

Myorelaxancia v léčbě akutního vertebrogenního syndromu

MUDr. Michal Prokeš, PharmDr. Josef Suchopár

INFOPHARM a. s., Praha

Centrálně působící myorelaxancia (dále myorelaxancia) jsou pacientům s vertebrogenním algickým syndromem (VAS) předepisována často. Tento článek popisuje základní přístup praktického lékaře k pacientovi s akutním VAS, místo myorelaxancií v doporučených postupech týkajících se VAS a upozorňuje na bezpečnostní rizika těchto léků. Ačkoli jsou tyto léky u VAS široce užívány, existuje pouze málo klinických studií s patřičným metodologickým designem, které dokazují účinnost myorelaxancií u VAS. Správná indikace a výběr myorelaxancia by měla být individuálně zvážena, rozhodnutí by mělo být učiněno též s ohledem na profil nežádoucích účinků, preferencích pacienta a možných lékových interakcí.

Klíčová slova: centrální myorelaxancia, vertebrogenní algický syndrom, nežádoucí účinky léků, lékové interakce.

Muscle relaxants in acute low back pain therapy

Centrally acting muscle relaxants (myorelaxants) are widely used to treat patients with low back pain (VAS). This article describes basic approach of general practitioner to a patient with VAS, the position of myorelaxants in VAS guidelines and points out the adverse effects of these drugs. Although myorelaxants are widely prescribed, there are only few clinical trials with proper methodologic design, which can prove the effectiveness of these drugs for the VAS treatment. The appropriate indication and choice of the muscle relaxant should be considered individually and the decision should be made with respect to side-effects profile, patient preferences and possible drug interactions.

Key words: muscle relaxants, low back pain, adverse drug reactions, drug interactions.

Med. praxi 2014; 11(4): 175–179

Nedávno došlo k redukcí počtu léčivých látek, které lze u vertebrogenního algického syndromu (VAS) předepisovat, neboť Evropská léková agentura (EMA) přehodnotila indikace tolperisonu s negativním výsledkem pro indikaci VAS. Následně došlo i k příslušné změně Souhrnu léčivého přípravku (SPC) Mydocalm® (tolperison). Farmakovigilanční výbor EMA dále doporučil pozastavení registrace pro další myorelaxans tetrazepam (Myolastan®), který byl následně stažen z našeho trhu. Tento článek popisuje zásady diagnostiky VAS v běžné lékařské praxi, předkládá důvody, proč se tolperison ani tetrazepam nemohou u VAS předepisovat a pojednává o současné pozici zbývajících centrálních myorelaxancií v léčbě VAS jak z hlediska bezpečnosti, tak i účinnosti léčby.

Akutní vertebrogenní algický syndrom

VAS ve vyspělých státech patří k nejčastějším důvodům návštěvy u lékaře. V USA (1) zjistili, že bolestí zad trávající alespoň jeden měsíc v roce trpí 17,8 % populace. Ve Velké Británii udávalo bolestí zad 22 % obyvatel a v Německu 44,9 % obyvatel.

Rizikovými faktory pro vznik akutního VAS jsou považovány psychický stress, deprese, nespokojenost se zaměstnáním a některá pracovní rizika. U 90 % pacientů jde o nespecifický VAS, kde není

zjištěna žádná organická příčina. Varovné příznaky, které ukazují na možný specifický původ bolesti (tzv. „červené praporky“) jsou uvedeny v tabulce 1 tak, jak je uvádí Casazza, 2012 (2). Význam jednotlivých „praporků“ je různý, Casazza upozorňuje, že většina pacientů s bolestí zad v primární péči má jeden či dva praporky i v případě, že jde pouze o VAS nespecifický. Nejdůležitější je při prvním vyšetření nepřehlédnout syndrom cauda equina, infekční příčinu, velké intraabdominální patologie (abdominální aneurysma aorty, pankreatitis), jiné případy přenesené bolesti (renální kolika, endometriosis apod.) a samozřejmě nepřehlédnout trauma včetně osteoporotické fraktury. Neurologickým vyšetřením dolních končetin (včetně Lassegueova příznaku) se při prvním kontaktu snažíme odlišit bolest způsobenou samotnými strukturami páteře (svaly, úpony, klouby), které zpravidla nevyzařují níže než ke koleni, od kořenových syndromů, kde bolest často zasahuje pod koleno v typických dermatomech a kde často bolí více noha než lumbální oblast. Podrobné poučení lze nalézt v Doporučeném postupu SVL (3) a v článku MUDr. Zbyňka Mlčocha (4).

Je třeba si uvědomit, že velký vliv na vznik nespecifického VAS má instabilita páteře, což je ztráta schopnosti páteře udržet při fyziologické zátěži takové postavení obratlů, aby nedocházelo k poranění míchy, nervových kořenů, ani k vývoji invalidizující deformity a výrazné bolestivosti (3). Ke stabilitě

páteře je důležitý „svalový korzet“, ke kterému patří všechny svaly podél páteře a všechny trupové svaly vč. svalů břicha a pánevního dna, důležitou roli hraje i bránice. Od lékaře prvního kontaktu se očekává především následující:

- vyloučit organické příčiny LBP (k tomu může napomoci schéma s „červenými praporky“)
- ujistit pacienta, že jde o nezávažné onemocnění, které má tendenci se samovolně uzdravit,
- doporučit změnu životního stylu.

