

Nejvýznamnější nežádoucí účinky neopioidních analgetik a jejich farmakologické mechanismy

PharmDr. Bc. Hana Kotolová, Ph.D.¹, MUDr. Jana Nováková, Ph.D.²

¹Ústav farmakologie a toxikologie, Farmaceutická fakulta, Masarykova univerzita, Brno

²Farmakologický ústav, Lékařská fakulta, Masarykova univerzita, Brno

Analgetika patří mezi nejčastěji preskribované léky. Neopioidní analgetika jsou léky různého chemického původu, které mají analgetický, antipyretický a některé z nich i antiflogistický a antiagregační efekt. Lze je dělit na analgetika – antipyretika a nesteroidní antiflogistika. Společným mechanismem účinku především nesteroidních antiflogistik je inhibice cyklooxygenázy, a tím ovlivnění tvorby eikosanoidů. S ovlivněním tvorby eikosanoidů jsou spřaženy jak žádoucí léčebné efekty, tak i nežádoucí účinky.

Klíčová slova: nesteroidní antiflogistika, cyklooxygenáza, nežádoucí účinky

The most significant side effects of non-opioid analgesics and their pharmacological mechanisms

Analgesics belong to the most commonly prescribed drugs. Non-opioid analgesics are drugs of various chemical origin that have analgesic, antipyretic and some of them also have anti-inflammatory and antiaggregation effect. They can be divided into analgesics – antipyretics and non-steroidal anti-inflammatory drugs. Inhibition of cyclooxygenase and thus influencing the formation of eicosanoids is a common mechanism of action, especially in nonsteroidal antiphlogistics. Both desirable therapeutic effects and side effects are associated with the influencing of eicosanoid production.

Key words: non-steroidal anti-inflammatory drugs, cyclooxygenase, side effects

Úvod

Analgetika patří mezi nejčastěji preskribované léky a prakticky nenajdeme dospělého člověka, který by neměl zkušenost s touto lékovou skupinou. Vůbec nejčastějším symptomem pacientů, se kterým přichází k lékaři nebo se uchylují k samoléčbě, je bolest. Jedná se o subjektivní pocit, neexistuje žádný relevantní a přesný dolorimetr, proto se v podstatě spoléháme na údaje získané od pacienta. K tlumení bolesti má dnešní medicína kromě nefarmakologických postupů k dispozici více skupin farmak použitelných dle typu bolesti (nesteroidní antiflogistika, analgetika – antipyretika, opioidní analgetika, myorelaxancia, spasmolytika, lokální i celková anestetika, psychofarmaka aj.). Přesto nejčastější volbou při tlumení bolesti zůstává skupina nesteroidních antiflogistik a tzv. analgetik – antipyretik. Společným mechanismem účinku především nesteroidních antiflogistik je inhibice cyklooxygenázy, a tím ovlivnění tvorby eikosanoidů. S ovlivněním tvorby eikosanoidů jsou spřaženy jak žádoucí léčebné efekty, tak i nežádoucí účinky. Nežádoucím účinkům vyplývajících z inhibice cyklooxygenázy se věnuje tento článek.

Neopioidní analgetika – dělení

První skupina označovaná jako nesteroidní protizánětlivá léčiva (NSA) nebo NSAIDs (Non Steroidal Anti-Inflammatory Drugs) vykazuje, jak již z názvu vyplývá, nejen analgetický a antipyretický účinek, ale také efekt protizánětlivý, antirevmatický a některé z preparátů také antiagregační účinek. Oproti tomu analgetika – antipyretika vykazují pouze efekt analgetický a antipyretický. Ke druhému jmenovanému je nutné podotknout, že analgetika – antipyretika dokážou snížit pouze patologicky zvýšenou tělesnou teplotu, nikoli fyziologické hodnoty. Ostatní efekty u této malé skupiny farmak, především protizánětlivý a antiagregační účinek, absentují (Votava, 2018). Dělení této skupiny přináší tabulka 1.

