

UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE

FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ

Katedra farmakologie a toxikologie

Iva Štuková

**VÝDEJ POTENCIÁLNĚ NÁVYKOVÝCH LÁTEK
V LÉKÁRNĚ**

Rigorózní práce

Vedoucí rigorózní práce: Prof. MUDr. Peter Višňovský, CSc.

Děkuji prof. MUDr. Peterovi Višňovskému, CSc. za odborné vedení rigorózní práce, pomoc při práci a poskytování materiálů.

OBSAH

1. ÚVOD.....	5
2. OBECNÁ ČÁST.....	7
2.1. Základní pojmy.....	7
2.2. Zneužívané léky.....	11
2.2.1. Analgetika.....	12
2.2.1.1. <i>Bolest</i>	13
2.2.1.1.1. Nociceptivní bolest.....	15
2.2.1.1.2. Neuropatická bolest.....	15
2.2.1.2. <i>Vnímání bolesti</i>	16
2.2.1.3. <i>Léčba bolesti</i>	17
2.2.1.3.1. Neopioidní analgetika.....	19
2.2.1.3.1.1. Kyselá antipyretická analgetika.....	19
2.2.1.3.1.2. Nekyselá antipyretická analgetika.....	27
2.2.1.3.1.3. Analgetika bez antipyretického-antiflogistického účinku.....	31
2.2.1.3.2. Opioidní analgetika (opioidy).....	32
2.2.1.3.2.1. Opioidní receptory.....	32
2.2.1.3.2.2. Endogenní opioidy.....	34
2.2.1.3.2.3. Ligandy opioidních receptorů.....	35
2.2.1.3.2.4. Farmakologie opioidů.....	36
2.2.1.3.2.5. Opioidní analgetika.....	39
2.2.1.3.2.6. Léčba opioidními analgetiky.....	45
2.2.1.3.3. Další léky v terapii bolesti.....	47
2.2.1.3.4. Analgetické směsi.....	51
2.2.2. Benzodiazepiny.....	52
2.2.2.1. <i>Farmakologie benzodiazepinů</i>	53
2.2.2.1.1. Mechanismus účinku.....	53
2.2.2.1.2. Farmakokinetika.....	54
2.2.2.1.3. Nežádoucí účinky.....	56
2.2.2.1.4. Kontraindikace.....	58
2.2.2.1.5. Lékové interakce.....	59
2.2.2.2. <i>Indikace benzodiazepinů</i>	59

2.2.2.2.1. Benzodiazepiny v léčbě úzkostí.....	60
2.2.2.2.2. Benzodiazepiny v terapii nespavosti.....	62
2.2.2.2.3. Benzodiazepiny jako myorelaxancia.....	65
2.2.2.2.4. Benzodiazepiny jako antiepileptika.....	66
2.2.2.2.5. Benzodiazepiny v dalších indikacích.....	66
3. EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST.....	67
3.1. Cíl práce.....	67
3.2. Metodika.....	67
3.3. Výsledky.....	68
3.3.1. Rozdělení klientů.....	68
3.3.2. Vydané léky.....	70
3.3.2.1. Anxiolytické léky.....	72
3.3.2.2. Hypnosedativní léky.....	75
3.3.2.3. Analgetické léky.....	77
3.4. Souhrn výsledků.....	78
4. DISKUZE.....	79
5. ZÁVĚR.....	81
6. LITERATURA.....	82

1. ÚVOD

Závislosti na návykových látkách představují celosvětový závažný problém a proto jsou příčiny a mechanismy jejich rozvoje již desítky let intenzivně studovány. V posledních asi dvaceti letech je kladen zvláštní důraz na studium biologických (farmakologických) aspektů závislosti, jejichž poznání by mohlo významně přispět k prevenci i léčbě drogových závislostí. Drogová závislost je nejužívanější označení pro stav uváděný také jako toxikomanie nebo závislost na návykových látkách. Drogou jsou zde míněny návykové látky, tedy psychotropně aktivní látky, které jsou schopny navodit stav náruživosti (tj. velmi těžce zvladatelnou potřebu opakovaného nutkavého užívání těchto látek). /www.drogy-net.cz, 2006/

Historie užívání drog je stará jako lidstvo samo. Například vlastnosti makové šťávy byly doložitelně známy na území starodávné Mezopotámie, ve starém Egyptě (14. století př.n.l.) se mák pěstoval na větších plochách a byl z něj vyráběn božský lék proti bolesti - opium. Obličeje sošek ze starověké Kréty (13. století př.n.l.), mají zvláštní výraz extáze v opiovém opojení a jsou jedním z dokladů toho, že od pradávna byly známy nejen léčebné, ale i opojné vlastnosti opia. Jednou z nejstarších kulturních rostlin lidstva je i konopí. V indické literatuře (kolem roku 800 př.n.l.) je konopí uváděno jako lék proti mnoha nemocím a zároveň je popisováno i jeho užití v duchovní sféře. Důležitou součástí dějin náboženství snad ve všech částech světa byly (a někde dosud jsou) halucinogenní drogy. /www.sananim.cz, 2004/

Nicméně teprve s dobou velkých objevů v 19. století, s rozvojem farmaceutického výzkumu a průmyslu dochází k opravdu masovému rozšiřování drog zejména v Evropě a Severní Americe. V prvních odvážných krocích „rozvoje a pokroku“ lze asi jen ztěží předvídat všechny možné nežádoucí důsledky. Od počátku 20. století společenské hodnocení postupně vede k rozdělení drog na legální (alkohol, nikotin) a nelegální (např. kokain, heroin, konopí). Výroba nelegálních drog je zakázána a trestána (např. výroba heroínu je od r. 1925 nelegální) nebo v případě důležitých léčiv jsou velmi zpřísněna pravidla zacházení s těmito látkami. /Fišerová, 2006/ V našich podmínkách vymezuje zacházení s návykovými látkami zákon č. 223/2003 Sb., o návykových látkách a změně některých dalších zákonů, ve znění pozdějších předpisů, který upravil zákon č. 167/1998 Sb., o návykových látkách. /Fialová, 2006/