Léčba není prováděna proto, aby se pacient uzdravil (protože se u nespecifického VAS uzdraví sám), ale aby se uzdravil dříve a trpěl méně. Cílem léčby je úleva od bolesti, zlepšení funkce, zkrácení doby pracovní neschopnosti a naučit pacienta, jak bolestem v páteři předcházet a jak se s nimi vyrovnávat (2). Tabulka 2 shrnuje doporučení publikované v práci Casazza, 2012.

Centrální myorelaxancia v ČR

Doporučený postup SVL (3) uvádí, že v rámci farmakologické léčby akutních bolestí zad se nejlépe uplatňuje kombinace nesteroidních antiflogistik (NSA) s centrálními myorelaxancií, ale podávat je paušálně u každého pacienta s VAS by samozřejmě nebylo vhodné. Kříž et al., 2010 (5) upozorňují, že centrální myorelaxancia nemají specifický účinek na svaly v hypertonu,

Tabulka 1. Červené praporky velké, střední a malé upozorňující na možnost určitých závažných příčin vertebrogenního algického syndromu, podle Casazza, 2012 (2)

Možná etiologie	Anamnéza	Fyzické vyšetření
Zhoubný nádor	Velké: Metastázy karcinomu do kosti. Středně velké: Nevysvětlená ztráta váhy Malé: Zhoubný proces, bolest zvýšena nebo neovlivněna odpočinkem	Malé: Citlivost páteře, atypické omezení pohyblivosti
Syndrom cauda equina (absolutní indikace k akutní operaci!)	Velké: Inkontinence moči nebo stolice, retence moči, progresivní ztráta motoriky nebo citlivosti Malé: Věk nad 70 let, anamnéza osteoporózy	Velké: Závažná motorická slabost nebo deficit citlivosti, ztráta tonu sfinkteru, „sedlovitá“ anestézie Malé: Omezení pohyblivosti páteře
Fraktura	Velké: traumatický proces významný vzhledem k věku Středně velké: Prolongované užívání kortikoidů Malé: Věk nad 70 let, anamnéza osteoporózy	Malé: Citlivost páteře, atypické omezení pohyblivosti
Infekce	Velké: Silná bolest a chirurgický zákrok na páteři během posledního roku Středně velké: Intravenózní narkomanie, imunosuprese Malé: Bolest zvýšena nebo neovlivněna odpočinkem	Velké: Horečka, močová infekce, viditelné poranění oblasti páteře Malé: citlivost páteře, omezení pohyblivosti páteře

Tabulka 2. Přístup k léčbě pacienta s nespecifickým akutním vertebrogenním algickým syndromem podle Casazza, 2012 (2)

První návštěva	Edukace pacienta: ■ ujistit jej, že prognóza je nejčastěji velmi dobrá a že většina pacientů se uzdraví i po minimální intervenci ■ poučit pacienta, že (pokud může) by měl zůstat aktivní, případný klid na lůžku by měl být co nejkratší a jakmile to půjde, měl by se pacient vrátit se k normálním aktivitám* ■ poučit pacienta, aby se vyhýbal předklonům
	Počáteční farmakoterapie: NSA nebo paracetamol
	Zvážit centrální myorelaxans zvláště u silných bolestí
	Zvážit podání opioidů u silných a velmi silných bolestí
	U lehkých případů zvážit rehabilitaci a „školu zad“
Druhá návštěva**	Zvážit jiné NSA (zejména vzhledem k nežádoucím účinným)
	Zvážit fyzikální terapii a rehabilitaci
	Zvážit vyšetření specialistou, pokud přetrvává silná bolest či vážné omezení hybnosti

*někteří autoři dokonce doporučují, aby se vyhýbali klidu na lůžku, což je u řady pacientů nereálné; klidový režim by měl zpočátku zachovávat každý pacient, u kteréhož nespecifický akutní VAS není zcela banální záležitostí; ** druhá návštěva po 1 – 2 týdnech, kdy se stav uspokojivým způsobem nezlepšil

Tabulka 3. Průměrné změny bolesti hodnocené desetibodovou vizuální analogovou škálou třetí a sedmý den studie oproti bazálním hodnotám, Paarek 2009 (10)

Den	Parametr	Aceklfenak + tizanidin	Aceklfenak + placebo	p
třetí den studie	bolest vyvolaná pohybem	-2,94	-1,81	0,00
	klidová bolest	-3,01	-1,90	0,00
	noční bolest	-3,02	-1,92	0,00
sedmý den studie	bolest vyvolaná pohybem	-6,09	-3,98	0,00
	klidová bolest	-5,88	-4,35	0,00
	noční bolest	-5,76	-4,40	0,00

naopak uvolňují je jako poslední. Proto mohou vyvolávat nestabilitu páteře, zvláště u sedícího pacienta, mají se tedy podávat jen pacientům ležícím. MUDr. Šléglová z Revmatologického ústavu Praha (6) považuje myorelaxancia u akutního VAS jako lék druhé až třetí volby, zvláště z důvodů jejich nežádoucích účinků.