Od historie k mechanismu účinku

Snaha ovlivnit bolest provází lidstvo od nepaměti, stejně tak dlouho lidé hledají prostředky na její ovlivnění. Hledání léčiv proti bolesti začalo empirickým používáním přírodních zdrojů, nebo využití tlumivého vlivu alkoholu. Využití vrbové kůry, jako prostředku pro mírnění bolesti a ovlivnění tělesné tep-

loty, je známo odpradávná, zmiňuje se o něm Ebersův papyrus, doporučoval ji Hippokrates, nebo Dioscorides. Zřejmě první vědecká zmínka o použití prášku z vrbové kůry je datována do roku 1763, rok 1828 je důležitý z hlediska popsané izolace glykosidu salicinu následované po letech syntézou kyseliny salicylové. Snaha odstranit nežádoucí gastrointestinální účinky kyseliny salicylové, vedla k obměně struktury acetylací a syntéze kyseliny acetylsalicylové (ASA) roku 1897. V roce 1899 byl pro tuto účinnou látku zaregistrován firmou Bayer název Aspirin. Jedná se historicky nejen o prvenství syntetického léku v tabletové formě, ale jeho uvedení na trh je spojeno i s první masovou marketingovou akcí, za zmínku jistě stojí i to, že pod stejnou firmou a stejným názvem je dostupný dodnes. I přes velké klinické rozšíření nejen kyseliny acetylsalicylové, ale i dalších zástupců této lékové skupiny, byl mechanismus účinku popsán o mnoho desetiletí později (Rao et Knaus, 2008; Vane et Botting, 1998). V roce 1971 publikuje anglický farmakolog John Robert Vane článek „Inhibition of Prostaglandin Synthesis as a Mechanism of Action for Aspirin-like Drugs“ (Vane, 1971). Za tento

Tab. 1. Dělení neopioidních analgetik

Neopioidní analgetika	
Nesteroidní antiflogistika	Analgetika-antipyretika
Dělení dle chemické struktury	
Deriváty kyseliny salicylové: ASA Deriváty kyseliny octové: diklofenak, indometacin, aceklofenak Deriváty kyseliny propionové: ibuprofen, ketoprofen, dexketoprofen, naproxen, kyselina tiaprofenová Oxikamy: piroxikam, lornoxikam, meloxikam Sulfonanilidy: nimesulid Koxiby: celekoxib, parekoxib, etorikoxib	Deriváty anilinu – paracetamol Deriváty pyrazolonu – propyfenazon, metamizol
ASA – kyselina acetylsalicylová	

Tab. 2. Mechanismus účinku NSA

Mechanismus účinku NSA		
Blokáda COX-2		Effekt
Účinky indukované tvořených prostaglandinů pomocí COX-2: PGE ₁ a PGE ₂ v hypotalamu nastavují vyšší tělesnou teplotu (horečka) PG působí jako mediátory zánětu, způsobují dilataci cév (zarudnutí), zvyšují tělesnou teplotu, zvyšují permeabilitu cév (vzniká otok), potencují trvání a intenzitu bolesti vyvolanou histaminem a bradykininem (IL-1 a TNFα zvyšující aktivitu COX-2)		Ovlivnění tělesné teploty Ovlivnění vedení a vnímání bolesti Ovlivnění zánětlivé reakce
PG – prostaglandin; PGE ₁ a PGE ₂ – podtypy prostaglandinů (zpracováno dle 1, 5, 6, 7)		

Tab. 3. Dělení NSA dle poměru inhibice COX-2 ku COX-1

Neselektivní: diklofenak, ibuprofen, ketoprofen, dexketoprofen, naproxen, kyselina tiaprofenová, piroxikam, lornoxikam, indometacin, aceklofenak, kyselina tiaprofenová Preferenční: meloxikam, nimesulid Selektivní: Koxiby – celekoxib, parekoxib, etorikoxib
--

objev je pak v roce 1982 společně s kolegy oceněn Nobelovou cenou.

Společný mechanismus účinku – ovlivnění cyklooxygenázy

Neopioidní analgetika jsou léky různého chemického původu, které mají analgetický, antipyretický a některé z nich i antiflogistický a antiagregační efekt. Společným mechanismem účinku především u NSA je inhibice cyklooxygenázy (COX), která se podílí na syntéze eikosanoidů. Jako eikosanoidy označujeme látky odvozené z kyseliny arachidonové, která se uvolňuje hlavně při rozkladu membránových fosfolipidů. Mezi eikosanoidy řadíme prostaglandiny (PG), prostacykliny, tromboxan A a leukotrieny. Tyto látky se tvoří ve všech tkáních

na základě mnoha podnětů a mají řadu různých fyziologických a patofyziologických účinků (Hynie, 1998). Enzym cyklooxygenáza, který je známý i jako prostaglandin-endoperoxid-H-syntáza, se vyskytuje ve dvou izoformách COX-1 a COX-2.