Léková závislost je velkým problémem, kterému zatím nebyla věnována dostatečná pozornost. Lékové závislosti se dosti podceňují a pokládají se za méně problematické ve srovnání se závislostmi na jiných drogách. Jsou však velmi úporné a obtížně léčitelné. Problémem je, že dlouho probíhají skrytě (jde prakticky o jedinou závislost, která nemá své společenství, skupinové rituály) a často za podpory rodiny a zdravotnického systému. /www.drogy-info.cz, únor 2006/ Epidemiologický výzkum na tomto poli byl a je poněkud omezen skutečností, že neexistuje žádná obecně přijímaná definice zneužívání předepisovaných léčiv. Uvedený jev se týká různých skupin účinných látek. Jedná se především o nejčastěji zneužívaná analgetika, po nichž následují anxiolytika, stimulantia a sedativa. Podle údajů National Household Survey on Drug Abuse z roku 2003 přiznalo 2,7 % populace (osoby nad 12 let věku), že během posledního měsíce užily psychoaktivní léčiva vázaná na lékařský předpis z jiných než zdravotních důvodů. /www.drogy-net.cz, listopad 2006/

V této práci jsou shrnuta data o výdeji potenciálně návykových léků v lékárně Platan, v Semilech na poliklinice v průběhu roku 2005. Jedná se o léky, které nepodléhají zákonným ustanovením o omamných a psychotropních látkách, ale jsou vydávány na lékařský předpis běžného typu. Cílem je přispět ke zmapování reálné situace ve výdeji a spotřebě léčivých přípravků s návykovým potenciálem.

2. OBECNÁ ČÁST

2.1. Základní pojmy

Psychoaktivní látka je látka, která vyvolává závislost, je předmětem zneužívání, může vyvolat potřebu opakovaného užívání.

Psychoaktivní látky lze rozdělit do tří skupin: Látky s převážně tlumivým účinkem na CNS (opioidní analgetika, hypnosedativa, anxiolytika, ethanol, organická rozpouštědla, anestetika). Psychomotorická stimulantia (amfetaminy, kokain, kofein, nikotin). Psychotomimetika (halucinogeny) (LSD, meskalin, psilocybin, fencyklidin, kanabinoidy). /Fendrich a kol., 2002/

Drogová závislost (*toxikomanie, narkomanie, léková závislost*) podle definice WHO: je stav psychický nebo fyzický, vyplývající z působení léčiva nebo psychotropně účinné látky na organismus, charakterizovaný změnami chování a dalšími reakcemi, mezi něž patří zejména chorobné lpění na kontinuálním nebo opakovaném podávání psychotropně působící látky. Příčinou chorobného lpění jsou nejen samotné psychotropní účinky, ale také snaha předcházet nežádoucím stavům způsobeným chyběním účinné látky (drogy). /Martínková a kol., 2001/

Nutkání užívat tyto látky může dosáhnout různého stupně. V nejjednodušším případě jde o „psychickou závislost“. Tomuto stavu se také říkávalo vznik návyku. V mnoha případech jsou takoví lidé schopni přivod látky kdykoli ukončit, aniž je to nějak ohrozí, třebaže je to spojeno s určitými psychickými obtížemi. V jiných případech již není možné bez donucení přivod látky přerušit; přerušeni přivodu může dokonce vyvolat těžké fyzické poškození, případně i smrtící. Metabolické pochody těchto lidí jsou již plně zaměřeny na stálou přítomnost příslušné látky v organismu. Hovoříme o „fyzické závislosti“ anebo také „toxikomanii“. Z praktických důvodů se psychická a fyzická závislost od sebe odlišují, ačkoli přechody mohou být zcela plynulé. /Lüllmann a kol., 2002/

Látková závislost není jen řečnický obrat nebo ustálené slovní spojení ve funkci odborného termínu. Vyjadřuje výstižně podřízený vztah postiženého k návykové látce, která ho nutí ve vážných případech žít od jedné dávky k druhé a získávat drogu jakýmkoliv způsobem, i nezákonným. /Fendrich a kol., 2002/ Stav drogové závislosti je již řadu let řazen mezi chronická onemocnění CNS. Některé závislosti mají přesná označení

v Mezinárodní klasifikaci nemocí (např. závislost na nikotinu má označení MKN-10, F 17.2). Drogové závislosti jsou tedy posuzovány jako onemocnění, která je možno diagnostikovat, je třeba je léčit a kterým je možno předcházet. /www.lf3.cuni.cz, únor 2006/

Faktory vzniku látkové závislosti: Z hlediska příčin vzniku látkové závislosti lze rozlišit nejméně tři skupiny zúčastněných činitelů. Jsou to psychoaktivní látka, člověk a prostředí. Psychoaktivní látka, ať je to již zneužívaný legálně získaný lék, tabák, alkohol nebo ilegální heroin, kokain či LSD, je nesporně základní, avšak ne jediný důležitý činitel vzniku závislosti. /Fendrich a kol.,2002/

