

Kombinovaná analgetika-antipyretika a jejich rizika

MUDr. Michal Prokeš, PharmDr. Josef Suchopár

Infopharm a.s., Praha

Tato přehledová práce uvádí seznam kombinovaných léčivých přípravků analgetik-antipyretik s informací, které složky jednotlivé přípravky obsahují, s upozorněním na jejich léková rizika. Důraz je kladen zejména na nežádoucí účinky jednotlivých složek a na duplicitní preskripce, kdy jsou pacientem užívány dva nebo více přípravků, které obsahují tutéž léčivou látku, což může způsobit předávkování. V rámci prevence nežádoucích účinků léků by se předepisující lékaři měli ptát pacientů, které další léky užívají včetně volně prodejných léků.

Klíčová slova: analgetika-antipyretika, paracetamol, tramadol, kodein, duplicitní preskripce, lékové interakce.

Combined analgesics and antipyretics and their risks

In this review the list of combined medicinal products containing analgesics and antipyretics is presented as well as the information about the content of each medicinal product. Drug risks include not only adverse drug reactions and drug-drug interactions, but also the drug duplications, when patient takes two or more different medicinal product with the content of the same substance, which can lead to overdose. Prescribing physicians have to ask patients which other drug they use including OTC products to prevent adverse drug reactions.

Key words: analgetics-antipyretics, drug duplications, drug-drug interactions.

Med. praxi 2015; 12(5): 247–251

Úvod

Přípravky obsahující více léčivých látek jsou pro pacienty výhodou, neboť zvyšují efektivnost léčby a compliance pacienta. Zároveň je třeba, aby ošetřující lékař, pacient i dispensující lékárník pátrali po duplicitě a lékových interakcích jednotlivých léčivých látek, neboť obojí může být příčinou řady lékových problémů. K duplicitní léčbě přispívá fakt, že řada různých léků obsahujících tutéž léčivou látku, aniž by název přípravku připomínal, o jakou látku se jedná. Varováním může být kazuistika SÚKLu (1) popisující případ 35letého pacienta, který onemocněl virózou a v rámci samoléčení užil 12 tablet po 500 mg paracetamolu během jednoho dne, tedy 6 gramů paracetamolu. Tato dávka způsobila akutní selhání jater s nutností transplantace. Tento článek uvádí složení kombinovaných analgetik – antipyretik (KAP), který je uveden v tabulce 1, vytvořené na základě údajů zveřejněných SÚKLe (2), a upozorňuje na rizika jednotlivých léčivých látek.

Základem kombinovaných KAP je paracetamol, méně pak kyselina acetylsalicylová (KAS) nebo kombinace obou látek (Acifein). Kombinovaná analgetika slouží k terapii slabé až středně silné bolesti a k symptomatické léčbě horečnatých infekcí dýchacích cest virového původu. Slabé opioidy (zejména kodein a dextromethorfan) jsou v těchto případech užívány k potlačení suchého nebo záchvatovitého kašle. Dalšími složkami kombinovaných analgetik-antipyretik mohou být kofein, guaifenesin, fenylefrin,

pseudoefedrin a antihistaminika, některé obsahují i vitamin C. Nurofen Stopgrip a Modafen obsahují také pseudoefedrin, ale základní účinná látka je ibuprofen, který patří mezi NSA, i když se jeho analgetické a antipyretické účinky často užívají v běžné praxi. Migranerton (kombinace s metoklopramidem) je určen pouze k léčbě akutního záchvatu migrény.

Doporučení pro léčbu bolesti, které je základním studijním materiálem, vydal kolektiv autorů v roce 2004 (2) a dále v roce 2008 (2). Oxfordská liga analgetik (4), která je v těchto publikacích citována, porovnává účinky jednotlivých léčivých látek i jejich kombinací. Oxfordská liga nás informuje, že v případě akutní (pooperační) léčby bolesti nejčastěji dosáhneme úspěchu NSA v běžných dávkách, nebo kombinací paracetamolu 650 mg se slabými opioidy (tramadol 75 mg nebo kodein 60 mg v jedné dávce) nebo metamizolem 500 mg v jedné dávce. Méně často dosáhneme úspěchu monoterapií paracetamolem nebo KAS a nejméně často monoterapií slabými opioidy. Z toho lze do jisté míry odvodit i účinnost takových léčebných postupů, nutno ale připomenout, že účinnost i tolerance analgetické léčby jsou vysoce individuální.

