta-analýz, dle počtu pacientů, kterým je třeba podat dávku léčivé látky, aby došlo k ústupu bolesti během 4–5 hodin o 50 %. Při zvládnutí akutní bolesti mají dle tohoto žebříčku nejvyšší účinnost nejen silné opioidy, ale i nesteroidní antiflogistika/

antirevmatika (NSAID), paracetamol, paracetamol v kombinaci s opioidy a metamizol.

Třístupňový analgetický žebříček WHO představuje názornou strategii farmakoterapie bolesti, původně byl koncipován pro chronickou terapii nádorové bolesti. Ke zvládnutí mírné bolesti (I. stupeň) se doporučuje použít neopiooidní analgetikum, u středně silné bolesti (II. stupeň) slabé opioidy + neopiooidní analgetikum a při silné bolesti (III. stupeň) podávat silné opioidy/+neopiooidní analgetika. U všech tří stupňů je doporučena přídatná léčba koanalgetiky (2).

Chronická bolest představuje velkou záťaž pro pacienta i ošetřující personál, jedná se o bolest tělesnou nebo útrobní trvající déle než 3–6 měsíců. Chronickou bolest rozdělujeme dle

příčiny bolesti na nádorovou a nenádorovou. Do terapie chronické nenádorové bolesti patří metody farmakologické, rehabilitační i nefarmakologické postupy. V diagnostice je nutné pátrat po příčinách nenádorové bolesti. Pro účinnou farmakoterapii je nutno zařadit kromě analgetik i léčivé látky z jiných farmakologických skupin, např. antikonvulziva, psychofarmaka, která se při určitých diagnózách stávají léky první volby (2).

Zmírnění nádorové bolesti zlepšuje kvalitu života pacienta bez ohledu na vývoj onemocnění a prognózu, proto je důležitá interdisciplinární spolupráce onkologa, algeziologa a praktického lékaře s cílem účinně potlačit bolest a pružně reagovat na potřeby pacienta. Vhodná je kombinace neopioidních analgetik, opioidních analgetik a koanalgetik. Farmakologicky se postupuje dle třístupňového analgetického žebříčku dle intenzity bolesti „zdola nahoru“ s adjuvantně přidanými koanalgetiky (léčiva ze skupiny antikonvulziv a antidepresiv v doporučených indikacích). K pokrytí chronické bolesti jsou voleny lékové formy s prodlouženým uvolňováním pro dlouhodobé pravidelné podávání a do kombinace přidat léčivo uzpůsobené pro rychlé a krátkodobé zvládnutí průlomové bolesti (2, 3).

Opioidní analgetika – historie

Nejstarším lékem proti bolesti bylo opium – usušená šťáva z nezralých makovic z máku se-tého (*Papaver somniferum*), který podle historických pramenů používali již staří Egypťané 1550 let před Kristem. Řecký lékař Galénos považoval opium za: „nejsilnější z léčiv, která otupují smysly a navozují spánek.“ V terapii se používalo rektálně (chomáč vlny nasycený opiem rozpuštěným ve vařící vodě), intranazálně a lokálně formou obkladů a mastí.

Za izolaci hlavního alkaloidu opia – morfinu vděčíme německému lékárníkovi Friedrichu Sertürnerovi. Povedlo se mu to v pouhých dvaceti letech v roce 1803. O dva roky později popsal v časopise *Journal der Pharmacie* postup, kterým se mu z opia podařilo izolovat krystalickou látku, která navozuje spánek. Nejprve izolovanou látku nazval *Principum somniferum*, později po řeckém bohu spánku Morpheovi – *Morphium*.

Morfin byl vůbec prvním izolovaným rostlinným alkaloidem. Krystalická forma morfia následně umožnila lékařům předepisování dobře regulovaných dávek bez nebezpečí předávkování, které hrozilo při používání surového opia.

O 13 let později se význam Sertürnerova objevu umocnil díky prvnímu intravenóznímu podání morfinu. V roce 1952 americký chemik Marshall D. Gates poprvé syntetizoval morfin v laboratoři. Popularitu širokého používání morfia však brzy omezilo poznání rozvoje silné závislosti, což vedlo k hledání dalších látek se stejnou analgetickou účinností bez rozvoje vzniku závislosti.

Belgický chemik Paul Janssen modifikoval molekulu petidinu a v roce 1959 vyvinul fentanyl. Díky intravenózní, transdermální, sublinguální a intranazální lékové formě pomáhá i po šedesáti letech u silných chronických bolestí pacientům po celém světě (4).

Neopioidní analgetika – historie

Již ve starověku lidé využívali jako slabě analgetický a antipyretický prostředek odvar z vrbové kůry (*Salix alba*). Roku 1828 byl německým chemikem J.A. Buchnerem izolován salicin, z něj se po deseti letech podařilo připravit kyselinu salicylovou. Průmyslově vyráběné léčivo bylo nepříjemné chuti a silně dráždilo gastrointestinální trakt. V roce 1897 se tyto vlastnosti podařilo odstranit německému chemikovi firmy Bayer Felixi Hoffmanovi acetylací kyseliny salicylové na kyselinu acetylsalicylovou. Ta se pod názvem Aspirin stala prvním účinným analgetikem neopioidního typu a pod hlavičkou stejné firmy a se stejným názvem je stále na našem trhu dostupná.