COX-1 – **konstitutivní** – fyziologická forma, její koncentrace je relativně stálá, zajišťuje tvorbu eikosanoidů, které regulují fyziologické funkce organismu (gastroprotektivní účinky, destičkové funkce, vaskulární homeostázu, rovnováhu vylučování sodíku a vody ledvinami aj.).

COX-2 – **indukovatelná** – za běžných podmínek je ve tkáních nedekovatelná (nebo jen v minimálním množství), aktivována širokou paletou mediátorů zánětu. Potvrzena je účast prostaglandinů během zánětu, horečky a vnímání bolesti.

Během zánětu se produkce a aktivita COX-1 nemění, ale množství COX-2 se rychle zvyšuje a výsledkem je zvýšená produkce prostaglandinů (Hynie, 1998; Newman et al., 2020). Přestože je inhibice COX považována za hlavní mechanismus účinku NSA, v literatuře

jsou diskutovány i další non-COX mechanismy zahrnující potlačení produkce reaktivních forem kyslíku, ovlivnění chemokinů, adhezivních molekul a cytokinů (Newman et al., 2020). Přehled mechanismů účinků NSA uvádí tabulka 2.

Farmakologické účinky zástupců NSA se budou významně lišit v závislosti na tom, zda působí neselektivní inhibicí COX-1 i COX-2, anebo preferenčně/selektivně inhibují pouze izoformu COX-2. S ovlivněním tvorby eikosanoidů jsou spřaženy jak žádoucí léčebné efekty, tak i nežádoucí účinky. Dělení léčivých látek dle poměru inhibice COX-2 ku COX-1 uvádí tabulka 3.

Farmakokinetické vlastnosti NSA

Většina NSA se silně váže na plazmatické bílkoviny, a to z více než 98 %. Vazba na plazmatické bílkoviny NSA může vytěsnit z vazby jiné látky a může hrozit riziko lékových interakcí. Přehled biologického poločasu jednotlivých látek přináší tabulka 4.

Farmakologický mechanismus nežádoucích účinků NSA

Izoforma COX-1 je v organismu přítomna za běžných podmínek a zajišťuje syntézu prostaglandinů, které ovlivňují řadu fyziologických funkcí. Její blokádou a deplecí konkrétních prostaglandinů se mohou manifestovat nežádoucí účinky NSA. Projevy nežádoucích účinků NSA se manifestují s různou intenzitou a v závislosti na ovlivnění COX-1 a COX-2.

Nežádoucí účinky v gastrointestinálním traktu

Toxicita vůči GIT tvoří více než 50 % všech vedlejších nežádoucích účinků těchto léků, přičemž nejvíce postiženou částí je horní část GIT. Patofyziologickým podkladem nežádoucích účinků NSA na zažívací trakt je inhibice syntézy PG vlivem blokady COX-1. PG jako protektivní faktory mají klíčovou roli v udržování integrity žaludeční sliznice. PG – (hlavně PGE₂) – inhibují sekreci žaludeční kyseliny, stimulují sekreci mukusu a bikarbonátů. Stimulují sekreci vody a elektrolytů v lačníku, jsou žaludečními vazodilatátory a zvyšují slizniční prokrvení. Deplece protektiv-

Tab. 4. Biologický poločas NSA

Biologický poločas eliminace NSA

Krátký biolog. poločas	Střední biolog. poločas	Dlouhý biolog. poločas
salicyláty	naproxen	piroxikam
diklofenak	kys. tiaprofenová	meloxikam
ibuprofen	nimesulid	retardované lékové formy
ketoprofen	celecoxib	
indometacin	(retardované lékové formy)	

Tab. 5. Rizikové faktory vzniku gastropatie

Rizikové faktory pro vznik gastropatie	Možné řešení NSA gastropatie
vředová choroba v anamnéze (i rodinné)	• preferenční inhibitory COX-2
krvácení do horní části GIT v anamnéze	• snížení dávky NSA + tramadol
přítomnost <i>Helicobacter pylori</i>	• časový faktor x záměna (individuální snášenlivost)
nespecifické střevní záněty	• selektivní inhibitory COX-2
NSA užívaná ve vysokých dávkách a kombinacích	• NSA + blokátory protonové pumpy (neúčinné k ochraně distální části tenkého střeva a tlustého střeva)
současná terapie s vysokými dávkami kortikoidů, antiagregancií, antikoagulancií, SSRI	• NSA + syntetická analoga prostaglandinů (misoprostol)
věk nad 65 let	• paracetamol, opioidy, kombinace
kouření, alkoholismus	• lokální aplikace NSA
	• metamizol
	• koanalgetika
	• nefarmakologické ovlivnění bolesti