Závislost na lécích je jenom částí celé problematiky látkové závislosti. Je to však část velmi závažná vzhledem k povaze zneužívaných látek – léky běžně a často užívané. Může na ně vzniknout závislost - závislost na anxiolyticích, sedativech, hypnoticích, látkách tlumících bolest (analgeticích). Mezi látky s návykovým potenciálem dále patří do jisté míry i antidepresiva, antiparkinsonika, anabolika, dokonce i laxativa. /Fendrich a kol.,2002/

Zneužívání léků (*Lékový abusus*) – nadměrné užívání (zneužívání) léčiv pro nemedicínské účely, ve velkých dávkách a neúměrně dlouhodobě. /Martínková a kol., 2001/

Psychická závislost – projevuje se nutkáním látku znovu užít; nebezpečné abstinenci příznaky nevznikají. Návykové látky aktivují dopaminergní neurony ve středním mozku s projekcí do nucleus accumbens a do limbického systému. Může jít o zvýšené uvolňování dopaminu z příslušných neuronů (amfetaminy), nebo o blokádu zpětného vychytávání. Předpokládají se i další dráhy, jejichž aktivace je spojena s pocitem uspokojení, odměny, např. dráhy aktivované opioidy. Kromě dopaminu se v procesu zúčastňují i další neurotransmitery, např. serotonin, GABA. /Fendrich a kol.,2002/

K charakteristice patří: - touha (nikoli však bezpodmínečné nucení) stále užívat tuto látku, aby bylo dosaženo zvýšeného pocitu libosti, vyvolaného přípravkem,

- jen mírný nebo žádný sklon ke zvyšování dávky,
- určitý stupeň psychické závislosti na účincích látky, ale chybění fyzické závislosti, a proto žádné somatické abstinenci příznaky při odnětí látky,
- škodlivé účinky, pokud jsou vůbec přítomny, se týkají v první řadě jednotlivce samotného /Lüllmann a kol.,2002/

Fyzická závislost (*somatická*) – změněný fyziologický stav (neuroadaptace), který nezbytně vyžaduje další podávání účinné látky, aby se zabránilo vývoji abstinčního syndromu /Martínková a kol.,2001/. Nejdůležitější kritérium diagnózy fyzické závislosti je abstinční syndrom /Fendrich a kol.,2002/

Charakterizují ji: - nepřekonatelná touha nebo nepřekonatelné nucení látku dále užívat a mít ji k dispozici za každou cenu,

- sklon ke zvyšování dávek, protože se zvyšuje návyk,
- fyzická a psychická závislost na účinku látky, při přerušení dalšího přívodu se rozvíjejí somatické abstinční příznaky,
- škodlivé působení na jednotlivce i na společnost /Lüllmann a kol.,2002/

Návyk (tolerance) – stav, kdy po opakovaném podání látky je třeba zvyšovat dávku, aby bylo dosaženo určitého účinku. Návyk se může vyvinout vůči různým skupinám léčiv, nejen vůči psychotropním látkám. Je projevem čistě somatických pochodů a může mít rozdílné příčiny. /Lüllmann a kol.,2002/

Farmakodynamická (tkáňová) tolerance souvisí s fyzickou závislostí, odráží adaptaci tkání na opakovanou přítomnost látky v organismu; vysvětluje se změnami počtu nebo citlivosti receptorů. Farmakokinetická (metabolická) tolerance je důsledkem enzymové indukce jako urychlení metabolismu. Podmíněná (naučená) tolerance se vysvětluje získaným ovládním motoriky (rovnováha alkoholika), podmíněnou reakcí na podnět (injekční stříkačka, zápach látky). /Fendrich a kol.,2002/

Abstinční syndrom – („absták“) je vyvolán náhlým nedostatkem účinné látky (po předchozí opakované aplikaci) a je obecně charakterizován „rebound“ účinky na úrovni těch cílových struktur, které byly látkou původně ovlivněny. Např. nedostatek látek tlumících CNS vyvolává opak jejich účinku, tj. snížení prahu pro vyvolání křečí a spontánní křeče. /Martínková a kol.,2001/

Abstinční příznaky (syndrom z vysazení látky) mohou být nenápadné (zívání, pocení, sekrece z nosu, slzení), nepříjemné (třesavka, neklid, úzkost, dysforie, střídání pocitu tepla a chladu, nevolnost, zvracení, průjem nebo zácpa, poruchy spánku) až nebezpečné (pokles krevního tlaku až kolaps, svalové křeče, delirium). /Fendrich a kol.,2002/

Příznaky abstinčního syndromu jsou tím závažnější a časový interval, za který se po posledním podání projeví, tím kratší, čím vyšší dávka byla užívána, a čím delší byla

celková doba expozice. Důležitý je také biologický poločas dané látky. Symptomy slabší intenzity jsou typické pro látky, které se eliminují pomalu, např. metadon, fenobarbital a diazepam. Abstinenční syndrom se projeví po delší době latence a má protražovanější průběh. / Martínková a kol.,2001/

Rizika vyvolaná závislostí - rozvoj závislosti nebo chorobné touhy znamená pro příslušnou osobu silné ohrožení. Každé trvalé užívání omamné látky poškozuje organismus a ovlivňuje psychickou pohodu. „Být závislý“ je těžké onemocnění s malou (asi třetinovou) vyhlídkou na uzdravení. Postižení mají výrazně omezenou životní perspektivu. /Lüllmann a kol.,2002/

Akutní intoxikace - přechodný stav následující po užití psychoaktivní látky, je charakterizován klinicky významnou poruchou vědomí, poznávání, vnímání, emotivity nebo chování. K tomu přistupuje narušení fyziologických funkcí (křeče, kardiovaskulární poruchy, poruchy dýchání), někdy s trvalými až fatálními následky.