Česká republika se řadí k zemím, kde jsou centrální myorelaxancia předepisována relativně často, jak ukazuje graf 1. Údaje pro ČR jsou z roku 2013, v ostatních zemích se jedná o poslední známý údaj, který zpravidla popisuje stav v roce 2012. V tabulce 4 jsou uvedeny přípravky obsahující myorelaxancia dostupná v ČR s údajem,

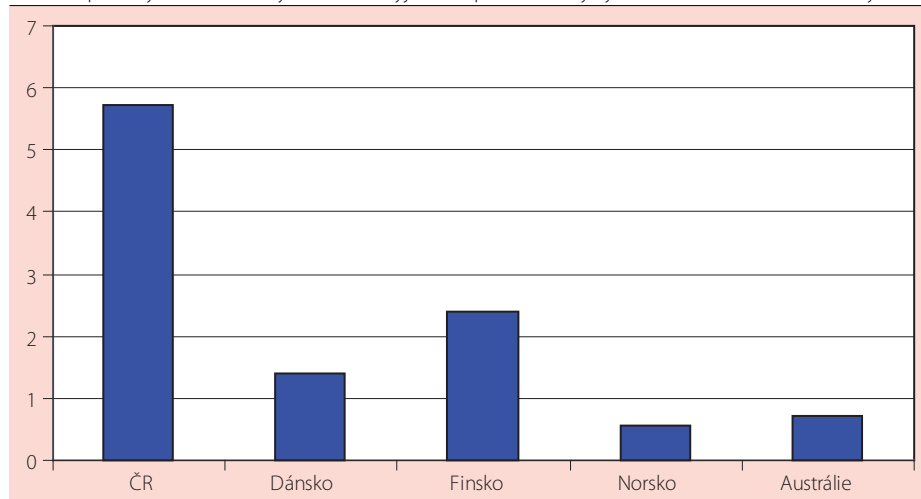
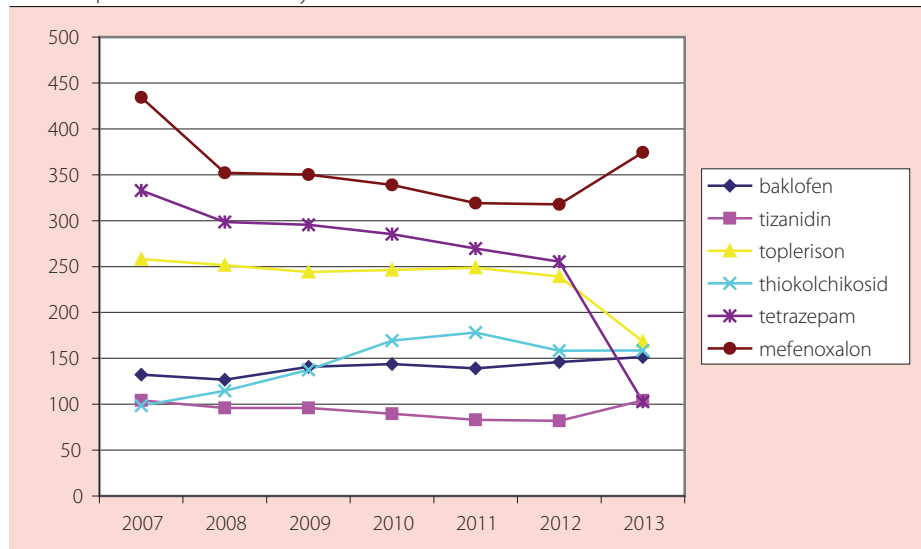
zda jejich Souhrn údajů o přípravku (dále SPC) uvádí VAS či nikoliv, a informace o ceně a doplatcích pacienta. Dobu, na jak dlouho pacientovi vydrží příslušné balení léku, jsme vypočetli za užití „obvyklé denní dávky“, která je stanovována Státním ústavem pro kontrolu léčiv (SUKL). Náklady zdravotních pojišťoven na den léčby mohou být v reálné praxi odlišné, závisí totiž na výši skutečně podané denní dávky léčiv.

Vysvětlivky k tabulce 4: Dní/balení: Počet dní, na které vystačí jedno balení při použití obvyklé denní terapeutické dávky. Náklady ZP/den: Náklady zdravotních pojišťoven na den (není počítáno s doplatkem pacienta). Data o úhradě byla získána ze Seznamu hrazených léčivých přípravků SÚKL, duben 2014 a data o doplatcích z www.mzcr.cz dne 15. 4. 2014.

Z grafu 1 je zřejmé, že myorelaxancia jsou v ČR užívána více než v jiných srovnatelných zemích, což se zřejmě týká i jejich preskripce v indikaci VAS. Graf 2 ukazuje, že spotřeby centrálních myorelaxancií v roce 2013 významně poklesly, a to se zřejmě stalo z důvodů nedávného přehodnocení bezpečnostního rizika tetrazepam a tolperisonu (viz dále).

