

Analgetiká dennej potreby, ich riziká a perspektíva vývoja

Milan Kriška

Ústav farmakológie a klinickej farmakológie Lekárskej fakulty Univerzity Komenského, Bratislava

Farmakoterapia bolesti, napriek existujúcim schémam WHO a odborných spoločností, predstavuje okrem vysokej spotreby analgetík, jeden z kľúčových problémov modernej medicíny z dôvodu polievkového rizika. Cieľom práce bolo prezentovanie názoru na postavenie nesteroidových antiflogistík a ďalších analgetík dennej potreby v relácii k ostatným analgetikám. Pri nízkom stupni kritickosti pacientov, ale aj zdravotníckych pracovníkov ohľadom výberu a používania analgetík, sa vyžaduje vyjadrenie k riziku farmakoterapie analgetikami v každodennej klinickej praxi aj vzhľadom k vzrastajúci možnosti vzniku neočakávaných interakcií. Pre rozsahovú a obsahovú zložitost' témy a rozpory v hodnotení NSA (Nesteroidové antiflogistiká, anglicky NSAIDs Non steroidal antiinflammatory drugs) na podnet redakčnej rady sa obmedzíme na základné smery vývoja s dôrazom na hodnotenie prínosov a rizík.

Kľúčové slová: analgetiká dennej potreby, NSA, riziko analgetík, inovácie analgetík.

Daily analgesics, their risks and prospects for development

Despite existing WHO's schemes and professional societies' schemes, pharmacotherapy of pain, in addition to high consumption of analgesics, remains one of the crucial problems of modern medicine due to drug-induced risks. The aim of the paper was to present an opinion on the role of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and other daily analgesics in relation to other analgesics. Given the low degree of critical thought of patients as well as health care professionals concerning the selection and use of analgesics, an opinion is required on the risk of pharmacotherapy with analgesics in everyday clinical practice, also with respect to an increasing risk of developing unexpected interactions. Because of the topic's complexity in terms of its extent and content and due to inconsistency in evaluating NSAIDs, we shall confine ourselves, at the suggestion of the Editorial Board, to basic developmental trends with an emphasis on assessing the benefits and risks.

Key words: analgesics for daily use, NSAIDs, analgesics risk, analgesics innovatious.

Klin Farmakol Farm 2012; 26(2): 93–97

Úvod do problému

Boleť je najčastejšie farmakoterapeuticky ovplyvňovaný symptóm historicky aj v súčasnosti. Počas Hippokratových čias sa považovala za nepresne lokalizovaný pocitový fenomén. V časoch modernej medicíny sa pri chronickej bolesti zdôrazňuje aj nadstavba vyšších centier, ktorá spôsobuje zvýšenú stimuláciu receptorov iných špecifických modalít. Z predstavy o mieste pôsobenia nociceptívnych stimulov sa postupne odvíjali stratégie terapie. Dôležitosť zvládnutia bolesti v praxi je nielen prvoradým etickým príkazom – *divinum opus sedare dolore*, ale aj prostriedkom k úspešnej liečby mnohých chorôb.

O prvých prírodných analgetikách s anti-pyretickým účinkom v staroveku sú záznamy na papyrusoch, kde sa píše o odvaroch z kôry vrby (*Salinaceae*), ktoré zmiernovali bolesť a boli účinné pri horúčke. Asi o tisícročie neskôr Hippokrates používal extrakty z podobného zdroja. Stredovek nepriniesol v objavovaní „liekov proti bolesti“ významnejší pokrok. Azda najcitovanejší prameň sú výsledky liečenia 50 pacientov s horúčkou reverenda Edwarda Stona, ktorý v roce 1763 podrobne opísal účinky extraktu z Vrby (*Salix*) (1).

Až deväťdesiate roky 19. storočia pokroki v chemickom priemysle predovšetkým v Nemecku vytvorili podmienky vývoja syntetických liečiv. Patentovaním objavu syntézy kyseliny acetylsalicylovej (KAS) Hoffmanom (1896) začína éra ich širokého uplatňovania v medicíne (2). Je paradoxom farmakológie ak sa aspirín v klinickej praxi úspešne používal viac než 70 rokov, farmakologicky sme nevedeli uspokojivo vysvetliť mechanizmus jeho účinku. Až profesor sir John Vane zužitkovaním poznatkov biochémie prostaglandínov s rozvojom experimentálnych dôkazov vo farmakológii položil základy pochopenia mechanizmov pôsobenia aspirínu a ostatných NSA (3), čím sa otvorili aj možnosti ich ďalšieho racionálnejšieho využitia.