Léková rizika paracetamolu

Paracetamol se u dospělých pacientů v antipyretické indikaci obvykle podává v jednotlivé dávce 500 mg, avšak pro analgezii to zpravidla nestačí, jednotlivá analgetická dávka je 625–1 000 mg. Maximální denní dávka je

4 000 mg (8 tablet po 500 mg). Odstup jednotlivých dávek paracetamolu by měl být nejméně 4 hodiny. SÚKL upozorňuje (1), že u dospělých osob s hmotností pod 50 kg je jednotlivá dávka 500 mg a maximální denní dávka 3 000 mg. Při dlouhodobém podávání je vhodné denní dávky paracetamolu snížit na 2 500 mg nebo méně. Paracetamol je možno s výhodou kombinovat s KAS, s NSA nebo s propyfenazonem. Propyfenazon (např. Saridon, Valetol) patří mezi klasická analgetika pyrazolonového typu, jako je metamizol (Novalgin) a dříve oblíbený aminofenazon. Analgetický účinek paracetamolu i KAS je možno zvýšit současným podáním slabého opioidu, tedy tramadolu 37,5 až 100 mg nebo kodeinu 15 mg až 30 mg v jedné dávce. Jsou-li podávány NSA, lze jejich kombinací s paracetamolem nebo slabými opioidy dosáhnout vyššího analgetického účinku, což je principem multimodální analgezie.

Paracetamol na rozdíl od KAS nepoškozuje sliznici GIT a ani neovlivňuje krvácivost ani srážlivost. Nejčastějšími nežádoucími účinky jsou kopřivka, dále zvýšení jaterních transamináz a zvýšení hladiny kreatininu, což se vyskytuje u méně než u 1 pacienta z 1 000, kteří užívají paracetamol. Pokud jsou překročeny maximální dávky paracetamolu (1 000 mg v jedné dávce, 4 000 mg za den), stává se tento lék výrazně hepatotoxickým, běžně již při dávkách 6 000 mg denně, v ojedinělých případech i při dávkách nižších. SÚKL (6) popisuje případ mladé ženy, která nejprve užívala nimesulid 100 mg 2krát denně

Tabulka 1. Kombinovaná analgetika-antipyretika dostupná v ČR a jejich složení, podle údajů SÚKLu (5)

Název	Paracetamol	Kyselina acetylsalicylová	Opioid	Ostatní	Úhrada	Výdej v lékárně
ACIFEIN	200 mg	250 mg		kofein 50 mg	-	volný
ACYLCOFFIN		450 mg		kofein 50 mg	-	volný
ACYLPYRIN + C		320 mg		vit. C 200 mg	-	volný
APO-TRAMADOL/PARACETAMOL	325 mg		tramadol 37,5 mg		Ano	Rp
ASPIRIN C		400 mg		vit. C 240 mg	-	volný
ATARALGIN	325 mg			kofein 70 mg, guaifenesin 130 mg	-	volný
COLDREX HORKÝ NÁPOJ	750 mg			fenylefrin 10 mg, vit.C 60 mg	-	volný
COLDREX JUNIOR	300 mg			fenylefrin 5 mg, vit.C 20 mg	-	volný
COLDREX MAXIGRIP	1000 mg			fenylefrin 10 mg, vit.C 40 mg	-	volný
COLDREX NOČNÍ LÉČBA	1000 mg		dextromethorfan 15 mg	promethazin 20 mg		volný
DALERON PROTI CHŘIPCE A NACHLAZ	325 mg		dextromethorfan 15 mg	pseudoefedrin 30 mg	-	s omezením
DOLETAM	325 mg		tramadol 37,5 mg		Ano	Rp
DORETA 37,5MG/325MG	325 mg		tramadol 37,5 mg		Ano	Rp
DORETA 75MG/650MG	650 mg		tramadol 75 mg		Ano	Rp
FOXIS	325 mg		tramadol 37,5 mg		Ano	Rp
KORYLAN	325 mg		kodein 30 mg		-	Rp
MARATIA	325 mg		tramadol 37,5 mg		Ano	Rp
MEDRACET	325 mg		tramadol 37,5 mg		Ano	Rp
MIGRANERTON	500 mg			metoklopramid 5 mg	-	Rp
NEO-CEPHYL		330 mg		kofein 36,6 mg	-	volný
PALGOTAL	650 mg		tramadol 75 mg		Ano	Rp
PANADOL EXTRA	500 mg			kofein 65 mg	-	volný
PANADOL EXTRA RAPIDE	500 mg			kofein 65 mg	-	volný
PANADOL PLUS GRIP	500 mg			pseudoefedrin 30 mg	-	s omezením
PANADOL ULTRA	500 mg		kodein 8 mg	kofein 30 mg	-	Rp
PANADOL ULTRA RAPIDE	500 mg		kodein 8 mg	kofein 30 mg	-	Rp
PARALEN EXTRA PROTI BOLESTI	500 mg			kofein 65 mg	-	volný
PARALEN GRIP CHŘIPKA A KAŠEL	500 mg		dextromethorfan 15 mg	fenylefrin 5 mg		volný
PARALEN PLUS	325 mg		dextromethorfan 15 mg	pseudoefedrin 30 mg	-	s omezením
PARTRAMEC	325 mg		tramadol 37,5 mg		Ano	Rp
SARIDON	250 mg			propyfenazon 150 mg, kofein 50 mg	-	volný
TALVOSILEN	500 mg		kodein 20 mg		-	Rp
TAVOSILEN FORTE	500 mg		kodein 30 mg		-	Rp
TOMAPYRIN	200 mg	250 mg		kofein 50 mg	-	volný
TRAMADOL PARACETAMOL TEVA	325 mg		tramadol 37,5 mg		Ano	Rp
TRAMPYLA	325 mg		tramadol 37,5 mg		Ano	Rp
TRIGRIP	200 mg			kofein 25 mg, chlorfenamin 2,5 mg, vit. C 150 mg	-	volný
TUTUS	325 mg		tramadol 37,5 mg		Ano	Rp
ULTRACOD	500 mg		kodein 30 mg		-	Rp
VALETOL	300 mg			propyfenazon 300 mg, kofein 50 mg	-	volný
ZALDIAR	325 mg		tramadol 37,5 mg		Ano	Rp