Účinnost centrálních myorelaxancií u akutního vertebrogenního algického syndromu

Centrální myorelaxancia jsou účinná jak u svalových spazmů, tak u většiny forem spasticity s výjimkou její vzácné formy alfa, jak uvádí Kraus et al, 2009 (7). Jednotlivá centrální myorelaxancia mají různé mechanismy účinku, společné je, že inhibují polysynaptické signály na intraneuronální úrovni v míše. Liší se tak od periferních myorelaxancií užívaných v anesteziologii (např. tubokurarin), která blokují přenos vzruchů na nervosvalové ploténce. Klinický účinek centrálních myorelaxancií se obvykle dostavuje až po podání dávek, které často vyvolávají útlum a spavost a mohou ovlivnit i schopnost řízení motorových vozidel. Další nevýhodou je riziko nadměrného snížení svalového tonu, které může vést ke ztrátě fixační funkce svalů na končetinách a trupu, která je nutná k udržení správného stoje. Nelze říci, že by některé myorelaxans bylo účinnější než jiné. Účinky jednotlivých centrálních myorelaxancií nelze dosti dobře porovnávat, neboť řada z publikovaných studií má závažné metodologické vady, jak prokázala metaanalýza 30 klinických studií autorů van Tulder et al, 2003 (8), toto zjištění potvrdili i See et al, 2008 (9). Zmínění autoři zdůrazňují, že myorelaxancia nemají vyšší účinek než NSA, že jejich indikace u VAS by měla být krátkodobá a že je třeba se obávat jejich nežádoucích účinků

Graf 1. Spotřeby centrálních myorelaxancií vyjádřené počtem obvyklých denních dávek na 1 000 obyv./den**Graf 2.** Spotřeba centrálních myorelaxancií – tisíce balení v ČR

včetně tlumivého vlivu na CNS, který se projevuje ospalostí a závratěmi. Samotná centrální myorelaxancia by mohla být s úspěchem podávána u pacientů, kteří NSA nesnáší nebo kde by podání NSA bylo značně rizikové, kombinace s paracetamolem by byla v těchto případech výhodná.

Nejčastěji citovaná práce, která potvrdila vyšší účinnost kombinace NSA a myorelaxancia oproti samotnému NSA, je prospektivní, randomizovaná, dvojitě zaslepená multicentrická studie autorů Paarek et al, 2009 (10) provedená v Indii. Do studie bylo zařazeno 197 (mužů 120/ženy 77) pacientů s nespecifickou VAS, kde bolest znázorněná vizuální analogovou škálou byla mezi hodnotami 6 a 10 (kde 10 znamená nejsilnější možnou bolest). Průměrný věk pacientů byl 43 ± 12 let a průměrná hmotnost 63 ± 9 kg (zřejmě se jednalo o populaci Indů). Pacientům byl po dobu 7 dnů podáván aceklofenak (NSA příbuzné diklofenaku) 100 mg dvakrát denně p.o., což je maximální doporučená denní dávka. Celkem 101 pacientů užívalo současně tizanidin

2 mg dvakrát denně p.o., 96 pacientů užívalo místo tizanidinu placebo. Průměrné změny bolesti hodnocené desetibodovou vizuální analogovou škálou třetí a sedmý den studie, tabulka 3 uvádí změnu síly bolesti oproti hodnotám prvního dne studie. Je zřejmé, že kombinace aceklofenaku s tizanidinem potlačila bolest statisticky i klinicky významně více než samotný aceklofenak.

Statisticky významný rozdíl ve prospěch kombinace NSA s tizanidinem byl zjištěn i v parametru „úleva bolesti“, funkčním zlepšením hybnosti páteře zjišťovaném Schoberovým testem a hodnocením terapie samotnými pacienty. Zajímavé je, že SPC přípravku Sirdalud® (tizanidin) doporučuje nejvyšší dávku tizanidinu 2 mg třikrát denně, kdežto ve studii byl tizanidin podáván 2 mg pouze dvakrát denně. Naopak aceklofenak byl ve zmíněné studii podáván v maximálních dávkách. Nežádoucích účinků bylo v obou větvích studie (NSA s tizanidinem i bez tizanidinu) stejně, a to vždy dvanáct, z toho nejčastěji zvracení a závratě.

Bezpečnostní rizika centrálních myorelaxancií

V této části popisujeme důvody, proč byl tetrazepam stažen z trhu v ČR a proč byly zúženy indikace pro tolperison. Dále jsou popsány nežádoucí účinky ostatních myorelaxancií a jejich lékové interakce.