Tabuľka 1. Časová os základných objavov v oblasti nesteroidových antiflogistík-analgetík

- 1853–1952 chemické syntézy, prvé patenty na štandardizovaný typ liečiva, éra aspirínu, fenazónu
- 1952–1963 účinnosť: fenybutazón, indometacín, ibuprofén, diklofenak a iné, paracetamol
- 1965–1975 riziko: gastrotoxickosť, (Dawenport), nefrotoxickosť, aspirínová astma
- 1970–1984 mechanizmy účinkov COX1, prostaglandínová teória (J. R. Vane, Moncada a ďalší)
- 1991–1994 COX2 koncept (Massferrer, Needleman, Xie, Chipman a ďalší)
- 1995–2001 selektívne inhib* COX2, etodolak, nimesulid, meloxicam, celecoxib, rofekoxib a ďalšie koxiby
- 2001–2011 prevládajú správy o negatívnych vlastnostiach NSA-analgetík, (výnimka aspirín) rofekoxib – KVS**
- nimesulid, piroxikam a iné (EMA opakované prehodnocovania, naposledy 2011) (8)

Z didaktických dôvodov autor bližšie nešpecifikuje delenie na „preferenčne špecifické“ a pod.; dnes už ne-praktickú klasifikáciu

Retrospektívny pohľad na vývoj skupiny analgetík dennej spotreby

Spotreba analgetík v modernej industriálnej spoločnosti patrí objemom na prvé miesto. Má naďalej stúpajúci trend aj vďaka expanzii voľno-predajných liekov a vzhľadom na ich riziko stúpa počet kritických úvah bežne dostupných na internete (4) aj v odbornej literatúre.

Aspirín a salicyláty dodnes predstavujú jednu líniu liečby zápalovej bolesti. Ako jedna z najznámejších experimentálnych molekúl prispela k poznaniu mechanizmu NSA – analgetík a rozširuje aj poznanie patomechanizmov zápalu a jeho úlohy v patogenéze plejády ochorení (5, 6). K rozvoju v jednej z najzaujímavejších oblastí farmakológie a klinickej farmakológie prispeli držiteľia Nobelovej ceny biochemici Ulf von

Tabuľka 2. Rozdelenie NSA podľa chemickej štruktúry

Deriváty enolových kyselín			
pyrazolóny		oxikamy	
fenylbutazon***		piroxikam	
aminofenazón***		isoxicam*	
azapropazon***		lornoxikam	
ketofenylbutazon***		tenoxicam	
metamizol*		meloxicam	
Deriváty karboxylových kyselín			
kyseliny salicylovej	kyseliny acetoctovej	kyseliny antranilovej	kyseliny propiónovej
aspirín +	indometacín	kys. tolfenamová	ibuprofen + indoprofen
diflunisal	sulindak	kys. mefenamová	flurbiprofen tiaprofen
lysinsalicylát	tolmetín		ketoprofen* fenoprofen
salsalát	diklofenak+		naproxen + fenbufén
aloxiprín	alklofenak		
benorylát	fenklofenak		pirprofén
NEUTRÁLNE NSA			
alkanóny	sulfónanilidy	koxiby	
nabumeton	nimesulid*	celecoxib, etorikoxib rofecoxib*** valdecoxib***	
+ dominujúce liečivá na trhu; *** deregistrované; * obmedzenia v používaní			

+ dominujúce liečivá na trhu; *** deregistrované; * obmedzenia v používaní

Euler, Samuelson, Bergström štúdiom lokálnych hormónov, ko-transmitterov typu prostaglandínov a leukotriénov, NO – signálnych molekúl od biochemikov a farmakológov Furchgott, Ignarro a ďalšie tímy z USA a Japonska koncom osemdesiatych rokov. Priniesli impulzy na syntetizovanie koxibov a iných inovatívnych molekúl NSA (3, 7).

Poznatky, ktoré menili kritéria preskripcie a stratégie terapie analgetikami dennej potreby

Z klinického hľadiska zlatý vek v prínose nových molekúl NSA znamenali päťdesiate a šesťdesiate roky. O vzniku nových molekúl a formovanie skupiny analgetík bežnej spotreby informujú tabuľka 1 a 2.

Priemyselný a komerčný prístup vo vývoji nových liekov spôsobil prvú vlnu explózie nových NSA (1950–1980), druhú vlnu prezen-tovanú koxibmi (8) už podstatne ovplyvňovali požiadavky na vyššiu bezpečnosť liekov po thalidomidovej tragédii. Zložitost taktík a stratégií vo vývoji a komercializácii nových liekov za danú skupinu ilustrujú poznatky o lornoxikame. Liečivo syntetizované a patentované už v roku 1968, po registrácii a na trhu v USA sa objavuje až po ukončení klinických skúšok v rozmedzí 2000–2005, v SR bol registrovaný 2007 zrejme až významnej redukcii liečiv typu NSA na trhu ovplyvnenou dramatickými udalosťami okolo rofecoxibu (9), v ČR roku 2011 jeho registráciu zrušili.