Volný = volně prodejný léčivý přípravek, Rp = na lékařský předpis, s omezením = bez lékařského předpisu s omezením

po dobu šesti týdnů (i když SÚKL doporučuje podávání nimesulidu pouze po dobu 2 týdnů z důvodu možné hepatotoxicity). Poté byla žena převedena na paracetamol 1000 mg 3krát denně, současně užívala ibuprofen v neznámé

dávce. Po uplynutí jednoho týdne takové terapie byla žena hospitalizována s příznaky odpovídajícími akutnímu poškození jater, AST bylo zvýšeno na 22,32 μ kat/l a AST dokonce na 26,06 μ kat, což je hodnota 36krát vyšší než horní hranice

normálního rozmezí. Po vysazení paracetamolu hladina ALT i AST poklesla.

Mnozí lékaři a zejména farmaceuti mají přehnané obavy z hepatotoxicity terapeutických dávek paracetamolu, jak uvádí Kršiak, 2008 (7).

Tabulka 2. Názvy monokomponentních analgetik-antipyretik a vybraných slabých opioidů (5)

Analgetikum	Názvy obchodovaných monokomponentních léčivých přípravků
kyselina acetylsalicylová	ACYLPYRIN, ACYLPYRIN EFFERVESCENS, ANOPYRIN, ASPIRIN, GODASAL
paracetamol	PANADOL, PARACETAMOL (B. BRAUN, DR. MAX, KABI), PARALEN, PARALGIL, PARAMAX, PARAMEGAL, PERFALGAN
kodein	CODEIN SLOFAKOFARMA
tramadol	MABRON, NOAX, TRALGIT, TRAMABENE, TRAMADOL (MYLAN, ACTAVIS, SANDOZ), TRAMAL, TRAMUNDIN
dextromethorfan	HUMEX sirup, MEDEX VICKS, MUGOTUSSOL, ROBITUSSIN, STOPEX, TUSSIDRIL

Poškození jater po terapeutických dávkách u člověka je výjimečné a přichází v úvahu spíše při stavech s nízkými plazmatickými koncentracemi glutathionu, jako např. u anorexie, při hepatitidě C, cirhóze jater nebo AIDS. Skutečný průkaz vyššího rizika otravy paracetamolem u pacientů s poškozením jater mírného až závažného stupně však není k dispozici, u pacientů se stabilizovaným onemocněním jater zřejmě není riziko otravy vyšší než u běžné populace. Byla publikována řada kazuistik pacientů, u nichž při podávání paracetamolu s alkoholem došlo k poškození jater, kauzální vztah však není vždy zřetelný. Naopak v randomizované studii autorů Kuffner et al, 2007 (8) u alkoholiků hospitalizovaných na detoxikačním centru byl 258 z nich podáván paracetamol 4 000 mg denně po dobu tří dnů a 114 alkoholikům bylo podáváno placebo, nebyl zjištěn žádný rozdíl ve výsledcích jaterních testů ani jiných známek jaterního poškození. Dart et al, 2010 (9) v podobné studii u alkoholiků našli zvýšení ALT u pacientů s paracetamolem ze 48 na 62 IU/l a u pacientů s placebem z 47 na 49 IU/l, rozdíl byl statisticky významný, avšak klinický význam byl nepatrný. Autoři uzavírají, že podávání paracetamolu 4000 mg denně u alkoholiků, kteří nově abstínují, je bezpečné.