Druhou přírodní látkou, která dala základ vzniku pyrazolonových derivátů ze skupiny analgetik-antipyretik, byla kůra chinovníku (*Cinchona cortex*). Stromy nebo keře Chinovníku pochází z oblastí Jižní a Střední Ameriky, v jejich kůře se vyskytuje významné množství chinolových alkaloidů, z nichž chinin se vyznačuje antimalarickým a antipyretickým účinkem. Vlastní alkaloid byl izolován roku 1820 francouzským chemikem P. J. Pelletierem. Při pokusech o chemickou syntézu chininu byla připravena látka fenazon s antipyretickými a analgetickými účinky, mezi deriváty této sloučeniny patřil aminopyrin (vyřazen z terapie pro riziko agranulocytózy), fenylobutazon (rovněž v terapii nahrazen) a metamizol (v terapii poměrně široce rozšířené analgetikum pod obchodním názvem Novalgin tbl. a inj.).

Třetí skupina NSAID – deriváty anilinu, kam v současné době patří pouze široce používaný

paracetamol, byla objevena náhodou, a to omylem, kterého se v lékárně snažíme vyvarovat a přesto víme, že se stát může: V roce 1884 ve štrasburské lékárně byl vydán acetanilid (používaný pouze jako průmyslové barvivo, nikoliv určen k humánnímu podání) místo předepsaného antihelmintika naftalenu. Shodou okolností trpěl pacient rovněž teplotou, která po užití acetanilidu razantně poklesla. Ošetřující lékaři Paul Hepp a Arnold Cahn díky tomuto případu časem uvedli ve spolupráci s firmou Kalle na trh acetanilid pod názvem Antifebrin, který se stal oblíbeným analgetikem-antipyretikem. Pro závažné nežádoucí účinky acetanilidu jako methemoglobinemie a útlum srdeční činnosti jsou hledány méně toxické deriváty s analgeticko-antipyretickým účinkem. Na základě vztahu struktury a účinku byl v laboratořích firmy Bayer připraven fenacetin, který byl uveden na trh roku 1888. Postupem času bylo zjištěno typické poškození ledvinové pánevičky nadměrným a dlouhodobým užíváním fenacetinu a postupně dochází k zákazu jeho používání (Finsko od roku 1961). Zajímavostí je, že v té době byla již dávno nasyntetizovaná molekula paracetamolu, kterou v roce 1873 představil H. N. Morse, ale na základě testů za použití znečištěného přípravku byl považován za škodlivější než fenacetin. Dlouhou dobu byl rovněž ignorován poznatek, že se paracetamol nalézá v moči pacientů užívajících fenacetin. V současné době po vypršení amerického patentu je široce používaným volně prodejným analgetikem-antipyretikem s poměrně nízkým rizikem nežádoucích účinků, ovšem s vysokým rizikem poškození jater při předávkování.

V 60. letech 20. století po úspěchu protizánětlivé skupiny látek, jako je ibuprofen a indometacin, byla na základě cílené chemické syntézy připravena molekula diklofenaku švýcarskou farmaceutickou společností Ciba-Geigy (nyní Novartis) (4).

Mezníkem pro vývoj NSAID byl objev enzymu cyklooxygenázy 2 (COX-2), který vedl v devadesátých letech 20. století k syntéze selektivních inhibitorů tohoto enzymu. Látky vykazovaly výborný analgetický potenciál a nižší riziko gastrotoxicity oproti neselektivním inhibitorům. Na americký trh byly jako první uvedeny celecoxib (1998) a rofecoxib (Merck, 1999), přičemž u rofecoxibu došlo po 5 letech k celosvětovému stažení pro zjištěné zvýšené riziko kardiovaskulárních příhod (studie APPROVE) (5).

Analgetika – opioidní

Neboli analgetika anodyna (z řeckého *odyn* – bolest) rozdělujeme na silné a slabé opioidy, předepisování silných opioidů je vázáno na lékařský předpis s modrým pruhem. Mezi slabé opioidy patří kodein, tramadol, dihydrokodein a pentazocin. U těchto látek se uplatňuje stropový efekt, což znamená, že od určité dávky nevede její navyšování k vyššímu analgetickému účinku. Silné opioidy: morfin, fentanyl, hydromorfon, oxycodon, tapentadol, buprenorfin, pethidin a piritramid. Tyto látky nemají stropový efekt, titrují se dle potřeb pacienta.

Mezi opioidní analgetika používaná k celkové nebo regionální anestezii registrované v ČR patří alfentanil, sufentanil, remifentanyl.

Syntetický opioid methadon je indikován k substituční léčbě závislosti na drogách opioidního typu (6).