ních prostaglandinů v gastroduodenu všeobecně rezultuje ve zvýšení sekrece HCl a naopak snížení sekrece hlenu, HCO_3 a proliferace epitelálních buněk odpovědných za regenerační vlastnosti sliznice. Problematika cytoprotektivních a agresivních faktorů vůči GIT však není jednoduchá. Zjištěna byla celá řada dalších působků a endogenních látek hrajících významnou roli při ochraně sliznice GIT. Tyto mediátory, jako jsou růstové faktory, oxid dusnatý, calcitonin gene-related peptid, jakož i některé střevní hormony včetně gastrinu, cholecystokininu, ghrelinu a peptidu uvolňujícího gastrin, chrání žaludeční sliznici před poškozením agresivními faktory. Toto ochranné působení střevních hormonů bývá přičítáno uvolnění prostaglandinů nebo aktivaci senzorických nervů, při podání NSA tato cytoprotektivita mizí v důsledku deplece PG (Vane et Botting, 1998; Brzozowski et al., 2005).

Nejčastějším nežádoucím účinkem v oblasti GIT je dyspepsie. Klinicky se manifestuje bolestí v oblasti břicha, především epigastrii, nauzeou, zvracením. Pozorovány jsou mikroeroze a eroze sliznice žaludku (slizniční defekt omezující se pouze na mukózu, nikoli na hlubší partie stěny GIT), dvanáctníku i střeva. Nejzávažnějším projevem je pak vznik ulcerace (defekt pronikající přes mukózu a submukózu do hlubších vrstev stěny) obvykle v oblasti gastroduodena a z toho

rezultující riziko krvácení. Při něm je typickým doprovodným příznakem černá charakteristicky zápachající průjmovitá stolice s obsahem natrávené krve, tzv. meléna, eventuálně zvracení ještě nena-trávené krve. Perforace stěny, v níž může vyústit vředová choroba gastroduodena, vyvolává náhlou příhodu břišní, která může mít fatální průběh. Ten vyplývá buď z hemoragického šoku, peritonitidy, sepse nebo kombinace těchto závažných příhod. Interval mezi začátkem užívání NSA a vznikem slizničních lézí je velmi variabilní, od několika dnů až po roky, v počáteční fázi se objevují eroze a vřidky. Ty obvykle rychle vymizí po ukončení podávání NSA. Může však dojít k hojení fibrózním procesem se vznikem zúženin nebo transverzálních membrán s následným rozvojem poruch střevní pasáže. Systémový efekt NSA je pro vznik gastropatie rozhodující a není ovlivněn způsobem aplikace léku. Větší riziko gastrointestinálních NÚ mají léčiva s dlouhým poločasem a lékové formy s postupným uvolňováním (Brzozowski et al., 2005; Szeto et al., 2020).

Riziko vzniku gastropatie stoupá od ibuprofenu, diklofenaku, přes ketoprofen, naproxen, indometacin a piroxikam (Castellsague et al., 2012). U preferenčních léčiv, jako je nimesulid nebo meloxikam, je toto riziko sniženo, protože významně neovlivňují hladinu cytoprotektivních PG v žaludeční sliznici (Suchý, 2015).

Rizikové faktory pro potenciaci a vznik nežádoucích účinků v oblasti gastrointestinálního traktu uvádí tabulka 5.