Chronická intoxikace - stav vyvolaný dlouhodobým zneužíváním psychoaktivních látek. Může vést k trvalému poškození organismu. Změny se týkají fyziologických, psychických i behaviorálních funkcí. Účinky téže látky se mohou v jednotlivých případech lišit. /Fendrich a kol.,2002/

2.2. Zneužívané léky

Velké skupiny zneužívaných léků tvoří zejména léčiva s opioidním a benzodiazepinovým charakterem, která lze zařadit do několika skupin. Tvoří je analgetika, hypnosedativa a anxiolytika. Jednotlivé léky existují samostatně jako generická léčiva nebo ve směsích s různými dalšími účinnými látkami, které však izolovaně nepůsobí závažnější poruchy typu závislosti. Některé složky kompozitních léků pak mohou sloužit jako prekurzory k výrobě ilegálních drog. /Kalina a kol.,2003/

Ve většině případů se jedná o preparáty aplikované per os, vstřebávané ze zažívacího traktu. Některá opioidní analgetika tramadol (Tramal inj.), petidin (Dolsin inj.), pentazocin (Fortral inj.), či vlastní morfin lze užít i parenterálně (intramuskulárně či intravenózně). Z benzodiazepinových anxiolytik je k injekčnímu použití diazepam (Apaurin inj.), či clonazepam (Rivotril inj.) /www.drogy-info.cz, únor, 2006/

Hlavním společným účinkem analgetik, hypnosedativ a anxiolytik je útlum centrální nervové soustavy (CNS). Chronické užívání vede k psychické až i somatické závislosti na dané návykové látce, a to i u uživatelů, kteří ji dostávají jako lék na lékařský předpis. Pokud má uživatel obvyklou dávku své drogy, svého léku, nemusí se to na jeho chování nijak výrazněji projevit.

Při chybění léku – drogy se objevuje odvykací syndrom charakterizovaný často „pouze“ zvýrazněnými příznaky poruch, kvůli kterým byl lék ordinován. U závažnějších abstinčních projevů dochází až k těžko snesitelným, v krajním případě i život ohrožujícím projevům (křeče, kardiovaskulární selhání). /Kalina a kol.,2003/

Zneužívání léčiv obecně se stalo vážným problémem, a to z velké části pro zneužívání analgetických látek. Obzvláště problematické je samoléčitelství vysokými dávkami těchto silně účinných farmak. Snadná dostupnost způsobuje, že i při zcela banálních potížích někteří lidé zbytečně sahají k „prostředkům proti bolestem“. Dělalí to v hluboké neznalosti nebezpečí, která to přináší – např. vznik žaludečního vředu, poruchy ledvin anebo i medikamentózně podmíněné bolesti hlavy. Vždyť existuje např. „aspirinová bolest hlavy“, kterou vyvolává teprve toto analgetikum a která se dalším podáváním vyšších dávek ještě prohloubí. Přerušit takový bludný kruh je často úkol velmi naléhavý, ale mimořádně obtížný. /Lüllmann a kol., 2002/

Lékové závislosti se dosti podceňují a pokládají se za méně problematické ve srovnání se závislostmi na jiných drogách. Jsou však velmi úporné a obtížně léčitelné. Dalším problémem je, že dlouho probíhají skrytě (jde prakticky o jedinou závislost, která

nemá své společenství, skupinové rituály) a často za podpory rodiny a zdravotnického systému. /www.drogy-info.cz, únor, 2006/

Tabulka 1.: Příklady léků s možným vznikem závislosti

Skupina	Příklady léků
Analgetika	Acylcoffin, Coldrex, Dinyl, Korylan, Alnagon, Tramal Morfin, Dolsin, Diolan, Codein
Sedativa	Bellaspon
Hypnotika	Rohypnol, Hypnogen, Stilnox
Anxiolytika	Neurol, Xanax, Elenium, Diazepam
Ostatní	Fenmetrazin, Ritalin, Adipex retard, Solutan Ipecarin, Kodynal

2.2.1. Analgetika

Analgetika jsou léčiva používaná k tlumení bolesti. /Suchopár a kol., 1999/ Nejčastější typy bolesti, pro které se analgetika používají, jsou bolesti hlavy, zubů, svalové bolesti a bolesti při menstruaci, často též artritické potíže. Bolest hlavy se vyskytuje asi jednou za týden u 15 % populace, chronické každodenní bolesti hlavy postihují odhadem 4 % obecné populace. Vyskytují se dvakrát častěji u žen než u mužů a mohou se objevit v kterémkoli věku od 5 do 80 let. /www.mednews.cz , leden 2004/

Podle mechanismu účinku je lze rozdělit na dvě základní skupiny:

Neopioidní analgetika (*analgetika-antipyretika*) – jejich mechanismus účinku spočívá buď v inhibici cyklooxygenázy a v dalším působení na mediátory bolesti a zánětu (kyselina acetylsalicylová, salicyláty a další nesteroidní analgetika, z nichž některá mohou přímo blokovat prostaglandinové receptory), nebo v kombinovaném periferním a centrálním působení, které není zprostředkováno opioidními receptory (paracetamol, aminophenazon a jeho deriváty). /Suchopár a kol., 1999/

Do neopioidní skupiny se řadí analgetika, která neinteragují s opioidními receptory. Většina z nich má středně silný analgetický účinek.