Mechanismus účinků: Analgetické účinky opioidů jsou dány stimulací μ -opioidních receptorů, které byly objeveny v roce 1973 a v návaznosti na tento objev byly brzy poznány i přirozené ligandy těchto receptorů – endogenních opioidů (endorfiny, enkefaliny, dynorfiny). Další receptory, jejichž ovlivněním dochází k mírnějšímu potlačení bolestivých vjemů, jsou κ -kappa a δ -delta. Stimulací opioidních receptorů dochází k tlumení přenosu bolestivého impulsu z periferie do CNS, hlavními místy působení jsou zadní kořeny míšni. Opioidy tlumí vnímání bolesti, emocionálně uklidní a navodí psychomotorický útlum. S výrazným účinkem se používají při tlumení akutní bolesti s vysokou intenzitou u chronické nádorové a nenádorové bolesti. V případě rozvoje tolerance na analgetický efekt a tím potřeby vyšší dávky se doporučuje provést rotace opioidů s redukcí dávky vzhledem ke vzájemné ekvipotenci. Tabulka ekvianalgetických dávek je uvedena v Doporučeném postupu farmakoterapie nádorové bolesti pro praktické lékaře (2004) a dále v SPC konkrétních opioidů.

Lékové formy: parenterální, perorální, transdermální, nazální, buktální, sublinguální umožňují aplikační komfort pro pacienta a lékařům volbu dle indikační potřeby.

Nežádoucí účinky: opioidů jsou obecně známy, pacient by měl být o nich informován a vhodně poučen. Nežádoucí účinky by

neměly vést k přerušení léčby opioidy, ale správným přístupem k jejich minimalizaci můžeme zlepšit celkový stav pacienta. Zácpa se vyskytuje po celou dobu užívání opioidních analgetik a zhoršuje kvalitu života pacienta, proto je vhodné tento nežádoucí účinek zmírnit pravidelným podáváním šetrných laxativ z řady osmoticky působících, jako je lactulosa, macrogolum (Forlax), dodržovat pitný režim a zvýšit příjem vlákniny. Při nedostatečném účinku osmotických laxativ vyžíváme kontaktní laxativa, přednostně bisacodyl v perorální nebo rektální formě. **Nevolnost a zvracení** se vyskytuje často v prvních dnech po podání silného opioidu, ve většině případů samovolně ustoupí po cca 7 dnech. Zmírnit lze premedikací metoklopramidem a v případě dlouhodobých obtíží rotací opioidů. **Celkový útlum a sedace** se projevují v prvních 2 týdnech léčby a rovněž odezní s rozvojem tolerance, ale pacient pocit sedace lépe snáší, pokud je při zahájení léčby informován. Rovněž pacient musí být upozorněn na sníženou pozornost, která může významně ovlivnit schopnost řídit motorová vozidla. O zdravotní způsobilosti k řízení motorového vozidla rozhoduje na základě posudku ošetřující lékař (7). Opioidy stimulací zrakového nervu způsobují miózu, která je u terapeutických dávek mírná, ovšem při předávkování velmi nápadná. Tlumivý efekt opioidů na dýchání bývá obávanou komplikací, ale při podání terapeutických dávek se vyskytuje vzácně. Zvýšené riziko může být po kombinaci s látkami, které rovněž vykazují útlum dechového centra, např. alkohol, benzodiazepiny, anestetika.

Dále mají opioidy tlumivý vliv na centrum pro kašel v prodloužené míše, což může působit příznivě u některých zdravotních stavů. Způsobují venózní i arteriální vazodilataci, vedoucí k hypotenzii, proto je vhodné upozornit pacienta na nutnost opatrnosti při změnách polohy ze sedu či lehu do stoje. Bradykardie způsobená stimulací vagu může být nežádoucí u některých srdečních onemocnění.

Při užívání opioidů je třeba se vyvarovat jejich kombinace s léky ze skupiny SSRI (selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu) a SNRI (inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu) a dalšími léky ovlivňujícími serotoninergní systém pro riziko rozvoje serotoninového syndromu (2, 6).

Dispenzační minimum při výdeji opioidů by mělo zahrnovat:

1. Správné užití a použití předepsané lékové formy

- Tablety s prodlouženým uvolňováním nesmí pacient kousat a drtit.
- Transdermální terapeutické systémy (náplasti s účinnou látkou) aplikovat na suchou, neporušenou kůži.
- Přípravek pro nazální použití používat k utišení průlomové bolesti, nikoli pravidelně.
- Při výdeji přípravků s obsahem tramadolu důsledně kontrolovat, zda vydáváme perorální kapky a pacient má správně uvedeno dávkování v kapkách, či vydáváme roztok v obalu s dávkovací pumpou. Zde 1 stisk dávkovací pumpy odpovídá dávce 5 kapek. Zpětným dotazem si musíme ověřit, že pacient svému dávkovacímu schématu porozuměl. Předjdeme tímto riziku předávkování.

2. Zkontrolovat, zda pacient rozumí předepsanému intervalu užívání přípravku, a vyznačit dobu užití na obal léčivého přípravku, popřípadě vepsat dávkovací schéma do pacientovy lékové karty.