Samostatnou otázkou je podávání analgetik u specifických věkových skupin. Senioři podle farmakoepidemiologických studií jsou ohroženou skupinou z hlediska nevhodných farmakoterapeutických režimů zahrnující i analgetika (Fialová et al., 2019). Jak je známo, seznam léčiv nevhodných ve stáří určují Beersova kritéria (aktualizace 2019) (Brzozowski et al., 2005), kritéria STOPP/START (aktualizace 2015) a seznam FORTA (Fit for The Aged list) (aktualizace 2015, EURO-FORTA 2018) a další seznamy a doporučení. Beersův list je primárně explicitní a uvádí léčiva potenciálně nevhodná ve starším věku – Potentially Inappropriate Medications (PIMs). Ze skupiny NSA jsou v Beersových kritériích uvedeny následující látky registrované v ČR: kyselina acetylsalicylová > 325 mg/den, diklofenak, ibuprofen, ketoprofen, meloxikam, naproxen, piroxikam. Pro všechna tato farmaka platí silné doporučení vyhnout se jejich chronickému užívání. Ibuprofen a diklofenak je doporučeno užívat v nízkodávkovém režimu. Pro indometacin platí doporučení vyhnout se jakémukoli podávání, tedy i krátkodobému (American Geriatrics Society Beers Criteria, 2019). V případě, že léčba alternativními farmaky selhává, je striktně doporučeno užívat tyto léky spolu s inhibitory protonové pumpy (v nízkodávkovém režimu) (Fialová et al., 2019; American Geriatrics Society Beers Criteria, 2019).

Vzhledem k faktu, že pro senioři jsou velmi typické algické syndromy různé etiologie především na základě degenerativních změn pohybového aparátu, a řada nesteroidních antiflogistik má status volného prodeje, je nutné tuto věkovou skupinu pacientů náležitě poučit o možném nebezpečí vyplývajícím z užívání NSA.

Renální nežádoucí účinky

Nežádoucí nefrotoxické účinky je možno také zdůvodnit útlumem syntézy PGE_2 . Prostaglandin E_2 za fyziologických podmínek stimuluje uvolňování reninu v juxtaglomerulárním aparátu a hraje roli také v regulaci krevního

tlaku a renální hemodynamiky. PGE_2 je spojený se sekrecí aldosteronu, při inhibici prostaglandinu NSA je snížena sekrece aldosteronu a dochází ke zvýšení hladiny draslíku, tedy k hyperkalemii. Prostaglandin I_2 (prostacyklin) působí vazodilatačně, v ledvinách podporuje diurézu a natriurézu. Inhibicí PGI_2 je sníženo vylučování sodíku a je narušeno vazodilatační působení (Hynie, 1998).

PGE_2 má přímý inhibiční vliv na renální tubulární transport sodíku a podporuje průtok krve ledvinami. Chybí-li jeho regulační vliv po podání nesteroidních protizánětlivých farmak, pak dochází k retenci NaCl a ke tvorbě edému (cca u 10–25 % léčených osob). Další riziko se týká nemocných s nízkým intravaskulárním objemem a nízkým průtokem krve ledvinami (s jaterní cirhózou, se srdečním selháním, s nefrotickým syndromem a zavedenou léčbou diuretiky). Protizánětlivé látky mohou vést k dalšímu poklesu průtoku krve ledvinami pod kritickou hodnotu nutnou k udržení ledvinových funkcí a k následnému rozvoji azotemie, oligurie a akutní tubulární nekrózy. Zmenšuje se průtok krve játry, mění se jaterní biotransformace. Klinicky významné změny postihují renální systém, dochází ke strukturálním změnám glomerulů, poklesu tubulárních funkcí a snižování průtoku krve ledvinami. Prodlužuje se eliminační poločas, čímž se zvyšuje riziko kumulace a toxicity renálně vylučovaných léčiv nebo jejich aktivních metabolitů. Mnoho seniorů trpí nediodagnostikovanou latentní renální disfunkcí. Z tohoto pohledu jsou NSA, která se mohou při dlouhodobém užívání podílet na zhoršování již omezených renálních funkcích, skupinou léků nevhodných pro seniory. Pokud je jejich indikace nutná, je vhodné denní dávku snížit o 30–50 % oproti dávce doporučené. Nevhodná jsou zejména neselektivní NSA s dlouhým biologickým poločasem eliminace. Kombinace NSA s léky, které mají samy za následek snížení krevního průtoku ledvinami způsobeného vazodilatací (inhibitory ACE), násobí riziko renálního selhání (American Geriatrics Society Beers Criteria, 2019; Nežádal, 2017; Breyer et Breyer, 2000). Poškození ledvin po podání NSA je pozvolné a zpočátku se projevuje jako po-

rušená koncentrační schopnost ledvin, která může pokračovat do ireverzibilního poškození ledvin. Poškození ledvin se vyskytuje častěji u žen, a to hlavně u těch, které prodělaly časté urogenitální infekce. Toto poškození je častější u pacientů užívajících různé kombinace analgetik. U pacientů s městnavým srdečním selháním a chronickými poruchami ledvin snižují NSA prokrvení ledvin. U predisponovaných pacientů může dojít i k akutnímu selhání ledvin. Dle doporučení je třeba pravidelně sledovat predisponované pacienty a pacienty seniorského věku, u pacientů s renální nedostatečností (dle stupně) pečlivě zvážit nasazení NSA a sledovat renální funkce, nebo se tomuto postupu zcela vyhnout (Szeto et al., 2020).