Dělení neopioidních analgetik dle chemické povahy a místa účinku:

- kyselá antipyretická analgetika, synonymum: nesteroidní antirevmatika
- nekyselá antipyretická analgetika
- analgetika bez antipyretického-antiflogistického účinku /Adam a kol., 2003/

Opioidní analgetika (*analgetika-anodyna*) – jejich mechanismus účinku spočívá v agonistickém (morfin, ethylmorfin, bezitramid, piritramid, pethidin, fentanyl a jeho deriváty, kodein a jeho deriváty), částečně agonistickém (buprenorfin) nebo agonisticko-antagonistickém působení na opioidních receptorech; širší účinek z hlediska ovlivnění neurotransmisí mají tramadol a tilidin (např. u tramadolu je prokázáno jeho působení nejen na opioidní receptory, ale i na systém zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu). /Suchopár a kol., 1999/

2.2.1.1. Bolest

Bolest je nejčastějším příznakem nemoci či známkou jakéhokoli poškození organismu. Informuje o hrozící nebo již vzniklé škodě a jejím základem je množství procesů humorálních a nervových, tvořících velmi komplexní složitý soubor dějů na úrovni receptorů, míchy, mozkového kmene i mozkové kůry, obsahujících řadu modulačních i zpětnovazebných mechanismů. Účelem dějů je poškození zabránit nebo eliminovat její příčinu na minimum. Intenzivní a dlouhotrvající bolest však má účinky nepříznivé až škodlivé.

Kromě všeobecně známého nepříjemného pocitu, omezení fyzické i duševní výkonnosti, vyvolává řadu složitých pochodů v organismu, jež mohou vyústit až do šoku. Proto bolest potlačujeme, i když jsme si vědomi, že jde často o terapii vysloveně symptomatickou, postihující pouze příznaky, nikoli příčinu nemoci. /Martínková a kol., 1984/

Emoční a psychická reakce na bolestivý podnět je velmi individuální. Vnímání bolesti může výrazně ovlivnit řada faktorů, jako je strach, úzkost, deprese či stres. /Lincová a kol., 2002/ Bolest sama také vyvolává u nemocných pocity úzkosti, strachu a deprese a tato nepříznivá psychická reakce může zpětně akcentovat bolestivé podněty. /Klener, 2002/

Akutní bolest může být považována za symptom onemocnění či úrazu, chronická a opakující se bolest je specifickým zdravotnickým problémem, je samostatným onemocněním.

Syndrom chronické nenádorové bolesti se vyznačuje stížností na bolest tělesnou nebo útrobní, trvající déle než 3-6 měsíců. Za chronickou je třeba považovat bolest i při kratším trvání, pokud přesahuje dobu pro dané onemocnění či poruchu obvyklou. Chronická, dlouhotrvající bolest nemá žádnou biologicky užitečnou funkci a je zdrojem tělesných, duševních i sociálních útrap. Cílem léčebných postupů u chronické bolesti bývá úprava a event. obnovení funkční zdatnosti v dosažitelné míře v oblasti fyzické, psychické i sociální za použití postupů farmakologických a nefarmakologických. /Lincová a kol., 2002/

Tabulka 2: Rozdíly mezi akutní a chronickou bolestí /Kozák a kol., 2004/

	<i>Akutní bolest</i>	<i>Chronická bolest</i>
<i>Charakter</i>	Symptom	Syndrom, onemocnění
<i>Biologický význam</i>	Pozitivní, obrana organismu, signál nemoci	Negativní, škodlivý, destruktivní
<i>Patofyziolog.mechanismy</i>	Relativně jednoduché	Komplexní, složité
<i>Vegetativní odpověď</i>	Bezprostřední, krátkodobá, ↑tonus sympatiku, stresová reakce	Udržovaná, nevýrazná
<i>Psychické reakce</i>	Anxieta	Deprese
<i>Chování</i>	Ochranné, reaktivní	Naučené, bolestivé
<i>Léčbu určuje a řídí</i>	Praktik, specialista	Algeziolog, tým odborníků
<i>Rozsah terapie</i>	Farmakoterapie je klíčová	Multimodální, biopsychosociální, komplexní
<i>Farmakoterapie</i>	Analgetika	Analgetika, adjuvantní a pomocné léky
<i>Analgetický efekt terapie</i>	Výrazný	Často nevýrazný

Somatická bolest se vyskytuje v důsledku aktivace periferních receptorů (nociceptorů). Klasifikovat ji můžeme jako povrchovou (reagují receptory v kůži) a hlubokou (pocítujeme ji ve svalech, kostech, kloubech, patří sem i bolest hlavy). Viscerální neboli útrobní bolest přichází po aktivaci nociceptorů ve vnitřních orgánech těla. Častý je křečovitý nebo pulsující charakter bolesti.

Při neuropatické bolesti jsou porušeny nervy v periférii nebo CNS. Její ovlivnění analgetiky je velmi obtížné. /Miloschewski, 1999/

2.2.1.1.1. Nociceptivní bolest

Nociceptivní bolest vzniká podrážděním receptorů pro bolest (nociceptorů) umístěných v jednotlivých orgánech a tkáních. Lze je dále dělit na viscerální a somatické. /Adam a kol., 2003/.

Viscerální bolest má charakter difúzní, tupé, tlakové, při zánětlivých změnách i pálivé, špatně lokalizovatelné bolesti hluboko v organismu. U některých nemocných se objevuje kolikovitě zesílení bolestí. Viscerální bolesti bývají velmi intenzivní a trvalé. Záchvaty kolikovitých bolestí naopak trvají jen několik minut a bývají při nich doprovodné vegetativní příznaky (pocení, nevolnost, zvracení).