3. Upozornit pacienta na rozvoj zácpy a doporučit vhodná opatření k minimalizaci tohoto nežádoucího účinku.

4. Upozornit na nevhodnost kombinace s alkoholem.

5. Upozornit na bezpečné uložení mimo dosah nepovolaných osob, např. dětí.

6. U transdermálních systémů informovat o:

- Správné aplikaci na suché, nepodrážděné místo, které by nemělo být vystavováno přímému teplu (slunění, nahřívání), aby nedošlo ke vstřebání vyšší koncentrace účinné látky. Rovněž informovat pacienta o riziku zvýšeného vstřebávání účinné látky z rezervoárového systému při horečce.
- Doporučeném odstranění náplasti dle SPC a vrácení do lékárny použitých a pro-

šlých léčiv, neboť tímto se může zabránit otravám či zneužití neoprávněnými osobami.

- Nutností nejprve odstranit původní náplast a až poté aplikovat novou (6).

Nejzásadnějším a nesnadným úkolem při dispenzaci opioidů je nevyvolat v pacientovi obavu z užití opioidů, ale naopak podpořit vhodným podáním informací jeho důvěru v analgetickou léčbu. Je třeba mít na paměti, že útlumem bolesti stoupá kvalita života pacienta a neodůvodněné oddalování analgetické léčby pacienta poškozuje. Informace o bezpečné léčbě rovněž důsledně poskytovat i ošetřující osobě, neboť jen díky informovanosti využije analgetickou terapii bez zbytečných obav a nedůvěry. Vzhledem k možné časové tísní a dodržování diskretnosti za tárrou mnohdy tyto vyčerpávající informace není možné podat uceleně, proto je přínosné mít po ruce stručně vypracované základní pokyny k dispenzovanému léčivému přípravku a pacientovi je vydat zároveň s lékem. Pokud pacient dodržuje doporučené dávkování, je vhodně poučen (lékařem, lékárníkem) o správné aplikaci a užívání léčivého přípravku, je riziko předávkování a nesprávného užití minimální. Riziko náhodných otrav a zneužití snižuje bezpečné uchovávání a vrácení prošlých či použitých léčivých přípravků do lékáren k likvidaci.

Analgetika neopioidní

Analgetika antipyretika

Paracetamol je v terapeutických dávkách bezpečnou a gastrointestinálně šetrnou látkou. Pro jeho analgetickou účinnost je důležitá terapeutická dávka, u pacientů nad 60 kg se doporučuje 650–1000 mg po 4 hodinách, max. 4 g za den. Lze jej využít i v průběhu gravidity. Předávkování paracetamolem hrozí již v relativně nízkých dávkách 8–15 g v závislosti na tělesné hmotnosti pacienta. Ohrožuje jej závažným až smrtelným poškozením jater a akutní renální tubulární nekrózou. K poškození jater může dojít i po nižších dávkách u rizikových pacientů na dlouhodobé léčbě induktory enzymů (karbamazepin, fenobarbital, třezalka tečkovaná), u pravidelných konzumentů většího množství alkoholu a při kachektických stavech. Jako antidotum paracetamolu slouží

intravenózní podání N-acetylcysteinu, a pokud pacient nezvrací, může být alternativou perorální podání methioninu nebo acetylcysteinu, zejména v situacích, kdy hrozí prodleva v převozu do nemocnice (2, 6).

Pro prokázaný synergický účinek se paracetamol využívá ve fixní kombinaci s tramadolem, která potencuje jeho analgetické a snižuje nežádoucí účinky. Farmakovigilančním výborem pro posuzování rizik (PRAC) byla v roce 2018 pozastavena registrace léčivých přípravků s řízeným nebo prodlouženým uvolňováním obsahujících paracetamol nebo paracetamol/tramadol pro nepříznivý poměr rizika a prospěšnosti (8).

Paracetamol nemá protizánětlivé účinky a neovlivňuje funkci krevních destiček díky malému efektu na COX 1 a COX 2. Přesný mechanismus účinků paracetamolu je stále předmětem vědeckých diskuzí, předpokládá se centrální efekt na COX 3, dále některé studie naznačují centrální serotoninergní aktivitu s analgetickým účinkem. Jiné studie prokazují možnost nepřímého ovlivnění CB1 kanabinoidního receptoru metabolitem paracetamolu ve spojení s arachidonovou kyselinou. Komplexní mechanismus účinků je stále předmětem výzkumu (9).

Tristním zůstává zařazení léčivých přípravků s obsahem paracetamolu do skupiny vyhrazených léčiv, dle rozhodnutí o registraci, které vydává SÚKL. Farmaceutické firmy by měly své marketingové strategie volit i s ohledem na bezpečnost pacientů. Rozdíl ve vzdělání prodejců vyhrazených léčiv (odborný kurz 35 hodin) a vzdělání farmaceutického asistenta či lékárníka (pětileté vysokoškolské studium) je signifikantním ukazatelem pro schopnost posouzení bezpečného užití paracetamolu a jeho kombinovaných přípravků, volně prodejných i vázaných na recept (10).

Metamizol je pyrazolonové analgetikum antipyretikum se spasmolytickými účinky, které je indikováno u silné akutní nebo chronické bolesti a horečky nereagující na jinou léčbu. Mechanismus účinků není znám, podobně jako paracetamol nevyskytuje protizánětlivý efekt. Na druhou stranu má signifikantní vliv na agregaci krevních destiček, podobnou acetylsalicylové kyselině. Jedná se o proléčivo se dvěma aktivními metabolity. Jeho interakce s léčivy kromě cyklosporinu nejsou výrazné, co se týče nežádoucích účinků jsou minimální,

avšak existuje riziko závažné agranulocytózy bez ohledu na délku podávání přípravku. Po intravenózním podání hrozí riziko anafylaktické reakce u predisponovaných pacientů (11).