Rizika tetrapezamu (Myolastan®)

Žádný přípravek s obsahem tetrapezamu již není v ČR k dispozici z bezpečnostních důvodů, zejména proto, že tetrazepam se začal projevovat jako silný alergen. EMA provedla přehodnocení registrace pro tetrazepam na popud francouzské lékové agentury, která obdržela 648 hlášení závažných nežádoucích účinků tetrapezamu, z čehož bylo 305 závažných kožních reakcí (11). Kazuistiky takových příhod popisují např. Thomas et al, 2008 (12), Sánchez-Morillas et al., 2008 (13). Swinnen et al., 2014 (14) popisují čtyři případy vzniku kontaktní alergické dermatitidy u zdravotnických pracovníků, kteří v rámci péče o pacienty drtili tablety léků s tetrapezamem, Landeck et al., 2010 (15) popsali deset podobných případů u geriatrických sester. Vander Hulst et al. (16), 2010 prokázali alergii na tetrazepam u 10 z 16 zdravotních sester s dermatitidou obličeje a/nebo rukou, kazuistiku 52leté geriatrické sestry s rekurentním exémem nepokrytých částí těla popisuje Breuer et al, 2009 (17). Informační zpravodaj SÚKLu (11) uvádí, že přípravek Molastan® (tetrazepam) byl v ČR používán od roku 2000, spotřebovaly se téměř 4 miliony balení. Na SÚKL bylo hlášeno 7 nežádoucích účinků, z čehož v 6 případech se jednalo o kožní reakce: 4krát vyrážka, 1krát celotělová vyrážka a 1krát závažná kožní reakce (toxická epidermální nekrolýza). V případě toxické epidermální nekrolýzy se jednalo o dospělou ženu, které byl tetrazepam podáván pro bolesti zad. Po 22 dní podávání tetrapezamu se objevily puchýřnaté formace postihující 95 % tělesného povrchu, byla stanovena diagnóza erythema exsudativum multiforme. Ihned byla zahájena léčba kortikosteroidy, přes navyšování dávek methylprednisolonu na 1000 mg denně se stav pacientky zhoršoval, proto byla nasazena antibiotika. Biopsií byla potvrzena diagnóza toxické epidermální nekrolýzy. Vzhledem ke kritickému stavu pacientky byl podán cyklosporin A v indukční dávce 5 mg/kg/den a následně 4 mg/kg/den po dobu 14 dní, čímž bylo dosaženo postupného zlepšování zdravotního stavu. Došlo k reepitelizaci kůže trupu a obličeje a následně také částí končetin. V některých oblastech (zejména bérků) však bylo třeba provést autotransplantaci dermoepidermálními štěpy v celkovém rozsahu 11 % tělesného povrchu. Pacientka se uzdravila 77 dní po podá-

Tabulka 4. Centrální myorelaxancia v perorálních lékových formách v ČR

Látka	Název přípravku	Balení	Indikace VAS v SPC	Denní dávky dle SPC	Obvyklá denní dávka (SUKL)	Dní/bal	Úhrada balení	Náklady ZP/den	Průměrný doplatek pac. (Kč)
baklofen	BACLOFEN-POLPHARMA	50×25 mg	NE	do 60 mg denně	75 mg	16,7	142,49 Kč	8,55 Kč	0
tizanidin	SIRDALUD*	30×2 mg	ANO	12 až 24 mg	12 mg	10,0	64,13 Kč	6,41 Kč	29,87
tolperison	MYDOCALM	30×150 mg	NE	150–450 mg	450 mg	10,0	85,49 Kč	8,55 Kč	52,45
thiokolchikosid	MUSCORIL	20×4 mg	ANO	16 mg	16 mg	5,0	64,13 Kč	12,83 Kč	68,31
mefenoxalon	DORSIFLEX, DIMEXOL	30×200	ANO	600–1 200 mg	1 200 mg	5,0	64,13 Kč	12,83 Kč	34,04

* SIRDALUD: při použití balení 30 × 4 mg je jeho úhrada 85,49 Kč a průměrný aktuální doplatek pacienta je zhruba dvojnásobný.

Vysvětlivky k tabulce 1: Dní/balení: Počet dní, na které vystačí jedno balení při použití obvyklé denní terapeutické dávky. Náklady ZP/den: Náklady zdravotních pojišťoven na den (není počítáno s doplatkem pacienta). Data o úhradě byla získána ze Seznamu hrazených léčivých přípravků SÚKL, duben 2014 a data o doplatecích z www.mzcr.cz dne 15. 4. 2014

ní tetrazepam, respektive 55 dnů od počátku hospitalizace. Ve Francii bylo hlášeno 33 podobných případů toxické epidermální nekrolýzy, tetrazepam v této zemi způsobil celkem 11 úmrtí (11).

Rizika tolperisonu (Mydocalm®)

Přípravky obsahující tolperison nyní již nejsou indikovány v případě VAS proto, že riziko anafylaktických reakcí převažuje nad možným přínosem u tak banálního onemocnění jako je VAS, které má tendenci samovolně odeznít. Anafylaktické příhody byly popsány především tam, kde je podobně jako u nás tolperison často předepisován – ve Švýcarsku, Německu a Polsku. Pro ilustraci uvádíme sérii kazuistik popsaných Ribi et al, 2003 (18), všichni čtyři pacienti byli hospitalizováni v ženevské fakultní nemocnici v rozmezí 18 měsíců.