Podávání alternativních léků k paracetamolu, KAS nebo NSA, přináší pacientům s poškozením jater stejné, ne-li vyšší riziko poškození. Tyto léky totiž mohou zhoršit koagulopatii, vyvolat nebo zhoršit vředovou chorobu GIT (včetně potenciálně fatálního krvácení z horní části GIT) a prohloubit renální a kardiovaskulární rizika. Proto představuje paracetamol cennou léčebnou možností i pro pacienty s preexistujícím poškozením jater, je-li podáván s opatrností.

Nejčastěji jsou otravy paracetamolem způsobeny neúmyslným předávkováním paracetamolu. K tomu může snadno dojít tím, že si pacient koupí v různých lékárnách různé léky „na nachlazení“ obsahující paracetamol a tyto pak bude užívat současně. Proto je pacienty s nachlazením vhodné poučit, že mají v lékárně při nákupu analgetik – antipyretik vždy hlásit, které léky již užívají. Při podezření na otravu

paracetamolem je třeba co nejdříve podat antidotum, kterým je acetylcystein.

V zásadě platí, že paracetamol nemá žádné klinicky významné lékové interakce. Z tohoto pravidla existují dvě výjimky:

- Podávání jiných hepatotoxických látek by mohlo zvýšit hepatotoxický účinek paracetamolu.
- Paracetamol pravidelně podávaný ve vyšších dávkách může zvýšit účinnost warfarinu, toto zvýšení může být malé nebo středně velké.

Interakce paracetamolu a warfarinu

Ačkoliv ve starších studiích nebyl nalezen významný vliv paracetamolu na plazmatické koncentrace warfarinu a jeho působení na účinnost warfarinu bylo donedávna nejasné, v současné době již je prokázáno, že paracetamol účinnost warfarinu zvyšuje, neboť to dokazují nové, dvojité zaslepené prospektivní studie, např. práce autorů Zhang et al., 2011 (10). Pacientům dlouhodobě stabilizovaných na warfarinu podávaném v dávkách 2,5 až 7,2 mg denně byl po dobu 10 dnů podáván paracetamol v dávce 2 000 mg denně (n=18) nebo 3 000 mg denně (n=18) nebo bylo podáváno placebo (n=9). Již od čtvrtého dne byl pozorován statisticky významný rozdíl INR mezi skupinou s paracetamolem a skupinou s placebem. Rozdíl mezi hodnotou INR na počátku studie a desátý den studie byl u obou skupin s paracetamolem průměrně zvýšen o 0,43 jednotky INR.

Podobné výsledky přinesla i studie Parra et al, 2007 (11) pacientů užívajících paracetamol v dávkách 2 000 mg denně (n=12) nebo paracetamol v dávkách 4 000 mg denně (n=12) nebo placebo (n=12) nepřetržitě po dobu čtyř týdnů (což v běžné léčebné praxi není obvyklé). Horní terapeutická hranice warfarinu (podle indikace warfarinu 3,0 nebo 3,5 jednotek INR) byla překročena alespoň o 0,3 jednotek INR celkem 50 % pacientů s paracetamolem v dávkách 2 000 mg denně a 58 % pacientů s paracetamolem v dávkách 4 000 mg denně (a pouze 17 % s placebem). V další studii autorů Mahé et al, 2005 (12) u war-

farinovaných pacientů paracetamol v denní dávce 4 000 mg podávaný nepřetržitě po dobu dvou týdnů, což zvýšilo INR průměrně o 1,04 jednotek INR.

Odborníci se v současné době shodují, že paracetamol účinnost warfarinu zvyšuje, ale až od dávek 2 000 mg denně, pokud jsou takové podávány nepřetržitě řadu dnů po sobě. V žád-ném z odborných sdělení nebylo navrženo, že by se paracetamol s warfarinem podávat neměl nebo že by měly být podávány jen subterapeutické dávky paracetamolu. Nejprůšnější doporučení uvádí autoři studií Zhang et al. 2011 (10) a Lopes et al., 2011 (13), kteří se domnívají, že by mohlo být užitečné provést další INR vyšetření během 3 až 5 dnů od první dávky paracetamolu, pokud pacienti užívají více než 2 000 mg paracetamolu denně nepřetržitě každý den alespoň po 3 po sobě jdoucí dny. Lékař měl individuálně zvážit i další faktory, než odešle nemocného pacienta na mimořádné vyšetření INR: Jaké byly u příslušného pacienta poslední hodnoty INR, jak INR kolísá, zda došlo v poslední době ke zvýšení dávky warfarinu nebo ke změně příjmu zeleniny, jestli pacient užívá další léky, které mohou zvýšit účinek warfarinu (např. makrolidová ATB, levofloxacin, kotrimoxazol nebo metronidazol), a podobně. V každém případě je vhodné pacientům zopakovat, že mají hlásit každé známky zvýšené krvácivosti (např. podkožní hematomy, vaginální krvácení, krev v moči, černou stolicí, a další). Rozhodně nelze pacientům s bolestí odmítat analgetickou léčbu tam, kde je indikována, paracetamol pro pacienty s warfarinem představuje optimální volbu, neboť jiná analgetika – antipyretika nebo NSA s sebou nesou ještě vyšší rizika a i tramadol zvyšuje frekvenci krvácivých komplikací kumarinových antikoagulancií, jak prokázali Penning-van Beest et al, 2005 (14) i Pottegard A et al, 2013 (15).