Nesteroidní analgetika antiflogistika: NSAID

COX-2 neselektivní NSAID

Kyselina acetylsalicylová (ASA): se používá pro terapii bolesti mírné a středně silné intenzity, ke snižování horečky a při zánětech revmatického původu. Nižší dávky 75–150 mg se používají jako antiagregans v primární a sekundární prevenci srdečně-cévních chorob. Pro symptomatickou léčbu horečky, bolesti a zánětu je třeba dávkování 500–1 000 mg, v odstupu minimálně 4 hodiny, maximální denní dávka nemá přesáhnout 6 tablet (3 000 mg). Mechanismem účinků je blokáda COX 1 a COX 2. Dětem do 12 let by neměla být ASA bez doporučení lékaře podávána vůbec pro riziko rozvoje Reyova syndromu. Nežádoucí účinky ASA a neselektivních NSAID spočívají zejména v poškození žaludeční mukózy, a to dvojím mechanismem: lokálním poškozením žaludeční sliznice díky přímému působení a systémovým nežádoucím účinkem spočívajícím v inhibici COX-1. Přímé poškození žaludeční sliznice je endoskopicky viditelné na sliznici. Systematický nežádoucí účinek je dán snížením tvorby prostaglandinů jakožto gastroprotektivních faktorů. Zvyšuje se riziko gastrointestinálního (GI) krvácení a gastropatií, zejména u pacientů s dalšími rizikovými faktory: přítomnost *Helicobacter pylori*, antikoagulační léčba, vysoká dávka NSAID, věk nad 60 let a GI příhoda v anamnéze. Profylaktické podávání inhibitorů protonové pumpy není doporučováno plošně všem pacientům užívajícím NSAID, ale je vyhrazeno dle určitých zásad pro pacienty s přídatnými rizikovými faktory. Mezi obecná doporučení patří racionální indikace NSAID, podání co nejkratší dobu, v nejnižší účinné dávce, vyhnout se kombinaci NSAID a ASA, nekombinovat více léčiv ze skupiny NSAID. Dále je zásadní omezení alkoholu a kouření (5, 12).

Ibuprofen: je indikován ke krátkodobé léčbě některých autoimunitních zánětlivých onemocnění, k léčbě bolesti svalů a kloubů, u mírných až středně silných bolestí například zubů, zad, hlavy. Doporučovaná jednorázová dávka pro mírné bolesti je 400 mg, větší dávka již nemá vyšší

analgetický účinek. Maximální denní analgetická dávka je 1 200 mg, s intervalem podání 4–6 hodin. Při současném podání s warfarinem hrozí riziko krvácení, pravidelné dlouhodobé užívání může kompetitivně inhibovat vliv ASA na agregaci krevních destiček. V těchto případech by měl lékárník/lékař pacienta upozornit na možnou interakci a doporučit vhodnou alternativu (např. paracetamol, diklofenak). Krátkodobé podávání této kombinace by nemělo mít na účinnost ASA vliv (13).

Diklofenak: je derivátem kyseliny fenylloctové. I když má diklofenak poměrně krátký eliminační poločas v plazmě (1,5 hodiny), přetrvává v synoviální tekutině. Nejčastější nežádoucí účinky hlášené u diklofenaku byly gastrointestinální, ale tyto účinky byly méně závažné než u pacientů užívajících aspirin nebo indometacin. Doporučená celková denní dávka je 100 až 150 mg (osteoartrtida a ankylozující spondylitida) nebo 150 až 200 mg (revmatoidní artrtida). Diklofenak vykazuje stejnou účinnost jako ostatní látky ze skupiny NSAID. Je strukturně odlišný a nabízí další možnosti při léčbě revmatických stavů.

Nežádoucí účinky jsou shodné s ostatními NSAID, zejména v oblasti gastrointestinální. Lékové formy s obsahem diklofenaku zahrnují tablety s normálním uvolňováním účinné látky, tablety s řízeným uvolňováním, gel, čípky, injekce a náplasti. V případě nutnosti rychlého nástupu účinků u akutní bolesti by neměly být voleny lékové formy s prodlouženým účinkem. Zvláštní postavení na trhu má přípravek Diclofenac Duo, kombinující rychle působící způsob uvolňování a pelety s prodlouženým uvolňováním pro dlouhodobé působení (14).

Ketoprofen: derivát kyseliny propionové stejně jako ibuprofen. Pro snadné pronikání kůží a hromadění v podkožních tkáních je vhodným topickým antiflogistikem. Topické přípravky s obsahem ketoprofenu jsou od roku 2011 vázány na lékařský předpis, pro vysoké riziko vzniku fotosenzitivních reakcí. V lékárně při dispensaci je nutné pacienta poučit o zásadách lokálního použití. Vhodné je i při výdeji poskytnout pacientovi Doporučení při použití léčivých přípravků s obsahem ketoprofenu aplikovaných na kůži, které je volně ke stažení na stránkách SÚKLu.