Kardiovaskulární nežádoucí účinky

Výsledky intervenčních i observačních studií poukazují na zvýšené kardiovaskulární riziko u pacientů užívajících NSA (Varga, Sabzwari et Vargova, 2017). Je zajímavé, že zvýšený zájem o kardiovaskulární bezpečnost celé skupiny NSA začal po znepokojivém výsledku post marketingových sledování u uživatelů skupiny koxibů, které prokázaly nepříznivé účinky vůči kardiovaskulárnímu systému (Rao et Knaus, 2008). Pokud budeme hledat farmakologické mechanismy zvýšeného kardiovaskulárního rizika u pacientů užívajících NSA, podíváme se opět na produkty vznikající pomocí COX-1 a COX-2. Prostaglandiny jsou silnými vazodilatátory, zvyšují srdeční frekvenci a minutový srdeční objem. Ovlivňují malé cévy včetně arteriol, ale ne velké žíly. Prostaglandin F_2 snižuje periferní odpor, bez vlivu na krevní tlak, prostaglandiny A, E a prostacykliny snižují arteriální tlak (Hynie, 1998). COX-1 je přítomna v krevních destičkách a je zodpovědná za tvorbu proagregačního tromboxanu. COX-2 je zodpovědná za syntézu antiagregačního prostacyklinu. ASA působí ireverzibilně na COX-1 již v nižších dávkách (analgetický efekt se dostavuje s vyšším dávkováním), a proto se využívá i jako antiagregans. Riziko trombotických příhod selektivních inhibitorů COX-2 je založeno na předpokladu, že COX-2 je v cévní stěně důležitým

zdrojem prostacyklinu. Selektivní inhibice COX-2 snižuje produkci prostacyklinů, aniž by inhibovala vazokonstrikci a trombogenezi způsobenou tromboxanem. Výsledná nerovnováha mezi protrombotickými a antiagregačními faktory může vést k trombóze (Varga, Sabzwari et Vargova, 2017). Inhibice produkce prostacyklinu způsobuje zvýšení vaskulárního tonu, zvýšení krevního tlaku a protrombogenní stav. Při oxidačním poškození tkáně sledujeme ochrannou roli prostaglandinů odvozených z dráhy COX-2. V souladu s těmito patofyziologickými mechanismy se zdá, že prostaglandiny odvozené jak z COX-1, tak i COX-2 mají zásadní roli v regulaci cévní homeostázy (Rao et Knaus, 2008). Rizika zvýšeného krevního tlaku během léčby NSA jsou již dlouho známa. Inhibice produkce prostanoidů v ledvinách může snížit glomerulární filtraci, vylučování sodíku a vody. NSA jsou proto spojena s rizikem hypervolemie a zhoršení srdečního selhání. Riziko se zvyšuje u pacientů se sníženou funkcí ledvin nebo srdeční nedostatečností (Varga, Sabzwari et Vargova, 2017). Dle nejnovějších doporučení je dobré se NSA vyhnout u pacientů s farmakorezistentní hypertenzí, u pacientů s vysokým kardiovaskulárním rizikem a u pacientů s těžkou renální insuficiencí. NSA mohou snižovat antihypertenzní účinek inhibitorů ACE. U pacientů a hlavně seniorů, kteří užívají dlouhodobě NSA, je doporučeno sledovat krevní tlak a ledvinné funkce (Brzozowski et al., 2005). Úroveň rizika vykazuje velkou individuální variabilitu a zdá se, že je ovlivněna základním kardiovaskulárním rizikem pacientů (Varga, Sabzwari et Vargova, 2017).