Z historicky najstaršej **skupiny salicylanov** si udržal v súčasnej dobe pozíciu jedine **aspirín**, ktorú si upevňuje aj v nových diagnózach v preventívnej terapii chorôb na podklade zápalu ako je ateroskleróza s orgánovými prejavmi, Alzheimerova demencia (10, 11). Rozmnožujú sa dôkazy o možnom uplatnení aspirínu v rámci prevencie a liečbe niektorých nádorov (12, 13, 14).

Nemožno obísť fakt, že pri riešení evidentného nedostatku molekuly aspirínu ako je gastrotoxickosť a krvácanie do GIT boli snaha o „zabalenie molekuly“ do neutrálnej zlúčeniny – výsledkom bol aloxiprín, pufrované formy kyseliny acetsalicylovej, kapsle s obalom rezistentným oproti HCl. Dnes sa presúva diskusia o prínose týchto foriem na internetové stránky, pri výbere analgetika je výhodnejšie použiť iné NSA s lepšou toleranciou (15).

Syntéza **indometacínu**, najsilnejšiemu inhibítorovi syntézy prostaglandínov zostalo miesto lieku voľby hlavne v reumatológii, pre širšie uplatnenie sú obmedzujúce niektoré CNS NÚL, ako je bolesť hlavy a migréna. Gastrotoxita je asi na úrovni diklofenaku a naproxénu (16, 17).

Skupina anilínových analgetík má tiež zaujímavú históriu, pretože fenacetín syntetizovali už v závere 19. storočia a používal sa paralelne s aspirínom až do polovice 20. storočia. Rizikom fenacetínu bola relatívne častá nefropatia tiež spojená s abúзом, kde je nutné pripočítať účinok aminofenazónu možná aj kofeínu s ktorými sa v kombinácii najčastejšie používal. Na tento problém po

výsledkoch zaujímavých epidemiologických štúdií v švajčiarskych továrňach na výrobu hodín upozorňoval profesor Dubach so spolupracovníkmi, prvýkrát už v roku 1950 (18). Od tejto doby sa začal klinicky výrazne presadzovať paracetamol.

Derivát fenacetínu paracetamol (v anglosaskej literatúre acetaminofén) má osobitné miesto medzi analgetikami dennej spotreby a preto sa mu neskoršie venuje samostatnú pozornosť.

Po poznaní rizík analgetík, nedostatočnej účinnosti hľadali sa nové cesty na zvýšenie analgetického účinku prostredníctvom inovácií, najjednoduchší spôsob bola príprava ich kombinácií v magistraliter prípravkoch a fixných kombináciách originálnych liekov. Okrem nezmyselných kombinácií NSA navzájom, synergický efekt NSA s kofeínom v dávke okolo 50–100 bola potvrdená experimentálne a klinicky (19). Pridanie kodeínu a iných opiodných derivátov (ako hydrokodón, tiež syntetické analógy dextropropoxyfén a iné koanalgetká ako dextrometmorfan) malo logický dôvod, pretože sa potencovala centrálna zložka pôsobenia pri prevážne periférne pôsobiacej NSA-analgetík. Viaceré prípravky obsahovali barbiturát, racionálnosť takých kombinácií sa nepotvrdila a prípravky toto typu postupne deregistrovali. V tejto dobe vznikli desiatky rôznych kombinovaných prípravkov. Výskum v oblasti analgetík v našich krajinách má bohatú históriu a bol významnou súčasťou vedeckej práce na väčšine farmakologických pracovísk bývalého Československa v minulom storočí. Krátky komentár začína pohľadom od západu: v Plzni prof. Kőcher sa venoval príprave analgetických zmesí, na pražských pracoviskách sa prof. Vaneček s Finkom venoval riziku analgetík, na III. LFU prof. Kršiak bol a je vedúcou osobnosťou vo výskume a vývoji nových patentovaných kombinácií analgetík (Atalgín, pobyt na FaÚČSAV so spolupracovníkmi a racionalizovaním používania paracetamolu). Dobré je známa olomoucká škola prof. Lenfelda, prof. Jezdinského, doc. Kroutila. V Bratislave sa dlhodobo venovala analgetikám dr. Zábojníková,

Tabuľka 3. Deregistrácie niektorých nádejných liekov po ére thalidomidovej tragédie

Benaxoprofen (inhib COX a LOX cesty)	hepatotoxicita
Fenylbutazón, aminofenazón	gastrotoxita, CMS NÚL, agranulocytóza
Fenacetín	nefrotoxita, abúzus
Metamizol	agranulocytóza +
Rofecoxib	kardiotoxicita

+ deregistrácie v severských a iných krajinách, u nás zatiaľ nie

okrajovo doc. Kovalčík, neskôr autor článku, prof. Kristová a spolupracovníci. V Košiciach sa dotýkali problematiky prof. Nicák, prof. Kohút a ďalší.