Dexketoprofen: je stereoizomer ketoprofenu a podává se perorálně v indikacích symptomatické léčby mírné až střední bolesti pohybového ústrojí, dysmenorey a bolesti zubů.

Patří mezi dobře snášená léčiva, je určen pro krátkodobé podání a mezi hlavní nežádoucí účinky patří riziko poškození gastrointestinálního traktu. Přípravky s dexketoprofenem patří mezi volně prodejná léčiva.

Naproxen: má rychlý nástup farmakologického účinku do 30 minut a dlouhý biologický poločas 8–12 hodin, čímž je možné podání jen ve dvou denních dávkách. Nežádoucí účinky na GIT má srovnatelné s ostatními NSAID, co se týče vlivu na kardiovaskulární systém, dle studií je předpokládán kardioprotektivní vliv díky inhibici syntézy tromboxanu TXA₂. Maximální denní dávka je 1 650 mg, po dobu maximálně 2 týdnů, v závislosti na indikaci. (15)

Indometacin: není v ČR registrován pro perorální podání, pouze pro podání rektální, oční a lokální.

COX-2 preferenční NSAID

Nimesulid: má široké spektrum indikací, které zahrnují akutní bolest, symptomatickou léčbu bolestivé osteoartrózy a primární dysmenoreu. Dle studií je účinnost v léčbě osteoartrózy srovnatelná s COX-2 neselektivními NSAID, ale nimesulid vykazuje nižší výskyt gastrointestinálních příznaků (16).

Piroxikam: byl syntetizován v laboratořích Pfizer v roce 1971, je používán v indikacích zánětlivých a bolestivých onemocnění pohybového aparátu. Nežádoucí účinky jsou obdobné jako u všech NSAID.

Meloxikam: se na trhu objevuje od roku 1996, jako novější ze skupiny oxikamů, vykazuje dlouhotrvající analgetický efekt u zánětlivých onemocnění a postupně vytlačuje z trhu GI více rizikový piroxikam. Jeho užívání je dostačující v jedné denní dávce (17).

COX-2 selektivní NSAID

Celecoxib: se používá k symptomatické léčbě osteoartrózy a revmatoidní artritidy. Ve velmi krátkém čase po objevení na trhu potenciální skupiny koxibů byla ve farmakovilánčních studiích zjištěna jejich kardiotoxicita. S velkým zklamáním byl jako první v roce 2004 stažen z trhu rofecoxib (Vioxx, Merck) a o rok později valdecoxib. Zvýšená kardiotoxicita je class efektem této skupiny. V současné době existují na českém trhu tři zástupci – celecoxib, který by měl být předepisován pacientům pouze po zvážení přínosu a rizika. Parecoxib pro injekční podání při tlumení po-

paračních bolestí a etoricoxib s nízkým rizikem gastrotoxicity a silnou analgetickou účinností (18).

Acetoclofenac: je fenacetinový derivát patřící do stejné skupiny jako diklofenak, oproti němu však vykazoval v preklinických studiích menší riziko gastrotoxicity a podobnou analgetickou účinnost. Užívá se 2x denně v dávce 100 mg (19).

Mechanismus účinku: Systémový efekt NSAID spočívá v inhibici COX-1 a COX-2. Forma COX-1 je tzv. konstitutivní, protože je přítomná ve většině buněk těla. Zajišťuje syntézu prostaglandinů, které plní fyziologické funkce, jako např. ochrana žaludeční sliznice. Dále se účastní agregace trombocytů zprostředkovaně přes tromboxan A₂ a podporuje správnou funkci ledvin. Forma COX-2 je inducibilní, její koncentrace stoupá na základě působení zánětlivých faktorů, produkty jejího působení aktivují kaskádu zánětu. Objasnění významu cyklooxygenázy COX-1 přinesl v roce 1971 Sir John Robert Vane, který jako první popsal farmakologické účinky acetylsalicylové kyseliny. Za svůj objev týkající se prostaglandinů a příbuzných biologicky aktivních látek byl s kolegy oceněn v roce 1982 Nobelovou cenou. V následujících 20 letech přinesl další výzkum objev COX-2 a s ním vývoj preferenčních a selektivních inhibitorů, bez nežádoucího vlivu na GIT. Rovněž byla popsána COX-3, která pochází ze stejného genu jako COX-1 a jejíž inhibicí se vysvětluje působení paracetamolu (20, 21).

Nežádoucí účinky: neopioidních analgetik zahrnují žaludeční, srdeční, renální a hepatální rizika v závislosti na vyjádřené míře k blokaci COX-1 či COX-2.

V případě COX-2 neselektivních NSAID jsou především vyjádřeny nežádoucí účinky na poškození epitelu žaludku (blokádou COX-1 a snížení ochranného vlivu prostaglandinů) a riziko krvácení do GIT. Dle metaanalýzy WHO z roku 2014 bylo riziko GI komplikací nejvyšší u indometacinu, dále řazeno sestupně u naproxenu, diclofenaku a ibuprofenu. Riziko krvácivých komplikací COX-2 neselektivních inhibitorů a riziko interakcí s léky snižujícími srážlivost krve je dáno inhibicí tvorby thromboxanu A₂.