Léková rizika kyseliny acetylsalicylové

KAS je vlastně NSA s ne příliš dobrým bezpečnostním profilem. Kontraindikována je u dětí do 16 let, u pacientů s hemoragickou diatézou, v posledním trimestru těhotenství a u osob s aktivní vředovou chorobou GIT. I anamnéza vředové choroby GIT představuje významné riziko. KAS zvyšuje hematologickou toxicitu methotrexátu, při týdenních dávkách methotrexátu 15 mg týdně a více je KAS kontraindikována.

Lékové interakce KAS

KAS má antiagregační účinky, a proto zvyšuje účinek antikoagulancií, tedy warfarinu i he-

parinů, a to i při „antiagregačních“ dávkách KAS kolem 100 mg denně. Někteří výrobci analgetik – antipyretik s obsahem KAS považují jejich podávání s antikoagulancii za kontraindikované (např. Bayer, výrobce Aspirinu). Při léčbě „kocoviny“ může podání KAS poškodit žaludek a způsobit krvácením z horní části GIT. Kromě jiného alkohol zvyšuje krvácivý účinek KAS. Vysoké dávky KAS mohou prohloubit hypoglykémii vyvolanou inzulinem nebo PAD. Ostatní nežádoucí účinky a interakce jsou podobné jako u NSA (např. snížení účinku antihypertenziv, současně podávané SSRI zvyšují možnost poškození GIT apod.) viz například Kompendium lékových interakcí Infopharm (16). Protože KAS bývá v analgeticko – antipyretické indikaci podávána krátkodobě, je klinický význam těchto interakcí sporný.

Léková rizika slabých opioidů

U nás jsou užívány tramadol a kodein jako analgetika a kodein a dextromethorfan jako antitusika. Je třeba si uvědomit, že nositelem analgetického účinku tramadolu a kodeinu není látka obsažená v léčivých přípravcích, ale její metabolit, který vzniká biotransformací tramadolu i kodeinu působením CYP2D6. U lidí s oběma defektními alelami pro CYP2D6 (pomalí metabolizátoři, asi 7 % bělochů) se tvoří aktivní metabolit pomaleji a analgetická účinnost je nižší, jak prokázali Slanař et al, 2012 (17). Naopak u osob, které mají gen pro CYP2D6 duplikován nebo multiplikován (ultra-rychlí metabolizéři, asi 10 % bělochů), se tvoří aktivní látky více a lék může zejména dětské pacienty poškodit, jak uvádí Rieder et al, 2014 (18), nebo dokonce usmrtit, jak u kodeinu prokázali Kelly et al, 2012 (19). Proto bylo užívání kodeinu u dětí nedávno přehodnoceno (20).

Nežádoucí účinky tramadolu i kodeinu jsou podobné, traduje se, že tramadol spíše vyvolává závratě, nauzeu a kolaps, kdežto kodein spíše úpornou zácpu. Oba léky mohou navodit euforii. U všech slabých opioidů je možné zneužití buď samotných léčivých látek, které mají mírné euforizující vlastnosti, nebo k výrobě silnějších drog.

Tramadol

Tramadol je stále považován primárně za slabý opioid, ale je také zpětným inhibitorem vychytávání serotoninu a noradrenalinu podobně jako některá antidepresiva. Je vhodné tramadol podávat spolu s paracetamolem, s KAS nebo s NSA tam, kde tyto léky v monoterapii nepotlačují bolest dostatečným způsobem. Je kontraindikován u pacientů léčených inhibitory MAO (z nichž u nás jsou dostupné pouze moklobemid a selegilin).

Lékové interakce tramadolu

Byly popsány kazuistiky pacientů, u nichž tramadol zvýšil účinek warfarinu. Tramadol při kombinaci s antidepresivy typu SSRI nebo tricyklickými antidepresivy může ve vzácných případech vyvolat serotoninový syndrom (křeče, horečka, třes, svalová rigidita, průjem, psychické změny), byla popsána i kazuistika serotoninového syndromu po kombinaci tramadolu s venlafaxinem a další s mirtazapinem. Autory Huang et al, 2007 (21) byla popsána kazuistika vzniku zmatenosti, podrážděnosti, halucinací, katatonie a dalších psychiatrických příznaků při kombinaci tramadolu s pethidinem. Alkohol podaný s tramadolem může zvýšit psychický útlum a depresi dechu, podobně jako u ostatních opioidů. Účinek tramadolu snižují inhibitory CYP2D6, např. paroxetin, fluoxetin nebo haloperidol, neboť snižují tvorbu aktivního (účinného) metabolitu tramadolu.