Zdôvodnením záujmu o problematika analgetík dennej potreby bola a je pôsobenie NSA na molekulárnej úrovni (tabuľka 3) s možnosťou pleiotropného účinku v klinickej praxi. S touto skupinou liečiv sú spájané významné vedecké poznatky, na druhej strane sa viažu na poľekové tragédie reprezentované rofekoxibom a viaceré dramatické udalosti v medicíne spojené deregistáciami a polemikami o ich prínosoch a riziku (tabuľka 4).

Negatívne správy o analgetikách dennej potreby zákonite viedli k prehodnocovaniu ich postavenia v dennej klinickej praxi. Iniciatívy najmä v severných krajinách začali deregistrovaním metamizolu ostro sa kritizovalo používanie skupiny pyrazolónov, fenacetínu a najmä používanie iracionálnych analgetických zmesí a fixných kombinácií.

Začiatkom 80. rokov pri spolupráci farmakológov s majoritnými výrobcami analgetík a SPOFOu, Léčivami, Slovakofarmou – došlo cieľene k prehodnocovaniu prínosov a rizík skupiny analgetík dennej potreby aj s aspektom na lieky bez lekárskeho predpisu a kombinácie analgetík s ko-analgetikami, citujeme jeden z dostupných dokumentov (20).

Tradície vývoja analgetík dennej potreby sa odrazili a odrážajú aj v ich lokálnej spotrebe, pri terapeutických a preskripčných návykoch. Negatívnym príkladom bolo používanie Ketazónu, Pyrabutolu, Eunalgitu a najmä Algeny s vysokým potenciálom abúzu (20), Spazmoveralgín. Zavádzajúci názov má Superpyrín, je pufrovaný komplex a jeho analgetický a antiflogistický účinok je nižší ako účinok kys. acetylsalicylovej vzhľadom na priebeh krivky dávka účinok. Viaceré dogmy a preskripčné návyky pretrvávajú dodnes, to je aj dôvodom pre zaradenie týchto historizujúcich faktov ktoré formovali postoje k výberu analgetík dennej potreby.

Tabuľka 4. Zjednodušená schéma prostaglandínovej cesty s inhibítormi

Fosfolipidy bunkovej membrány		
Inhibícia cez glukokortikoidy		
Kyselina arachidonová		
COX-1 COX-2 inhibícia cez CO NSA		
Medziprodukty PG, Prostaglandíny I, E, Fx a ďalšie		
LTC		
Funkcia trombocytov	Ochrana GIT	Zápal
Funkcia obličiek	sliznice	Bolest'
Mikrocirkulácia, uterus a iné orgány		
COX – cyklooxygenáza; LTC – leukotrién		

Základné fakty o NSA

Už pri preskripčnom rozhodovaní alebo pri informáciách pacientom v rámci „farmaceutickej starostlivosti“ by sa nemali zanedbať všeobecne akceptované fakty o benefitoch a rizikách plánovaného použitia analgetík dennej potreby ktoré sú dostupné na internete a základných učebniciach farmakológie a klinickej farmakológie. Sú častou témou postgraduálnej výchovy orientovaných časopisov vrátane tohto časopisu.

Nesteroidové antiflogistiká – analgetiká sú charakteristické skupinovými efektmi z nich vyberáme tie, ktoré majú predovšetkým význam pre klinickú medicínu:

- stropový analgetický účinok (napr. pre ibuprofén 21),
- ďalšie zvyšovanie dávok zvyšuje len frekvenciu a intezitu NÚL,
- pre antiflogistický účinok využiteľný v reumatológii sú potrebné vyššie dávky,
- pre ankylosujúcu spondylartritídu NSA sú lieky voľby 1; majú antiagregačný účinok, nebezpečný pri interakciách,
- v prevencii trombogenézy sa využíva jedine aspirín v nízkych dávkach,
- v popredí NÚL sú časté prejavy dyskomfortu GIT, skrytú symptomatológiu má gastrický vred po NSA, krvácanie do GIT,
- rizikové faktory z pohľadu molekuly lieku majú väčšinou skupinový efekt,
- existujú aj molekulové predispozície NSA, určitá hepatotoxicita nimesulidu, diklofenaku, neurotoxickosť indometacínu a pod.,
- (NÚL od GITu, KVS, obličiek, astma, dôsledky vyplývajúce z inhibície COX-1,-2),
- pacienta – predispozičné faktory rizika (porucha obličiek, pečene, astma...),
- interakcie sú výsledkom antiagregačného účinku (22), lokálneho poškodzovania sliznice GIT, kde sa prejavuje často „trapping efekt“ (aktívne vychytávanie kyslých NSA kyselina acetylsalicylová, indometacín a iné NSA.