Viscerální bolest vzniká v hrudníku, břiše anebo pánvi při nadměrném roztažení dutých orgánů (koliky), dále při nedostatečném prokrvení srdce nebo hladké svaloviny (ischemická bolest) a také při zánětech. /Adam a kol., 2005/

Nemocný není schopen bolest přesně lokalizovat. /Klener, 2002/

Somatická bolest je bolest kostí a periostu, bolest měkkých tkání, infiltrace měkkých tkání, komprese a infiltrace cév s jejich následnou okluzí, lymfedémy s následnými poruchami prokrvení, nekrotizující nádory sliznic a kůže s ulceracemi a perforacemi. /Adam a kol., 2003/

Somatická bolest vzniká drážděním nebo senzibilizací specifických receptorů (nociceptory, mechanické receptory) v kůži nebo podkožních tkáních. Nemocný ji zpravidla může přesně lokalizovat. Receptory mohou být drážděny mechanicky nebo chemicky (uvolněním bradykininu, prostaglandinů, histaminu a jiných mediátorů). /Klener, 2002/

2.2.1.1.2. Neuropatická bolest

Neuropatická (synonymum neurogenní) bolest vzniká přímým drážděním nervového vlákna nebo centrálních nervových drah. Neuropatické bolesti lze rozdělit na periferní a na bolesti centrální při nádorovém či ischemickém postižení některých mozkových nebo míšních struktur. Bolesti bývají hodnoceny jako silné až nesnesitelné. Často bývají přítomny i výpadky hybnosti různého rozsahu, jsou změněny reflexy. /Adam a kol., 2003/

Neuropatická bolest je častým příznakem řady onemocnění nervového systému a přetrvává velmi dlouho. Může vést ke vzniku chronického bolestivého syndromu. Periferní neuropatická bolest vzniká u neuropatií různé etiologie. Mezi zánětlivé příčiny

patří např. postherpetické neuralgie. Častý vznik neuropatické bolesti je u metabolických poruch (diabetické, uremické, paraneoplastické neuropatie). /Štětkářová, 2006/

2.2.1.2. Vnímání bolesti

Bolest je komplexní vjem, jehož podkladem mohou být poměrně jednoduché somatické pochody.

Vznik impulzu: Vyvolání bolestivého impulzu obvykle začíná aktivací „receptorů pro bolest“. /Lüllmann a kol.,2002/ Periferní nociceptory jsou volná nervová zakončení bipolárních aferentních neuronů, jejichž těla leží ve spinálním gangliu. Z funkčního hlediska existují nociceptory s nízkým a vysokým prahem podráždění. „Spící“ nociceptory reagují na mechanická, termická a chemická podráždění pouze tehdy, když tato podráždění dosáhnou vyšší intenzity, kdy již dochází k poškození tkání, při kterém se uvolní řada mediátorů ovlivňujících nociceptory. . /Lincová, 2002/

Při zničení či poškození buňky a tkáně zánětem, nádorem či jiným mechanismem se uvolňují alogenní substance (ionty K^+ , H^+ , serotonin, histamin, volné radikály, NO, puriny ve formě fosfátů, serotonin, substance P, neurokinin A a B, bradykinin, kallidin, T-kinin), které stimulují nociceptory. Vjem bolesti také způsobují mediátory aferentních (substance P) anebo eferentních neuronů (acetylcholin), či látky dostávající se do tkání z krve (bradykinin). Klíčovou roli při vnímání bolesti mají prostaglandiny. Vjem bolesti sice přímo nezpůsobují, zato jej výrazně zesilují. /Adam a kol., 2005/

Z nociceptorů se bolestivý signál šíří sensorickými neurony. Impulzy přivedené tímto prvním neuronem do zadních míšních rohů se zde přepojí na aferentní dráhu v přední části míšních provazců a vedou do mozku. Talamus, limbický systém a senzitivní kůra mozková se podílejí na zpracování a uvědomění si bolestivého impulzu. /Lüllmann a kol.,2002/

Uvědomění si bolestivého impulzu závisí mj.na afektivní situaci postiženého. Intenzitu vnímání bolesti značně ovlivňuje okamžitá psychická situace a určují ji i zevní okolnosti (od všeobecné paniky v okolí postiženého až po bezesný klid na lůžku v naprosté izolaci). /Lüllmann a kol.,2002/ K lokalizaci bolesti, určení původu a zdroje bolesti a ke koordinované odpovědi na bolest dochází v mozkové kůře. /Lincová, 2002/

Také *vedení bolestivých impulzů* podléhá modulaci v míše. Odstupující neurony antinociceptivního systému mohou inhibovat převádění impulzů z buňky na buňku.

Významnou úlohu v antinociceptivním systému má řada transmiterů, zejména endogenní opioidy /Lüllmann a kol.,2002/ a biogenní aminy (noradrenalin, serotonin, dopamin) uvolňované z descendentních inhibičních drah, které vedou z mezimozku a mozkového kmene do zadních rohů míšních, kde inhibují přenos bolestivého vzruchu na druhý neuron dráhy bolesti. Tlumivý modulační vliv v míše má také kyselina gama aminomáselná (GABA).