U 45leté ženy, která byla v minulosti léčena Mydocalmem® pro VAS bez jakýchkoli nežádoucích účinků, došlo náhle po jedné tabletě tohoto léku k celotělovému výsevu svědivé vyrážky a k otoku obličeje. Pacientka se začala dusit a kolabovala, avšak lékařskou pomoc nepřivolala, reakce posléze spontánně odezněla. Měsíc poté opět zkusila vzít jednu tabletu Mydocalmu® 150 mg, již za 20 minut se epizoda zopakovala v plné síle. Při přijetí k hospitalizaci byla pacientka bledá, dusila se, TK byl neměřitelný. Aplikován byl adrenalin, glukokortikoidy a antihistaminikum, stav se postupně upravil, další užívání Mydocalmu® bylo pacientce zakázáno. Podobnou epizodu po Mydocalmu® prožila druhá, 59letá pacientka, která již dříve trpěla alergií na PNC, ale Mydocalm® dosud snášela dobře. Příhoda se projevila podobnými symptomy jako u předchozí pacientky, dušnost však nenabyla tak kritického stavu. Také třetí pacientka (48 let) byla alergička (roztoči, pyl a kočičí srst, alergická rhinitis). První tři dny léčby VAS snášela Mydocalm® bez jakýchkoli problémů, čtvrtý den se za hodinu a půl po požití jedné tablety 150 mg dostavila závažná alafylaktická

reakce s urtikárií, angioedémem, nevolností, malátností a hypotenzí. Čtvrtá, 55letá pacientka s anamnézou migrény a chronické rinitidy již hodinu po prvním požití Mydocalmu® v životě pozorovala silně svědivý palmární erytém, který odezněl během 48 hodin samoléčby levocetirizinem. Za další tři dny požíla druhou tabletu Mydocalmu®, což způsobilo generalizovaný erytém spojený s malátností, který následně spontánně odezněl. Lékaře si paní zavolala až po třetím (!) pokusu, kdy přivolaná rychlá záchranná služba zjistila generalizovanou urtiku, faciální angioedém, dušnost a dysfonii. Ribi et al. (18) v databázi WHO zjistili celkem 711 hlášení nežádoucích účinků tolperisonu, z nichž téměř polovina popisovala příznaky hypersenzitivní alergické reakce podobné jako u čtyř výše zmíněných žen. Anafylaktický šok vyvolaný Mydocalmem® u 57letého muže popsali Kwaśniewski et al (19).

Rizika myorelaxancií užívaných v ČR u VAS

Z tabulky 1 je zřejmé, že indikaci VAS lze v ČR předepisovat myorelaxancia Sirdalud® (tizanidin), Muscoril® (thiokolchikosid), Dorsiflex® a Dimexol® (mefenoxalon).

Obecně platí, že centrální myorelaxancia vyvolávají útlum, spavost a v některých případech mohou nepříznivě ovlivnit kognitivní funkce (20), což se může projevit např. sníženou schopností řídit motorová vozidla. Další nevýhodou centrálních myorelaxancií je riziko nadměrného snížení svalového tonu, které může vést ke ztrátě fixační funkce spastických svalů na končetinách a trupu, ke zmenšení jejich podpůrné funkce a někdy až ke zvýšení nestability pacienta.

Léková rizika tizanidinu – Sirdalud®

Tizanidin je kontraindikován při závažné poruše jater a při současném užívání silných inhibitorů isoenzymu CYP1A2, jako je např. fluvoxamin nebo ciprofloxacin. Při současném užívání tizanidinu

s fluvoxaminem bylo popsáno 33násobné zvýšení plochy pod křivkou plazmatických koncentrací (AUC) tizanidinu, při podávání s ciprofloxacinem 10násobné zvýšení AUC tizanidinu. Předávkování se může projevit i prodloužením úseku QT.

Výrobce (21) nedoporučuje jeho podávání s žádným z léků, které inhibují aktivitu CYP1A2, jako je např. amiodaron, mexiletin, propafenon, některé fluorochinolony (enoxacin, pefloxacin, norfloxacin), perorální kontraceptiva a tiklopidin. Nedoporučuje se podávání vysokých dávek tizanidinu s léky, které prodlužují interval QT, jako je amitriptylin, azithromycin a další.

Je třeba zvážit současné podávání tizanidinu s antihypertenzivy, neboť tato kombinace může způsobit hypotenzi. Po náhlém vysazení tizanidinu užívaném s antihypertenzivy byla pozorována hypertenze a bradykardie, způsobená „rebound“ fenoménem, což v krajních případech může způsobit cerebrovaskulární příhodu.

Tizanidin může zesilovat tlumivý účinek alkoholu na CNS.

Kouření více než 10 cigaret denně snižuje systémovou expozici tizanidinem zhruba o 30%, dlouhodobí silní kuřáci mohou tedy potřebovat vyšší dávky tizanidinu, než je obvyklé.

Obecně se doporučuje, aby byl tizanidin vysazován postupně.

Léková rizika thiokolchikosidu – Muscoril®

Nejzávažnějším rizikem je teratogenita jednoho z metabolitů thiokolchikosidu (SL59.0955), který u potkanů způsobil zpomalený růst i úmrtí embrya a poruchy četnosti distribuce pohlaví, aneugenní účinek byl pozorován i in vitro na lidských lymfocytech. Aneugenní účinek v dělicích se buňkách může vést ke vzniku buněk se změnou počtu chromozomů, tento účinek je považován za rizikový faktor pro teratogenitu, embryotoxicitu, spontánní potraty a zhoršení plodnosti u mužů (při poškození zárodečných buněk).