Z hľadiska tolerancie a relatívne dobrej účinnosti medzi najpreskribovanejšie NSA dodnes patria deriváty kyseliny propiónovej: ibuprofén, naproxén a ketoprofén (lokálne formy) a deriváty kyseliny octovej ako je vyššie spomínaný **diklofenak**. **Ibuprofén** dlhodobe prostredníctvom seriálnych štúdií ale aj agresívnej reklame voľnopredajných foriem súťažil v spotrebe o prvé miesto s diklofenakom, neskôr s paracetamolom. Pri rozhodovaní sa tu zrejme prihliada na celkový pomer/prínosov a rizika, v prvom rade sa brala do úvahy nízka gastrotoxicita. Z tohto aspektu ibupro-

fénu v hodnotiacich analýzach obvykle patrilo prvé miesto, čo sa neprimerane zdôrazňuje v nekritickej reklame voľnopredajných formy s 200 mg. V horšom prípade pre dávku 400 v jednej tablete alebo kapsli, tieto by nemali patriť medzi voľnopredajné lieky, vzhľadom na neprimeraný nárast rizika zvýšenou dávkou. **Diklofenak** patrí medzi zaujímavé molekuly s relatívne nízkym indexom ulcerogenity zrejme pre výhodný pomer inhibície COX- a COX-2, ktorý je napríklad podobný nešpecifickým inhibítorm COX-2 ale aj celecoxibu. Vzhľadom na dlhotrvajúci inovatívny program moderných liekových foriem výrobcu CIBA Geigy diklofenak existuje v množstve liekových foriem od „rapid“ cez dlho účinné retard, práškov pre prípravu roztoku, rôzne prípravky vrátane izo- foriem pre lokálne podanie, čo umožňuje racionálne voliť formu v závislosti na type a trvaní bolesti (15).

Naproxén podobne ako ibuprofén patrí medzi deriváty kyseliny propiónovej. Je stredne gastrotoxický, má výhodu v predĺženom biologickom polčase na úrovni 10 hod., čo umožňuje dvojdvakú dennú schému. V mnohých krajinách patrí medzi voľnopredajné analgetiká dennej potreby. Je liekom prvej voľby ak je nutné podať NSA analgetiká u pacientov s nízkym kardiovaskulárnym rizikom (22, 23). Aj z tohto dôvodu je už registrovaná fixná kombinácia s esomeprazolom (15).

Deriváty **enolov** reprezentovali fenylbutazón, kebumon neskôr oxikamy. Piroxikam vzhľadom na dlhší biologický polčas a dávkovanie 1krát denne bol preferovaný najmä v reumatológii. Skupina **pyrazolónov** v päťdesiatych rokoch dominovala skôr v reumatológii pre silný analgetický, antiflogistický, antireumatický účinok aj so spazmolytickou zložkou. Azapropazon pre vyššiu GIT a hepatotoxicitu bol postupne deregistrovaný vo väčšine krajín, podobný osud má aj fenylbutazón aj pre hematotoxicitu (u nás aj kebumon), ktorý zostáva v rezerve ak neúčinkujú ostatné NSA pri diagnóze ankylozujúca spondylitída je liekom voľby (16). V Európe vrátane Švajčiarska, Francúzska, Talianska, ČR, Slovenska metamizol perzistuje pri relatívne vysokej preskripcii (24) aj pre svoj relatívne dobrý analgetický účinok so spazmolytickou zložkou. Fenylbutazón a iné pyrazolóny pre vyšší potenciál toxicity nikdy nepatrili k analgetikám dennej potreby. Z tejto skupiny na popredných miestach preskripcie sa umiestňovali oxikamy, prv reprezentované piroxikamom. Majú všeobecne dlhší biologický polčas čo znamená výhodu jednej dávky za deň. Problém vysokej gastrotoxicity piroxikamu najmä u starších ľudí viedol k opakovaným prehodnocovaniam prínosu a rizika najmä na úrovni EMA. Výsledkom expertnej analýzy bol návrh na výrazné obmedzenia pri

jeho používání, má sa podávať len krátkodobu. Platí to aj pre inovovanú molekulu piroxikam-cyklo-dextrín a zrejme aj lornoxikam, ktorý v Európe začínali registrovať asi pred piatimi rokmi. V tom čase meloxicam patril u nás medzi často používanými NSA s charakterom preferenčného inhibítora COX-2 s nízkou toxicitou pre GIT.

Najkontraverznejšie diskusie vznikli opakovane okolo nimesulidu, ktorý patril v Taliansku medzi najpredpisovanejšie NSA a koncom tisícročia jeho popularita neúmerne rástla v strednej Európe, vrátane SR, ČR, Rumunska, prechodne Španielsku. Po výskyte niekoľkých letálnych prípadov na zlyhanie pečene Fínsko zastavilo jeho registrácie vo Fínsku, neskôr s podobných dôvodov aj Írsko. EMA po dlhohodovej analýze iniciovanej oboma krajinami dospela ku kompromisnému rozhodnutiu podobnému ako pri piroxikame. Nimesulid je určený len pre krátkodobé podávanie pri mierne, stredne ťažkej bolesti s varovaním pred rizikom hepatotoxicity a nutnosťou eliminovať potenciálne rizikových pacientov z používania. Kvôli komplexnosti je treba poznamenať, že o hepatotoxicite NSA sú k dispozícii viaceré údaje (26).