Transmise bolestivých vzruchů z periferie do vyšších etáží CNS může být modifikována již na míšní úrovni v tzv. hradlovém (vrátkovém) systému. Zde může dojít k potlačení bolestivého podnětu ještě dříve, než bolest vstoupí do vědomí. /Lincová, 2002/

Nervová vlákna převádějící bolest jsou málo myelinizovaná či nemyelinizovaná typu A δ a C. Bolest přenášená A δ vlákny má charakter jasné bolesti, zatímco bolest přenášená C vlákny je tupá a špatně lokalizovatelná. /Adam a kol.,2005/

2.2.1.3. Léčba bolesti

Akutní bolest trvá krátkodobě (řádově dny až týdny) a má tzv.ochranný charakter, tedy upozorňuje na možné poškození organismu. Léčení prvotní příčiny základního onemocnění je v léčbě akutní bolesti základním a logickým medicínským krokem. Ani v této fázi onemocnění by však nemocný neměl trpět bolestí a to nejen z hlediska lékařské etiky. Symptomatická léčba má hluboký smysl a akutní bolest je nutno razantně léčit. Jinak dochází k rozvoji nepříznivých patofyziologických změn a prohloubení stresu se všemi důsledky. Efektivně vedená léčba akutní bolesti má preventivní význam z hlediska rizika přechodu do chronické bolesti. Rozhodující vliv v pohotovém ovlivnění bolesti má farmakoterapie. Pro akutní bolest, ve srovnání s chronickou, je typické, že je relativně dobře ovlivnitelná. Často lze vystačit s analgetickou monoterapií.

Chronická, dlouhotrvající bolest nemá ochrannou funkci, naopak sama se může stávat nemocí a zdrojem tělesných, léčebných, duševních i sociálních útrap. Cílem léčebných postupů u chronické bolesti nemusí být nutně úplné uzdravení jedince ale zvýšení kvality života spočívající především v zajištění bolesti nerušeného spánku a obnovení funkční zdatnosti v dosažitelné míře v oblasti fyzické, psychické i sociální.

Terapeutické postupy v léčbě chronické bolesti: farmakoterapie, rehabilitační postupy, psychoterapeutické metody, sociální podpora, postupy alternativní medicíny, invazivní analgetické metody. /Hakl, 2005/

Při ovlivňování bolesti lze zasahovat na několika úrovních:

1. odstranění vyvolávajícího podnětu (fixace zlomeniny, manipulace muskuloskeletálními strukturami, incize abscesu),
2. ovlivnění látek dráždících nervová zakončení a modulující pocit bolesti, k nimž patří zejména prostaglandiny, ale také histamin, serotonin, bradykinin, substance P, cytokiny a jiné (podání antiflogistik, nesteroidních antirevmatik tlumících syntézu prostaglandinů),
3. blokování nociceptivních podnětů na spinální úrovni v rámci tzv.vrátkové teorie (např.akupunktura, transkutánní elektrostimulace, analgetika-antipyretika, ale také jeden z účinků opioidů při podání celkovém i spinálním),
4. aktivace descendentního systému tlumení bolesti, identifikovaného v rámci retikulární formace, vedoucího do zadních rohů míšních, kde stimuluje alfa₂- noradrenergní receptory – specifická forma „vrátek“ pro bolestivé podněty (stimulace opioidních receptorů exogenními opiáty a alfa₂ - noradrenergních receptorů jejich agonisty např.tramadolem),
5. stimulace opioidních receptorů supraspinálně (podání exogenních opiátů),
6. adjuvantní psychoterapie, léčba anxiolytiky, antidepressivy /Marek a kol.,1998/

Obecné zásady farmakoterapie bolesti:

- Volba a vedení analgetické léčby vychází z pacientova údaje o intenzitě a charakteru bolesti a z konkrétního klinického stavu. Nerozhoduje biologický původ bolesti (nádorová, nenádorová) ale její intenzita.
- Při výběru léčiva z analgetického žebříčku se u akutní bolesti uplatňuje postup „shora dolů“ (step down), u chronické bolesti postup „zdola nahoru“ (step up)
- U intenzivní akutní bolesti je na místě parenterální podání analgetika, event.i opioidu. Jinak má jednoznačnou přednost neinvazivní podávání analgetik – p.o., transdermálně, rektálně.
- Analgetika se podávají podle časového plánu a předchází se tak rozvoji bolesti.
- Analgetika titrujeme proti bolesti a používá se nejnižší analgeticky efektivní dávka.
- Kombinace neopioidních a opioidních analgetik má aditivní účinek a při kombinaci s paracetamolem až synergní účinek. Aditivní efekt má u některých bolestivých stavů i kombinace analgetik s adjuvantními analgetiky (antidepressiva,

antiepileptika) a paracetamolu s nesteroidními antiflogistiky. Zásadně se nekombinují jednotlivá nesteroidní antiflogistika (zvýšené riziko vedlejších účinků, špatná orientace v maximální dosažené dávce, stropový efekt).

- Analgetickou léčbu je nutno individualizovat z hlediska volby i dávky analgetika.
- Od počátku léčby je nutná monitorace účinnosti léčby a vedlejších účinků analgetik, které je nutno razantně léčit.
- U některých typů chronické nenádorové bolesti je na místě pacienta vybavit záchrannou medikací k řešení průlomové a incidentální bolesti. S výhodou se používají analgetika s rychlým nástupem účinku.
- Prospěšnost analgetické léčby by měla zřetelně převyšovat její vedlejší projevy. /Hakl, 2005/

Příčin bolesti existuje téměř neomezené množství, existuje však jen malý počet analgetik. Použití analgeticky účinných látek se v individuálním případě řídí intenzitou a příčinou bolesti. Při kolikovitých bolestech (při žlučové nebo ledvinné kolice) zkusíme především spasmolytickou terapii, při ischemických srdečních bolestech uvážíme použití antianginózních látek. /Lüllmann, 2002/

2.2.1.3.1 Neopioidní analgetika

2.2.1.3.1.1 Kyselá antipyretická analgetika

Kyselina acetylsalicylová, ibuprofen a diklofenak jsou typickými představiteli antipyretických analgetik (synonymum antiflogistická analgetika). Léky této skupiny mají antipyretické, protizánětlivé a analgetické působení. Jejich disociační konstanta má kyselý charakter ($pK_a = 3,5 - 5,0$). Substance řazené do této skupiny se v krvi výrazně váží na plazmatické bílkoviny.