Kodein

Nežádoucí účinky jsou podobné jako u tramadolu. Vlastní analgetickou látkou je morfin, kodein se na morfin metabolizuje prostřednictvím isoenzymu CYP2D6. To je důležité proto, že existují lidé s velmi rychlou metabolizací látek na CYP2D6, u nichž se tvoří mnohem větší množství morfinu než u průměrné populace. Po běžné dávce kodeinu u takových lidí, kterým říkáme ultrarychlí metabolizátoři, dochází k předávkování, což je nebezpečné zvláště u dětí. Farmakovigilanční výbor Evropské lékové agentury (EMA) zhodnotil 6 případů dechového útlumu (z toho 3 smrtelných) u dětí léčených kodeinem v doporučených dávkách (20). Autoři Madadi et al, 2007 (22) popsali případ novorozence kojeneho matkou užívající kodein v běžných dávkách. Dítě zemřelo na útlum dechu způsobený morfinem, neboť matka byla ultrarychlým metabolizátorem CYP2D6. Proto byl příslušný Souhrn údajů o přípravku (23) pozměněn takto: Kodein je indikován pro léčbu akutní bolesti u pacientů starších 12 let, pokud bolest nemůže být zmírněna jiným analgetikem, jako je paracetamol či ibuprofen samotný. Kodein je (kromě jiného) kontraindikován u pacientů jakéhokoli věku, o nichž je známo, že jsou CYP2D6 ultra-rychlí metabolizátoři, a u kojících žen.

Lékové interakce kodeinu

Současné podávání s dalšími tlumivými látkami (vč. alkoholu) může zesílit útlum CNS i dechových funkcí. Při podání s anticholinergiky může dojít k rozvoji těžké zácpy. Jiné klinicky významné interakce s běžnými léky nejsou udá-

vány. Předpokládá se, že s warfarinem neinteraguje a že by (na rozdíl od tramadolu) neměl potencionovat vznik serotoninového syndromu. Lze očekávat snížení účinku kodeinu při současném podávání inhibitorů CYP2D6, např. paroxetinu, fluoxetinu a haloperidolu, neboť zmíněné inhibitory CYP2D6 snižují tvorbu aktivního (účinného) metabolitu kodeinu.

Dextromethorfan

Dextromethorfan je složkou volně prodejných léčivých přípravků, přesto že je řazen mezi syntetické opioidy. Účinkuje jako neselektivní inhibitor zpětného vychytávání serotoninu a jako agonista opioidních receptorů. V těle se přeměňuje na látku dextrorfan, která účinkuje jako antagonist NMDA receptorů a má halucinogenní účinky, proto bývá užíván také jako rekreační droga.

Lékové interakce dextromethorfanu jsou významné, protože dextromethorfan je substrátem CYP2D6 a tedy jeho plazmatické koncentrace jsou zvyšovány léky, které jsou inhibitory CYP2D6. Silnými inhibitory CYP2D6 je např. dronedaron, fluoxetin, paroxetin, bupropion a terbinafin a středně silnými inhibitory CYP2D6 jsou amiodaron, propafenon, fluvoxamin, sertralin, duloxetin, moklobemid, klomipramin, levomepromazin, celekoxib a ritonavir. Dextromethorfan má též serotoninergní účinky. Antidepresiva SSRI uvedená výše (fluoxetin, paroxetin, fluvoxamin a sertralin) nejen že zvyšují plazmatické koncentrace dextromethorfanu, ale navíc lze očekávat adici serotoninergních účinků dextromethorfanu i SSRI, což zvyšuje pravděpodobnost výskytu nežádoucí příhody ve smyslu serotoninového syndromu.

Léková rizika dalších složek kombinovaných analgetik-antipyretik

Propyfenazon je derivát pyrazolonu, který kromě analgetického a antipyretického působení má též určité účinky protizánětlivé. Analgetický účinek nastupuje během 30–40 minut, maxima dosahuje do 90 minut a trvá 3–5 hodin. Kontraindikací je deficit glukózo-6-fosfát dehydrogenázy (G-6 PD), porfyrie, těžká porucha funkce ledvin (clearance kreatininu pod 30 ml/min), podávání dětem do 12 let, gravidita a laktace. Opatrnosti je třeba u útlumu krvetvorby a těžší poruchy funkce jater nebo ledvin. Vzácně může způsobit leukopenii až agranulocytózu, hemolytickou anémii a velmi vzácně anafylaktickou reakci.