Ketoprofén patril skôr k preferovaným systémovo aplikovaným NSA pre silnejší centrálny účinok, a pravdepodobný duálny efekt na cyklooxygenázu a lipoxigenázu (23). Pre vysokú gastrotoxickosť sa odporúča použiť lokálne formy (masť, krém) (25).

Ostatné liekové skupiny ako sú deriváty kyseliny antranylove (fenamáty) a ďalšie NSA (flubriporofén, ketolark, sulindak, oxaprozín, tenoxicam a iné inovácie ako aceklofenak) sú registrované len niektorých krajinách. Z priestorových dôvodov sa nimi nezaobráme.

Paracetamol

Morse už v roku 1877 popísal ako prvý jeho syntézu. Popularita paracetamolu začala rásť až po jeho marketovaní v roku 1949 americkými výrobcami Sterling Wintrop. Od roku 1955 sa stal tu voľnopredajným liekom. Potreba sa zvýšila po zdôrazňovaní gastrotoxicity NSA vrátane aspirínu. Pri klasifikácii liekov proti bolesti vytvára vlastnú pozíciu napriek viacerým podobnostiam s účinkami NSA. V prvom rade pôsobí analgeticky, antipyreticky nemá protizápalový účinok. V symptomatickom ovplyvnení ľahkej a stredne ťažkej bolesti nevykazuje významný spasmolytický účinok, nie je efektívny pri viscerálnom type bolesti. Predpokladá sa okrem periférnej antinociceptívnej zložky účinku aj centrálny efekt, o ktorom svedčí ovplyvňovanie hypotalamických centier pre bolesť. Experimentálne zistili, že paracetamol

inhibuje v CNS COX-3 (16), u ľudí sa tieto nálezy jednoznačne nepotvrdili. Okrem používaniu v monokomponentných analgetikách rástol počet jeho kombinácií s kofeínom, kodeínom a analógmi, potenciáciu analgetického účinku a zníženie gastrotoxicity sa potvrdili patentovaných kombináciách s guaifenezínom (20).

Často poddávkovanie paracetamolu viedlo k podceňovaniu analgetického účinku. Odporúča sa aplikovať dávky proporciálne hmotnosti resp. povrchu tela, pri váhe nad 90 kg, čo dnes nie je zriedkavosť treba dávky okolo 1 000 mg (27). Asi 6 % liečiva sa metabolizuje CYP 2E1 na toxický medzi-produkt acetalid. Abúzus alkoholu stimuluje tento enzým a nedostatkom donora SH skupín. Hepatotoxicita tiež výrazne rastie po prekročení 5 g denne.

Zhodnotenie postavenie NSA s analgetickým účinkom

Popri nesporných výhodách tejto skupiny s rastúcim trendom spotreby začína prevládať kritický pohľad na NSA v roli analgetík širokej spotreby so snahou obmedziť ich nadužívanie. Posledné desaťročie vplyvom negatívnych výsledkov farmakoepidemiologických štúdií a prípadov po liekového poškodenia sú pod drobnohľadom EMA a národných liekových agentúr severských krajín aj Írska. Tento problém je súčasťou samostatného programu ENCePP (Európska sieť pre farmakoepidemiológiu a farmakovigilanciu), už diskutované v tomto časopise vlni (28). Dôraz pri výbere analgetík pre dlhodobú symptomatickú terapiu bolesti sa kladie na potenciálnu kardiotoxicosť okrem tradičného faktoru toxicity na GIT. Myslí sa tým zvýšené riziko výskytu náhlych trombotických príhod (IM, mozgová príhoda), zhoršenie hypertenzie, presnejšie zníženie účinku antihypertenzív a zhoršenie stupňa zlyhávania srdca. Po lekcií s používania rofekoxibu postupne sa vynorili dôkazy o podobnom účinku ibuprofénu a ostatných NSA (29, 30, 31). Nie je potešujúca správa, že postačí jedna alebo niekoľko podaní rofekoxibu na významné zvýšenie rizika náhlej príhody po dobu viac ako jedného roku. Do úvahy treba brať renotoxické účinky NSA (32).

Nie je presne známy mechanizmus trombofilného pôsobenia rofecoxibu a ostatných NSA, jedna z najplauzibilnejších hypotéz je preferenčná inhibícia syntézy prostacyklínu, pri nízkej blokade syntézy tromboxanu (33).