Nežádoucí vliv na **renální funkce** vykazují jak neselektivní, tak selektivní COX-2 inhibitory, neboť oba enzymy se podílejí na udržení renální perfuze. Riziko poškození ledvinových funkcí při užívání NSAID roste u pacientů s hypovolémií, městnavým srdečním selháním nebo u jaterní cirhózy. Definitivní riziko poškození renálních

funkcí způsobeného užíváním NSAID musí být ještě upřesněno, dle některých studií je doporučena opatrnost u pacientů s GFR pod 30 ml/min, nicméně nutnost tlumení bolesti by měla být na prvním místě (22).

Podezření na zvýšení kardiovaskulárního rizika při užívání NSAID bylo odstartováno v závislosti na výsledcích studie APROVE. Tato studie prokázala zvýšený výskyt kardiovaskulárních příhod v souvislosti s užíváním přípravku Vioxx (rofekoxib), který byl v roce 2004 celosvětově stažen z léčebného použití. Přehodnocení NSAID na kardiovaskulární riziko v roce 2013 ukázalo, že diklofenak má vyšší potenciál kardiovaskulárních nežádoucích účinků než ostatní NSAID. Nedávno provedená studie prokázala vyšší riziko kardiovaskulárního poškození při medikaci ibuprofenu a naproxenu oproti celecoxibu. Pro vyjádření míry kardiovaskulárního rizika a pro bezpečný přístup k medikaci NSAID je třeba dalších studií. Výběr NSAID by měl být dle aktuálních doporučení odborných společností s ohledem na individuální omezení pacientů (23, 24).

Hepatotoxicita NSAID bývá spojena s idiosynkratickou reakcí a není dosud plně objasněna, proto při předepisování NSAID pacientům s jaterním onemocněním se doporučuje opatrnost. Díky zvýšenému počtu případů jaterního selhání bylo v roce 2007 přehodnoceno používání nimesulidu a omezeno na krátkodobé použití maximálně 15 dní v kuse. Benefit nimesulidu pro terapii převažuje nad rizikem rozvoje nežádoucích účinků. Zvýšené jaterní poškození bylo zjištěno u diklofenaku, proto při dlouhodobém užívání je nutný monitoring jaterních funkcí (25).

LITERATURA

1. Farmakoterapie Bolesti, Doporučený diagnostický a léčebný postup pro všeobecné praktické lékaře. 2004.
2. Rokyta R. Bolest. Praha 2006, ISBN: 80-903750-0-6, 100–147.
3. Nesměrák K. Historie analgetik, Bolest. 2016, 19(3).
4. JAMA, Risk of Cardiovascular Events Associated With Selective COX-2 Inhibitors, 22/29, 2001, vol.286, No.8, 954–959.
5. <http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php>
6. Bolest, Doporučený diagnostický a léčebný postup pro všeobecné praktické lékaře, Novelizace 2008.
7. Vyhláška číslo 106/2008 Sb. O správné praxi prodejců vyhrazených léčivých přípravků a o odborném kurzu prodejců vyhrazených léčivých přípravků.
8. Graham G, Scott KF. Mechanism of Action of Paracetamol. American Journal of Therapeutics: 2005, Vol. 12, Issue 1, 46–55.
9. <https://www.intechopen.com/books/pain-relief-from-analgesics-to-alternative-therapies/paracetamol-update-on-its-analgesic-mechanism-of-action>
10. Fendrich Z. Metamizol – a new effective analgesic with a long history. Overview of its pharmacology and clinical use. Časopis Lékařů Českých, 2000, 139(14): 440–444, PMID:11048407.

Dispenzační minimum pro výdej NSAID

- Pacientovi doporučit pouze krátkodobé užívání co nejnižší možné účinné dávky.
- Poučit pacienta, že by zásadně nemělo být kombinováno více NSAID, protože dochází ke zvýšenému riziku rozvoje nežádoucích účinků. Případně cíleně zapátrat, zda pacient neužívá v samoléčbě či na předpis další lék proti bolesti, zánětu nebo horečce.
- Doporučit doplnění terapie bolesti topickým podáním buď NSAID, přípravků s kapsaicinem, kaftrem nebo mentholem. Lokální léčba NSAID vykazuje snížený výskyt systémových nežádoucích účinků (26).
- Jednoznačné není doporučení týkající se jídla. Při výdeji NSAID je běžně doporučováno užívat tyto léky s jídlem nebo mlékem, pokud se objeví žaludeční potíže. Nicméně je třeba brát v úvahu, že jídlo zpomaluje nástup účinků NSAID a při nezbytnosti rychlého nástupu účinků může být pro pacienta vhodnější užít lék nalačno.
- V případě užívání chronické analgetické medikace doporučit užívání s/po jídle a dostatečně zapít (27).