Fenylefrin je alfa-sympatomimetikum s dobrým vazokonstrikčním účinkem, působí de-

kongesci nosní sliznice. Alfa-sympatomimetika při nazální aplikaci mohou působit i systémově a zvýšit krevní TK a urychlit srdeční frekvenci, tím spíše když je podáme systémově (např. Coldrex). Jeho podávání je kontraindikované při současném podávání inhibitorů MAO (mezi které patří i antibiotikum linezolid), u těžké hepatální insuficience, u akutní hepatitidy, u glaukomu s úzkým úhlem a u závažné hypertenze. Zvláštní opatrnosti je třeba při současném podávání tricyklických antidepresiv, beta-blokátorů, u pacientů s hypertenzí, s hypertyreózou, s hypertrofií prostaty, s astma bronchiale, s diabetes mellitus, s feochromocytomem, s okluzivním cévním onemocněním (např. Raynaudův fenomén), s deficitem G-6 PD, s hemolytickou anémií a srdečním nebo cerebrovaskulárním onemocněním.

Pseudoefedrin je jedním ze čtyř optických izomerů efedrinu, který patří k amfetaminům. Kromě dekongescence nosní sliznice zvyšuje TK a může způsobit tachykardii. Je kontraindikován u pacientů s těžkou hypertenzí, se závažným kardiovaskulárním onemocněním, s epilepsií, s insuficiencí jater i ledvin, u pacientů léčených inhibitory MAO (mezi které patří i antibiotikum linezolid) nebo sympatomimetiky nebo barbituráty. Opatrnosti je třeba u onemocnění štítné žlázy, hypertrofii prostaty, glaukomu a astmatu. Efedrin i pseudoefedrin jsou prekurzory pro ilegální syntézu metamfetaminu.

Chlorfenamin je klasickým H1 antihistaminikem, které potlačují účinky histaminu při reakcích imunitního systému. Při chřipkových onemocněních zahrnují tyto reakce zvýšení permeability kapilár v žilní oblasti a konstrikci hladkých svalů, zvláště bronchů. Chlorfenamin potlačuje tyto procesy vyvolané histaminem, oplasknutí nosní sliznice a snížení tvorby hlenu umožní snazší dýchání. Alkohol může potencovat tlumivé účinky chlorfenaminu. Chlorfenamin podobně jako jiná klasická antihistaminika může zhoršit glaukom s úzkým úhlem, může způsobit retenci moči (pozor při hypertrofii prostaty) a opatrnosti je třeba u pacientů s hypertyreózou a s astmatem.

Guaifenezin působí sekretolyticky zvýšením objemu hlenu a zároveň sekretomotoricky přímou stimulací činnosti řasinek v dýchacích cestách. Má slabý až středně silný sedativní účinek a při podání vyšších dávek i myorelaxační účinek, což může být výhodné u bolestí vertebrogenního a muskuloskeletálního původu. Zvyšuje účinek jiných tlumivých látek včetně alkoholu, jiné interakce nejsou známy.

Kofein může zvýšit analgetický účinek analgetik-antipyretik zejména u některých cefalgii a může zmírnit ospalost, která je vyvolána současně podávanými sedativními léky (např. chlorfenamin v přípravku Trigrip). Může způsobit nespavost. Antidepresivum fluvoxamin může zvýšit plazmatické koncentrace kofeinu a prodloužit délku jeho působení.

Metoklopramid je prokinetikum a má mírný nepřímý periferní cholinomimetický účinek zprostředkovaný agonistickým působením na serotoninových 5-HT₄ receptorech. Působí antiemeticky a urychluje evakuaci žaludku a pasáže v tenkém střevě. Tímto mechanismem zvyšuje plazmatické koncentrace paracetamolu a urychluje dosažení jeho maximálních plazmatických koncentrací. Tento jev je zřejmě klinicky významný pouze u migrenózního záchvatu s bolestmi hlavy, který je doprovázen vertigem, nauzeou a zvracením. Metoklopramid může vyvolat extrapyramidové poruchy zejména u dětí a mladých dospělých, pokud by byl podáván po delší dobu nebo ve vyšších dávkách, při sporadickém jednorázovém podání dávky 5 mg je neočekáváme. Z důvodů výskytu extrapyramidových nežádoucích účinků byly v nedávné minulosti významně zúženy indikace monokomponentního metoklopramidu.

Závěr

Z uvedeného vyplývá, že informace o účinnosti a bezpečnosti léčiv se mění i u tak známých a osvědčených léků, jako jsou kodein nebo paracetamol a že závažné lékové interakce mohou způsobit i volně prodejná léčiva. Proto je třeba se pacientů dlouhodobě léčených farmaky se opakovaně ptát, jaké další léky ještě užívají. Žádný lék není absolutně bezpečný, proto je třeba přínos a užitek každého léku individuálně zvažovat, ať se jedná o lék monokomponentní nebo kombinovaný.