Respirační potíže ovlivněné NSA – „Aspirinem indukované astma“

Respirační potíže u predisponovaných jedinců po použití NSA byly pozorovány společně s klinickým používáním ASA a NSA. Jejich podstata byla připisována alergické reakci, ale až s objevem mechanismu účinku NSA byla vysvětlena podstata tohoto klinického jevu (Vane, 1971; Varga, Sabzwari et Vargova, 2017). Zablokováním cyklooxygenázové cesty se zvýší metabolická aktivita en-

zymu lipooxygenázy, která syntetizuje leukotrieny. Leukotrieny jsou mediátory akutního i chronického zánětu neutrofilního – nespecifického, ale i alergického. Jejich farmakologická a prozánětlivá aktivita byla prokázána v respiračním, kardiovaskulárním i gastrointestinálním traktu. Leukotrieny společně s dalšími faktory patogeneze bronchiálního astmatu vyvolávají vzestup cévní permeability a rozvoj edému, ovlivňují produkci hlenu a buněčnou infiltraci, vykazují bronchokonstrikční účinek. U predisponovaných jedinců mohou NSA vyvolat kopřivku, rhinitidu, bronchokonstrikci až astmatický záchvat. Dle nejdéle využívané ASA dostal tento klinický stav název „Aspirinem indukované astma“. Klinicky se nejběžnější reakce po použití ASA, nebo jiných NSA manifestuje jako bronchospasmus různého stupně, profúzní rhinorrhea a nosní kongesce. Přidává se kýchání, podráždění spojivek a slzení. U některých pacientů se objevuje erytém na kůži hlavy, krku a hrudníku. Závažnost nežádoucích účinků je velmi variabilní. Pohybuje se od izolované rýmy až po život ohrožující anafylaktickou reakci (Szczeklik, 2010). NSA jsou kontraindikována u pacientů, u kterých předchozí podání vyvolalo astmatický záchvat, nebo hypersenzitivní reakci (www.sukl.cz). Dle řady studií je prevalence tohoto jevu u astmatiků až 20 %, proto je nutné pamatovat na pacienty s astmatem, a pokud je to možné, tak se používání NSA vyhnout a použít spíše paracetamol, nebo jiný farmakologický, nebo nefarmakologický postup k ovlivnění bolesti (Jenkins, Costello et Hodge, 2004).

Terapie NSA je spojena i s dalšími nežádoucími projevy, které nevznikají výhradně v souvislosti s inhibicí COX-1, COX-2. Tyto NÚ zahrnují dále jaterní postižení, změny krevního obrazu, kožní exantémy, manifestaci neurologických potíží aj.

Shrnutí

V analgetické indikaci NSA se má začít s malou dávkou látky a vyzkoušet její účinnost a případnou nesnášenlivost/toxicitu. Po zmírnění příznaků by

mělo dojít k podání látky ve snížených dávkách, přerušení aplikace by mělo nastat po vymizení bolesti. Pokud nenastane požadovaný účinek do týdne, měla by být látka zaměněna za jinou, protože existují různé odpovědi pacientů i na látky strukturálně hodně podobné. NSA by měla být používána jako monoterapie – kombinace různých účinných látek ze skupiny NSA nevede ke zvyšování účinku, pouze se prohlubují nežádoucí účinky. Racionálně lze NSA kombinovat s paracetamolem, opioidy a koanalgetiky. Většina NSA je zhruba stejně účinná, proto by měla být rozlišována hlavně podle snášenlivosti a manifestace nežádoucích účinků. Neexistuje nejlepší analgetikum pro všechny pacienty, pro konkrétního pacienta mohou být nalezena jedna či více nejlepších látek (Votava, 2018; Hynie, 1998).

Závěr

Nesteroidní antiflogistika, eventuelně analgetika – antipyretika, patří mezi preferované léky pro zvládání bolesti, a dokonce jsou řazena obecně mezi celosvětově nejvíce užívaná farmaka. K této skutečnosti jistě přispívá i fakt, že řada léčivých přípravků z těchto skupin je i volně prodejných. Jednou z klasických zásad medicíny by mělo být „Primum non nocere“. Jinými slovy vždy je na místě zvážit poměr benefit versus risk a k farmakoterapii určitou látkou se uchýlit pouze tehdy, kdy užitek jasně převyšuje možné nežádoucí důsledky podání farmaka.