Riešenie problémov podávania NSA závisí v prvom rade od miery rizika pre konkrétneho pacienta. V prípade nutnosti dlhodobého podávania NSA pri nízkom kardiovaskulárnom riziku sa jednoznačne sa odporúča použiť naproxén.

Pôvodne najzávažnejší problém používania NSA – dyskomfort GIT možno dnes riešiť pri nízkom riziku vriedu kombináciou NSA (diklofenak resp. naproxén) a dlhšie účinného syntetického prostaglandínu misoprostolu aj vo forme fixných komerčných kombinácií (15). Druhou, účinnejšou gastroprotektiou je kombinácia inhibítorov protónovej pumpy (PPI) so zvoleným NSA (ibuprofén, diklofenak, indometacín a ďalšie). Okrem omeprazolu bola posledne registrovaná fixná kombináciaesomeprazolu (20 mg) s naproxénom (500 mg) (15). Pri preskripcii NSA selektívnych inhibítorov COX-2 pri GIT riziku pacientov možno považovať pri iných možnostiach liečby za neštandardný postup.

Paracetamol v prípade nízkeho rizika pre GIT je tiež liekom voľby.

Pri indikáciách vyžadujúcich dlhodobé podávanie (osteoartróza), v postupoch odporúčanej farmakoterapie sa objavuje tramadol.

Výhliadky do budúcnosti

Napriek intenzívnym aktivitám vo vývoji analgetík pre všeobecné použitie nie sú výhliadky optimistické. Po krátkodobom entuziazme z prípravy koxibov sa neznamenal zásadný posun vo vývoji inovatívnych liekov od teoretických predpokladov (34). Éra „molekuly storočia NO“ sa odrazila v snahe dostať do základnej štruktúry inhibítorov COX NO za cieľom cytoprotektívneho účinku hlavne v sliznici GIT a pri cievach zlepšenie mikrocirkulácie. Výsledky dlhoročného vývoja francúzskej firmy bol naproximod, keď molekulu naproxénu konjugovali s NO sú neisté, najmä keď roku 2010 FDA nepovažovala predložené dôkazy za presvedčivé o znížení rizika.

Úspešné uplatnenie biologík v onkológii, gastroenterológii apod., stimulovali snahu ovplyvniť na podklade prípravy protilátok na nociceptívne štruktúry. Aktivita priniesla tanezumab, humanizovanú protilátku na nervový rastový faktor až do III fázy klinických skúšok. Po zistení, že u pacientov s OR (osteoartrózou) stúpla frekvencia NÚL, vyskytli sa zlyhania funkcie kolena, výrobca zastavil jeho vývoj v roce 2010 (35).

V poslednej dobe začínajú žiadosti o registráciu liečiv, kde analgetikum je zabalené do lipozomálnej celuly, čím možno dosiahnuť zvýšenie cieleného efektu a zníženie koncentrácie v citlivých štruktúrach GIT. Vzhľadom na predpokladanú cenu nemôžu byť liekmi – analgetikami dennej potreby (15).

Zložitosť rozhodovania v medicíne, pri ktorom sa rôznou mierou uplatňujú faktory ovplyvňujúce preskripčné návyky ako je vedomosť, informovanosť, kritickosť, sa dlhodobo prezentuje aj v skupine analgetík dennej potreby (36, 37).

Potrebu permanentnej aktívnej farmakovigilancie a kritického rozhodovania dobre dokladujú vysoké objemy predpísaných a voľnopredajných NSA liekov, spolu so správami o deregistrovaných NSA, liekových tragédiách (rofekoxib) problémoch s piroxikamom, nimesulidom, keto-profénom a ďalšími správami o neočakávaných formách poškodenia, ako je aj astma po NSA. Pri stálej hrozbe pandémie chřipky H1N1 Japonci varujú, že tu môže byť podobná asociácia výskytu Reyovho syndrómu s chřipkou roku 1918 a používaním aspirínu, resp. iných NSA (38).