Literatura

1. Státní ústav pro kontrolu léčiv: Paracetamol – připomenutí bezpečnostního profilu, in: Nežádoucí účinky léčiv – informační zpravodaj 2014; 7(4): 4–6.
2. Kolektiv autorů: Metodické pokyny pro farmakoterapii bolesti. Bolest 2004; 7(Suppl 1): 1–18.
3. Kolektiv autorů: Bolest. Doporučený diagnostický a léčebný postup pro praktické lékaře, novelizace 2008. www.svl.cz
4. Bandolier extra, 2003; Acute pain. <http://www.medicine.ox.ac.uk/bandolier/extraforbando/apain.pdf>.
5. Databáze léků SUKL: <http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php>.
6. Státní ústav pro kontrolu léčiv: Hepatotoxicita nimesulidu a paracetamolu, in: Nežádoucí účinky léčiv – informační zpravodaj 2015; 8(3): 2.

7. Kršiák M: Pokroky ve farmakoterapii bolesti. Paliat med liec bolest, 2008; 1(3): 114–118.

8. Kuffner EK, Green JL, Bogdan GM, et al. The effect of acetaminophen (four grams a day for three consecutive days) on hepatic tests in alcoholic patients – a multicenter randomized study. BMC Medicine 2007; 5: 13.

9. Dart RC, Green JL, Kuffner EK, et al. The effects of paracetamol (acetaminophen) on hepatic tests in patients who chronically abuse alcohol – a randomized study. Aliment Pharmacol Ther 2010; 32: 478–486.

10. Zhang Q, Bal-dit-Sollier C, Drouet L, et al. Interaction between acetaminophen and warfarin in adults receiving long-term oral anticoagulants: a randomized controlled trial. Eur J Clin Pharmacol 2011; 67: 309–314.

11. Parra D, Bekcey NP, Stevens GR. The effect of acetaminophen on the international normalized ratio in patients stabilized on warfarin therapy. Pharmacotherapy 2007; 27(5): 675–683.

12. Mahé I, Bertrand N, Drouet L, et al. Paracetamol: a haemorrhagic risk factor in patients on warfarin. Br J Clin Pharmacol 2005; 59: 371–374.

13. Lopes RD, Horowitz JD, Garcia DA, et al. Warfarin and acetaminophen interaction: a summary of the evidence and biologic plausibility. Blood 2011; 118(24): 6269–6273.

14. Penning-van Beest F, Erkens J, Petersen KU, et al. Main Comedication associated with major bleeding during anticoagulant therapy with coumarins. Eur J Clin Pharmacol 2005; 61: 439–444.

15. Potttgard A, Meegaard PM, Holck LHV, et al. Concurrent use of tramadol and oral vitamin K antagonists and the risk of excessive anticoagulation: a register-based nested case-control study. Eur J Clin Pharmacol 2013; 69: 641–646.

16. Kompendium lékových interakcí Infopharm, elektronická publikace, verze platná od 1. 7. 2015, www.drugagency.cz

17. Slanař O, Dupal P, Matoušková O, et al. Tramadol efficacy in patients with postoperative pain in relation to CYP2D6 and MDR1 polymorphism. Bratisl Lek Listy 2012; 113: 152–155.

18. Rieder MJ, Carleton B. Pharmacogenomics and adverse drug reactions in children. Front Genet 2014; Apr 16;5:78. doi: 10.3389/fgene.2014.00078. eCollection 2014.

19. Kelly LE, Rieder M, van den Anker J, et al. More codeine fatalities after tonsillectomy in North American children. Pediatrics 2012; 129 (5): e1343-7. doi: 10.1542/peds.2011-2538. Epub 2012 Apr 9.

20. SÚKL, <http://www.sukl.cz/kodein-omezeni-pouzivani-u-deti-k-uleve-od-bolesti?highlightWords=kodein>.

21. Huang SS, Jou SH, Chiu NY. Catatonia associated with co-administration of tramadol and meperidine. J Formos Med Assoc 2007; 106: 323–326.

22. Madadi P, Koren G, Cairns J, et al. Safety of codeine during breastfeeding: fatal morphine poisoning in the breastfed neonate of a mother prescribed codeine. Can Fam Physician 2007; 53: 33–35.

23. Souhrn údajů o přípravku Codein Slovafarma. Zentiva, 2013, <http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php>.

Článek přijat redakcí: 11. 9. 2015

Článek přijat k publikaci: 30. 10. 2015

MUDr. Michal Prokeš

Infopharma a.s.

Hvoždanská 2 053/3, 148 01 Praha 4

prokes@drugagency.cz