Kontraindikace thiokolchikosidu jsou pro-
to těhotenství, kojení a podávání ženám ve fer-
tilním věku, které neužívají antikoncepci (22).

Nežádoucí účinky

Thiokolchikosid může vyvolat záchvaty u pa-
cientů s epilepsií nebo s rizikem epileptických
záchvatů.

Není známo, že by thiokolchikosid měl jaké-
koli specifické lékové interakce. Z nežádoucích
účinků byly často hlášeny průjem a bolesti ža-
ludku, méně často nauzea, zvracení.

Léková rizika mefenoxalonu – Dorsiflex®, Dimexol®

Kontraindikace mefenoxalonu jsou myaste-
nia gravis, myastenický syndrom, těžší poruchy
funkce jater a intoxikace alkoholem nebo léky,
které tlumí funkce CNS (benzodiazepiny, bar-
bituráty, aj.). Kontraindikací je i první trimestr
gravidity proto, že bezpečnost mefenoxalonu
v tomto období dosud nebyla stanovena.

Výrobci přípravku Dorsiflex® a Dimexol® (23,
24) udávají, že mefenoxalon zesiluje účinek myo-
relaxancií a antihypertenziv, výrobce přípravku
Dorsiflex® též zmiňuje zesílení účinku kumarino-
vých antikoagulantů (bez udání důvodů pro ta-
kové tvrzení). Jiné lékové interakce nejsou známy.

Z výše uvedeného by mohl čtenář usoudit,
že naším nejbezpečnějším myorelaxanciemi (pro
léčbu VAS) je mefenoxalon. Musíme ale upozornit,
že o mefenoxalonu máme ze všech tří léků nej-
méně čerstvých informací, většina dostupných
prací pochází z 60 let minulého století. Za po-
sledních 20 let (od roku 1994) jsme na PubMedu
při vyhledávání řetězce „mephenoxalone“ našli
pouhých 6 odborných článků, přičemž žádný
z nich se netýkal účinnosti nebo výskytu nežá-
doucích účinků mefenoxalonu. Za totéž období
jsme na PubMedu zjistili přes tři stovky odbor-
ných článků týkajících se tizanidinu, který je nej-
častěji zkoumaným a zřejmě tedy i nejlépe po-
znáním lékem z výše uvedených myorelaxancií
s nejlepším důkazem účinnosti u VAS.

Závěr

Lékaři se při svém rozhodování snaží postu-
povat v souladu s „medicínou založenou na důka-
zech“ (EBM). Důkazy se nejlépe získávají klinickými
studiemi, ty ale vyžadují peníze, které se přednost-
ně vynakládají na jiná, závažnější onemocnění.

Nepřítomnost randomizované, dvojité za-
slepené studie ovšem neznamená neúčinnost
zkoumané léčebné metody. Profesor Sackett
se spolupracovníky definují EBM následujícím
způsobem: „Medicína založená na důkazech
je integrací nejlepšího důkazu získaného vý-
zkumnou studií spojeného s klinickou zku-
šeností a s hodnotami samotných pacientů
(25)“. Skutečně dobrých důkazů je pro léč-
bu VAS myorelaxanciemi málo, proto je při
rozhodování o léčbě konkrétního pacienta
nezbytné využít všechny dostupné informace
a zkušenosti své i svých kolegů. Též potře-
by pacientů bývají různé. Řada pacientů dá
přednost bezpečnosti a na návrat do práce
přilíši nespíchá. Na poskytnutí co možná
nejrychlejší a neúčinnější léčby bude nalé-
hat například pokrývač, který má „rozdělané“
pokrytí střechy svého zákazníka a předpověď
počasí slibuje déšť. Není důvod, abychom zmí-
něnému řemeslníkovi myorelaxans odepírali,
pokud je vezme večer a do rána bude ležet.
Pacienta ovšem musíme důrazně (a nejlépe
i průkazně) varovat před užíváním tohoto léku
ráno, před prací ve výškách.

Z výše uvedeného je zřejmé, že myorela-
xancia mají své místo v terapii VAS, avšak jejich
indikace měla by být u každého pacienta indi-
viduálně zvážena.