Literatura

1. American Geriatrics Society Beers Criteria® Update Expert Panel. American Geriatrics Society 2019 Updated AGS Beers Criteria® for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. *J Am Geriatr Soc* 2019; 67(4): 674–694. doi: 10.1111/jgs.15767.
2. Breyer MD, Breyer RM. Prostaglandin receptors: their role in regulating renal function. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2000; 9(1): 23–29.
3. Brzozowski T, Konturek PC, Konturek SJ, Brzozowska I, Pawlik T. Role of prostaglandins in gastroprotection and gastric adaptation. *J Physiol Pharmacol* 2005; 56(Suppl 5): 33–55.
4. Castellsague J, Riera-Guardia N, Calingaert B, Varas-Lorenzo C, Fourrier-Reglat A, Nicotra F, Sturkenboom M, Perez-Gutthann S. Safety of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (SOS) Project (2012). Individual NSAIDs and upper gastrointestinal complications: a systematic review and me-

ta-analysis of observational studies (the SOS project). *Drug Saf* 2012; 35(12): 1127–1146.

5. Fialová D, Laffon B, Marinković V, Tasić L, Doro P, Sós G, Mota J, Dogan S, Brkić J, Teixeira JP, Valdiglesias V, Costa S; EUROAGEISM H2020 project and WG1b group „Healthy clinical strategies for healthy aging“ of the EU COST Action IS 1402. Medication use in older patients and age-blind approach: narrative literature review (insufficient evidence on the efficacy and safety of drugs in older age, frequent use of PIMs and polypharmacy, and underuse of highly beneficial nonpharmacological strategies). *Eur J Clin Pharmacol* 2019; 75: 451–466.
6. Fokunang CN, Fokunang ET, Frederick K, Ngameni B, Ngadjui B. Overview of non-steroidal anti-inflammatory drugs (nsaids) in resource limited countries. *MOJ Toxicol* 2018; 4(1): 5–13.
7. Hynie S. Speciální farmakologie díl 2, Autakoidy a látky ovlivňující bolest. Karolinum 1998. ISBN 80–7184–717–8.
8. Jenkins C, Costello J, Hodge L. Systematic review of prevalence of aspirin induced asthma and its implications for clinical practice. *Brit Med J* 2004; 328: 434.
9. Nežádal T. Nesteroidní antirevmatika v léčbě akutní bolesti z pohledu neurologa. *Med. praxi* 2017; 14 (3): 142–146.
10. Newman O, Agyare Ch, Obiri DD, Antwi AO. Mechanism of action of nonsteroidal anti-inflammatory drugs [online] 2017 [cit. 2020–08–27]. Dostupné z: <https://www.intechopen.com>.
11. Rao P, Knaus EE. Evolution of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs): cyclooxygenase (COX) inhibition and beyond. *J Pharm Pharm Sci* 2008;11(2):81s-110s. Published 2008 Sep 20.
12. SPC jednotlivých přípravků – <http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php> 3. 9. 2020
13. Suchý D. Nimesulid v léčbě akutní bolesti. *Remedia* 2015; 16(1): 20.
14. Szczeklik A. Aspirin-induced asthma: a tribute to John Vane as a source of inspiration. *Pharmacol Rep* 2010; 62(3): 526–529.
15. Szeto CC, Sugano K, Wang JG, Fujimoto K, Whittle S, Modi GK, Chen CH, Park JB, Tam LS, Vareesangthip K, Tsoi KKF, Chan FKL. Non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID) therapy in patients with hypertension, cardiovascular, renal or gastrointestinal comorbidities: joint APAGE/APLAR/APSDE/APSH/APSN/PoA recommendations. *Gut* 2020; 69(4): 617–629.
16. Vane J. Inhibition of Prostaglandin Synthesis as a Mechanism of Action for Aspirin-like Drugs. *Nature New Biology* 1971; 231, 232, 235.
17. Vane JR, Botting RM. Mechanism of Action of Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs, *The American Journal of Medicine*, 1998; 104(3): Suppl. 1: 2S–8S. ISSN 0002–9343.
18. Varga Z, Sabzwari SRA, Vargova V. Cardiovascular Risk of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs: An Under-Recognized Public Health Issue. *Cureus* 2017; 9(4): e1144. Published 2017 Apr 8.
19. Votava M. Analgetika. In Švihovec J. Farmakologie, Grada 2018, ISBN: 978–80–247–5558–8.

Článek je převzatý z:
Neurol. praxi 2020; 21(6): 485–490

PharmDr. Bc. Hana Kotolová, Ph.D.,
Ústav farmakologie a toxikologie,
Farmaceutická fakulta,
Masarykova univerzita
Palackého třída 1 946/1, 612 00 Brno
kotolovah@pharm.muni.cz