Literatúra

1. Henderson H. The paternity of aspirin. *Science*, 1999; 286: 1089.
2. Homburg E. The emergence of research laboratories in the dyestuffs industry, 1870–1900. *Brit J History Science*, 1992; 25: 91–111.
3. Vane JR. Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs. *Nature, New Biology* 1971; 231: 230–235.
4. Worldwide use of NSAIDs www.nsaid.info.
5. Libby P, Ridker PM. Inflammation and atherothrombosis: from population biology and bench research to clinical practice *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 33–46.
6. Ferencik M, Štvrtinová V, Bernadič M, a kol. Zápal. horúčka. bolesť. Bratislava, Slovart GTG. Slovak Academic Press 1997: 215.
7. www.EMA.safety.com.
8. Griswold DE, Adams JL. Constitutive cyclooxygenase (COX-1) and inducible cyclooxygenase (COX-2): rationale for selective inhibition and progress to date *Med Res reviews* 1996; 16: 181–206.
9. Rovenský J, Kriška M. Klinicko-farmakologická charakteristika – lornoxikam. *Reumatológia* 2009; 23: 105–107.
10. Fuster V, Cohen M, Halperin J. Aspirin in the prevention of coronary disease. *New England J Med* 1989; 321: 183–185.
11. Muiswinkel FL, Eikelboom P. Do nonsteroidal-antiinflammatory drugs have a protective effect against dementia? *Drugs* 1996; 9: 1–7.
12. DuBois D. N Aspirin and breast cancer prevention: the estrogen connection. *J Am Med Assoc*, 2004; 291: 2488–2489.
13. Arber N, Eagle CJ, Spicak J, a kol. Celecoxib for prevention of colorectal adenomatous polyps *New England J Med* 2003; 355: 885–895.
14. Imperiale TF. Aspirin and the prevention of colorectal cancer. *New England J Med* 2003; 348: 879–880.
15. www/Pharmacy.code.com
16. Bennet PN, Brown MJ. *Clinical Pharmacology* Churchill Livingstone, Edinburgh, 2008: 694.
17. Drug benefits and risks eds. Boxtel CH, Santoso B, Edwards IR, 2nd Editions UMC collab WHO 2008: 747.
18. Dubach UC, Levy PS, Minder F. Epidemiological study of analgesic intake and its relationship to urinary disorders in Switzerland *Helvetica Med Acta* 1950; 17: 464–457.
19. Sawinok J, Yaksh TL. *Pharmacol Reviews* 1993; 45: 45–85.
20. Klinická farmakologie volně prodejných analgetik. Sekce klinické farmakologie České farmakogické společnosti JEP, n.p. Léčiva 1983: 115.
21. Laska EM, Sunshire A, Marcercero I, et al. The correlation between blood levels of ibuprofen and clinical analgesic response *ClinPharmacol Ther* 1986; 40: 1–7.
22. Kriška M, Rybár I, Rovenský J. Interakcie nesteroidových antiflogistik a analgetik *Klin Farmakol. Farmacie* 2004; 2: 108–110.
23. Basic and clinical pharmacology Eds Katzung BG, Masters SB, Trevor EJ. McGrawHill 2009: 1218.
24. Gizling E. Metamizol Pharma-kritik 2008; 30: 41–43.
25. www.EMA.safety.com.
26. Zuckerman MJ, Anuras S. Analgesic hepatopathy in Drug induced hepato-toxicity Eds Cameron RG, Feuer G, Inglesias FA, springer, 1996: 515–542.
27. Kršiak M, Švihovec J, Zupanets I, Kriška M. Optimální dávkování paracetamolu paracetamolu při léčbě bolesti a horečky *Farmakologie* 2009; 136–138.
28. Kriška M. Hodnotenie rizika Liekov-vývoj teminologie *Klin Farmakol Farm* 2011; 25(3): 121–125.
29. Whelton A, White WB, Bello AE, Puma JA, Fort JG. Effects of celecoxib and rofecoxib on blood pressure and edema in patients over 65 years of age with systemic hypertension and osteoarthritis. *Am J Cardiol* 2002; 90(9): 959–963.
30. Beilin LJ. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and antihypertensive drug therapy. *J Hypertens* 2002; 20(5): 849–850.
31. Varga Z, Kristova V, Kriska M. Kardiovaskulárne riziko nesteroidových antiflogistik – klinický dopad a možné mechanizmy. *Klin Farmakol Farm* 2011; 25(3): 131–136.
32. Horáčková M. Analgetika a ledviny, Triton Praha 2000: 165.
33. FitzGerald GA. COX-2 and beyond: approaches to prostaglandin inhibition in human disease. *Nat. Rev. Drug Discov.* 2003; 2: 879–890.
34. Wolfe MM. Future trends in the development of safer nonsteroidal anti-inflammatory drugs *Am J Med* 1998; 105: 44–52.
35. Ko J. Efficacy and safety of IV tanezumab in osteoarthritis knee and hip. According to lectures Amer Acad pain Med. 30 Ann Meeting, 2011.
36. Kriška M, Rovenský J, Rybár I. Zlyhanie farmakoterapie pri používaní nesteroidových antiflogistik *Reumatológia* 2009; 23: 19–26.
37. Psaty BM, Furberg CD. Cox-inhibitors – lessons in drug safety. Editorial *New England Med J* 2005; 10: 1056. *NEJ-Me058042*.
38. Hama R. NSAIDs and flu *Br. Med J* 2009; 338: 2398.

Článek přijat redakcí: 23. 2. 2012

Článek přijat k publikaci: 30. 4. 2012

prof. MUDr. Milan Kriška, DrSc.

Ústav farmakologie a klinické farmakologie Lékařské fakulty Univerzity Komenského
Sasinkova 4, 140 59 Bratislava
milan.kriska@med.uniba.sk