Literatura

- Manek NJ, MacGregor AJ. Epidemiology of back disorders: prevalence, risk factors, and prognosis. *Curr Opin Rheumatol* 2005; 17(2): 134–140.
- Casazza BA: Diagnosis and treatment of acute low back pain. *Am Fam Physician* 2012; 85(4): 343–350.
- Skála B, Effler J, Herle P, Fiala P. Bolesti zad – vertebrogen-
ní algický syndrom 2011. Doporučení diagnostický a léčeb-
ný postup pro všeobecné praktické lékaře. [http://www.svl.
cz/Files/nastenka/page_4771/Version1/bolesti-zad-2011.pdf](http://www.svl.cz/Files/nastenka/page_4771/Version1/bolesti-zad-2011.pdf)
- Mrčoch Z. Vertebrogení algický syndrom. *Medicína pro
praxi* 2008; 5(11): 437–439, [http://www.medicinapropraxi.cz/
artkey/med-200811-0009.php](http://www.medicinapropraxi.cz/artkey/med-200811-0009.php)
- Kříž V, Majerová V. Vertebrogení algický syndrom – poru-
chy cerviko-thorakálního přechodu a jeho vztahy k ostatním
úsekům páteře. *Medicína po promoci* 2010/6 [http://www.
tribune.cz/clanek/20718-vertebrogenni-algicky-syndrom-
poruchy-cerviko-thorakalniho-prechodu-a-jeho-vztahy-k-
ostatnim-usekum-patere](http://www.tribune.cz/clanek/20718-vertebrogenni-algicky-syndrom-poruchy-cerviko-thorakalniho-prechodu-a-jeho-vztahy-k-ostatnim-usekum-patere).
- Šléglová O. Farmakoterapie nespecifických bolestí páteře.
Prezentace v Powerpointu, volně dostupná na [http://cs.guna-
international.com/seminare-fyziologicke-regulacni-mediciny](http://cs.guna-international.com/seminare-fyziologicke-regulacni-mediciny).
- Kraus J, Havrdová E. Léčiva používaná k terapii nervosval-
ových chorob a roztroušené sklerózy, in: Suchopár J et al: Re-
media Compendium, Panax 2009; 4: 220–228

- Van Tulder M, Touray T, Furlan AD, et al. Muscle relaxants for nonspecific low back pain: a systematic review within the Frame-
work of the Cochrane Collaboration. *Spine* 2003; 28: 1978–1992.
- See S, Ginzburg R. Choosing a skeletal muscle relaxant. *Am
Fam Physician* 2008; 78(3): 365–370.
- Paarek A, Chandurkar N, Chandanwale AS, et al. Aceclofe-
nac-tizanidin in the treatment of acute low back pain: a dou-
ble-blind, double-dummy, randomized, multicentric, com-
parative study against aceclofenac alone. *Eur Spine J* 2009;
18: 1836–1842.
- Nežádoucí účinky léčiv. Informační zpravodaj, Státní
ústav pro kontrolu léčiv. 2013/2, strana 1–2, volně ke stažení
na [http://www.sukl.cz/sukl/informacni-zpravodaj-nezadou-
ci-ucinky-leciv-2-2013](http://www.sukl.cz/sukl/informacni-zpravodaj-nezadouci-ucinky-leciv-2-2013).
- Thomas E, Bellón T, Barranco P, et al. Acute generalized
exanthematous pustulosis due to tetrazepam. *J Investig Aller-
gol Clin Immunol* 2008; 2008: 18(2): 119–122.
- Sánchez-Morillas L, Laguna-Martínez JJ, Reano-Martos M,
et al: Systemic dermatitis due to tetrazepam. *J Investig Aller-
gol Clin Immunol* 2008; 2008: 18(5): 404–406.
- Swinnen I, Ghys K, Kerre S, et al. Occupational airborne
contact dermatitis from benzodiazepines and other drugs.
Contact Dermatitis 2014; 70(4): 227–232.
- Landeck L, Skudlik K, John SM. Airborne contact derma-
titis to tetrazepam in geriatric nurses – a report of 10 cases. *J
Eur Acad Dermatol Venerol* 2012; 26(6): 680–684.
- Vander Hulst K, Kerre S, Goossens A. Occupational allergic
contact dermatitis from tetrazepam in nurses. *Contact Der-
matitis* 2010; 62(5): 303–308.
- Breuer K, Worm M, Skudlik K, et al. Occupational airbor-
ne contact allergy to tetrazepam in geriatric nurse. *J Dtsch
Dermatol ges* 2009; 7(10): 896–898.
- Ribi C, Vermeulen C, Hausser C. Anaphylactic reac-
tions to tolperisone (Mydocalm®). *Swiss Med Wkly* 2003;
133: 369–371, www.smw.ch.
- Kwaśniewski A, Korbuszewska-Gontarz B, Mika S. Mydocalm
causing anaphylaxis. *Pneumol Alergol Pol* 2003; 71: 250–252.
- Kraus J, Havrdová E. Léčiva používaná k terapii nervosva-
lových chorob a roztroušené sklerózy, in: Remedia Compen-
dium, čtvrté vydání, Panax 2009: 220–230.
- Souhrn údajů o přípravku Sirdalud® (tizanidin). Novartis
s.r.o., 2014, AISLP 2014.2.
- Souhrn údajů o přípravku Muscoril® (thiokolchikosid). sa-
nofi-aventis, s.r.o., 2014, AISLP 2014.2.
- Souhrn údajů o přípravku Dorsiflex® (mefenoxalon). Lek,
Pharmaceuticals, d.d., 2008, AISLP 2014.2.
- Souhrn údajů o přípravku Dimexol® (mefenoxalon). Gle-
nmark Pharmaceuticals, s.r.o., 2009, AISLP 2014.2.
- Sackett DL, Rosenberg WM, Gray JA, et al.: Evidence based
medicine: what it is and what it isn't. *BMJ* 1996; 312(7023): 71–
72 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2349778/>.

Článek přijat redakcí: 13. 5. 2014

Článek přijat k publikaci: 26. 5. 2014

MUDr. Michal Prokeš

Infopharm a. s.

Hvoždanská 2 053/3, 148 01 Praha 4

prokes@drugagency.cz