Nefarmakologické postupy

K doplnění farmakologické terapie léčby bolesti patří rovněž nefarmakologické postupy, které svou mírou přispívají ke zlepšení stavu pacienta. Nevylučuje se kombinace s farmakologickými postupy. Mezi předními zaujímá místo rehabilitační medicína, která svými metodami cílí na bolestivá onemocnění pohybové-

ho aparátu. Další možností pro pacienty nabízí akupunktura, zejména při ošetřování pacienta, u kterého je předpokládána psychosomatická souvislost s onemocněním. Mezi další nefarmakologické metody patří psychoterapie, pomáhající pacienta naučit, jak se s bolestí vyrovnat (28).

Obor muzikoterapie má potenciál působit jako nefarmakologická metoda v tišení bolesti u pacientů v paliativní péči. Výsledky dvou malých studií naznačují, že intervence muzikoterapií snižuje pocit bolesti u pacientů v paliativní péči. Jedná se o alternativní pomocný prvek, sloužící ke zlepšení kvality života pacientů (29, 30).

Závěr

Terapie bolesti zahrnuje komplexní souhrn více medicínských oborů, pro obtížné léčitelné bolestivé stavy existují v republice Ambulance pro léčbu bolesti a je vhodné pacientům tuto možnost doporučit, pokud léčba v ambulanci např. praktického lékaře nevede k dostatečnému úspěchu. Role farmaceuta spočívá v kontrole správného užívání předepsaných léčivých přípravků, jejich bezpečného uchovávání a kontrole možných lékových interakcí, které mohou vzniknout při preskripci analgetik různými lékaři nebo medikací volně prodejných analgetik. Vhodným poradenstvím ohledně doplnění systémové léčby topickými přípravky můžeme pomoci snížit spotřebu celkových analgetik. Na místě je dále hlavně empatický přístup a psychická podpora pacientům léčícím se pro bolestivé stavy.

11. Schlansky B, Hwang JH. Prevention of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced gastropathy. J. Gastroenterology 2009, 44.
12. Gastroenterologie, Doporučené diagnostické a terapeutické postupy pro všeobecné praktické lékaře, 2018.
13. Diclofenac sodium. Clinical Pharmacy, 1989, 8(8): 545–558, PMID: 2670397.
14. Watson J, Rhodes T, et al. Lower risk of thromboembolic cardiovascular events with naproxen among patients with rheumatoid arthritis. Arch. Intern Med. 2002, 162(10): 1105–1110. doi: 10.1001/archinte.162.10.1105.
15. Doležal T, Sliva J. Nimesulid. Remedia, 1/2004.
16. Engelhardt G, et al. Anti-inflammatory, analgesic, antipyretic and related properties of meloxicam, a new non-steroidal anti-inflammatory agent with favourable gastrointestinal tolerance. Inflammation Research, 1995, Vol. 44, Issue 10, 423–433.
17. Brophy JM. Celecoxib and cardiovascular risks, Expert opinion on drug safety. 2005, 4(6): 1005–1015.
18. Brogden RN, Wiseman LR. Aceclofenac, Drugs, 1996, 52(1): 113–124.
19. Rainsford KD, Bjarnason I. NSAIDs: také with food o raf-

- ter fasting? Journal of Pharmacy and Pharmacology, 2012, 64(4): 465–469.
20. Edelson A. John Robert Vane: 1927–2004. Journal of Cardiovascular Pharmacology, 2005, 45(3), 280–282.
21. Bottig RM. Vane's discovers of the mechanism of action of aspirin changed our understanding of its clinical pharmacology. Pharmacological Reports, 2010, 62, 518–525, ISSN 1734–1140.
22. Kenny GNC. Potential Renal, Haematological and Allergic Adverse Effects Associated with Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs. Drugs, 1992, 44(5): 31–37.
23. <http://www.sukl.cz/diklofenak-cmdh-schvalila-doporuceni-vyboru-prac?highlightWords=diklofenak+cmdh>
24. Solomon DH. The Risk of Major NSAID Toxicity with Celecoxib, Ibuprofen, or Naproxen: A Secondary Analysis of the PRECISION Trial. American Journal of medicine. 2017, 130(12): 1415–1422.
25. Heyneman CA. Lawless-Liday C, Wall GC. Oral versus Topical NSAIDs in Rheumatic Diseases. Drugs, 2000, 60(3): 555–574.
26. Schmeltzer PA, Kosinski AS, et al. Liver Injury from Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs in the United States, Liver

Int. 2016, 36(4): 603–9. doi: 10.1111/liv.13032.

27. Vyhláška MZ ČR č. 277/2004 Sb., o stanovení zdravotní způsobilosti k řízení motorových vozidel.

28. Hartinger J. Klinické aspekty aspirinové rezistence. *Remedia*, 2/2017, 182–186.

29. Rokyta R. Léčba bolesti v primární péči. Praha 2017, ISBN: 978-80-271-0312-6528 – 668.

30. Krout RE. The effects of single-session music therapy interventions on the observed and self-reported levels of pain control, physical comfort, and relaxation of hospice patients. *Ame-*

rican Journal of Hospice and Palliative Medicine 18(6): 383–90.

31. Gutsell K, et al. Music Therapy Reduces Pain in Palliative Care Patients: Randomized Controlled Trial. *J.Pain Symptom Manage* 2013 May; 45(5): 822–831. doi: 10.1016/j.jpain-symman.2012.05.008. Epub 2012 Sep 24.