Tyto chemické a fyzikální vlastnosti jsou zásadní pro jejich intenzivní protizánětlivý účinek. Ve formě vázané na plazmatické bílkoviny jsou transportovány do zánětlivé tkáně, kde je zvýšená kapilární permeabilita pro bílkoviny s navázanými léčivými. Naproti tomu průnik do tkání s normální permeabilitou kapilár není tak velký. Díky sníženému pH v zánětlivé tkáni se tyto antiflogistické substance uvolní z vazby na bílkovinu a v této formě difundují přes membránu do buněk. Jakmile proniknou do nitra buňky s neutrálním pH, přejdou do neionizované formy, což ztíží jejich únik z buňky.

Nesteroidní antirevmatika v neionizované formě snadněji prostupují lipidními membránami, což významně ovlivňuje jejich distribuci v buňce i v celém organismu.

Kyselá analgetika tlumí bolest tím, že snižují vznik komediátorů bolesti, za které lze považovat jak PGE₂ tak prostacyklin PCI₂. Tyto látky senzibilizují nociceptivní neurony na mediátory bolesti, kterými jsou například bradykinin, histamin a serotonin. Snižují hranici, při jejímž překročení vzniká bolestivý impuls. /Adam a kol., 2003/

Prostacyklin (PCI₂): Prostacyklin vzniká z cyklických endoperoxidů (cyklizované mastné kyseliny, po formální stránce deriváty kyseliny prostanové) působením enzymu prostacyklin-syntázy./Lüllmann a kol., 2002/ Prekurzor prostaglandinů – kyselina arachidonová – je přítomna jako ester v buněčných membránách fosfolipidů, je uvolňována působením fosfolipáz. Volná kyselina arachidonová může být dále přeměněna působením cyklooxygenázy na endoperoxidy./Martínková a kol.,1984/.

Prostacyklin, je charakterizován dvěma pětičetnými kruhy, jeden z nich obsahuje atom kyslíku. Tvoří se zejména v cévním endotelu a má poločas cca pět minut. Inhibuje agregaci trombocytů a vyvolává vazodilataci. Tím je prostacyklin významný pro fyziologickou regulaci periferního prokrvení.

Prostaglandin (PGE₂): Prostaglandiny vznikají z endoperoxidů působením enzymů reduktázy a izomerázy. Všechny prostaglandiny jsou látky s krátkodobou životností, které po svém vzniku mohou vyvolat jen lokálně ohraničené účinky. PGE₂ je nejdůležitější prostaglandin. Má obzvláštní význam pro patofyziologické mechanismy, které se účastní zánětlivých pochodů reaktivity receptorů bolesti a procesů vyvolání horečky účinkem pyrogenů. Jestliže nějaká škodlivina indukuje vznik cyklooxygenázy II.(COX II) a tím uvolní PGE₂, vyvolá tento prostaglandin vazodilataci, zvýší prokrvení i výstup tekutiny z cév a také senzibilizuje receptory pro bolest. To přispívá k rozvoji známých projevů zánětu.

Pyrogeny, které se uvolňují při rozpadu bakteriálních těl, vyvolávají v termoregulačním centru zvýšenou syntézu PGE₂. PGE₂ pak zvýší „nastavení“ termoregulačního centra a vyvolá horečku. Z těchto účinků vyplývá, proč inhibitory syntézy prostaglandinů mají analgetické, antiflogistické a antipyretické účinky.

Cyklické endoperoxidy vznikají za účasti cyklooxygenázy. Existují alespoň dvě izoformy tohoto enzymu. COX I., která je konstitutivně přítomna v mnoha typech buněk a která je trvale aktivní, a dále COX II., kterou mediátory zánětu indukují v leukocytech a makrofázích. V centrálním nervovém systému se snad vyskytuje ještě třetí izoforma cyklooxygenázy, kterou lze dobře inhibovat paracetamolem./Lüllmann a kol.,2002/

Nesteroidní protizánětlivé látky jsou u pacientů s revmatologickými chorobami a s onemocněním pohybového systému široce indikovány. Praktičtí lékaři předepisují mnohem více léků této skupiny než revmatologové a jiní specialisté. V Evropě zaujímají NSA 7,7 % všech preskripcí, v USA užívá pravidelně léky této skupiny 20 milionů obyvatel a spotřeba s věkem stoupá. Nedávná studie z Minnesoty zaměřená na jedince starší 65 let shledala, že 70 % z nich alespoň jednou týdně užívá nesteroidní analgetikum. /Lanas, 2005/

Kyselina acetylsalicylová *Acidum acetylsalicylicum* (ASA)

ASA stále patří k široce používaným nesteroidním protizánětlivým látkám a je považována za klasický standard, s nímž je obvykle porovnávána analgetická, antipyretická i protizánětlivá účinnost ostatních nesteroidních protizánětlivých látek. /Lincová a kol., 2002/

Mechanismus účinku: ASA obsahuje labilní acetátovou skupinu, která se po uvolnění může kovalentně vázat na makromolekulu cyklooxygenázy. Acetylace ireverzibilně inaktivuje COX, to hraje důležitou roli při inhibici agregace trombocytů (potlačení syntézy tromboxanu A_2). Tento speciální způsob inhibice cyklooxygenázy je vlastní pouze kyselině acetylsalicylové a dá se ho dosáhnout již nízkým dávkováním kys.acetylsalicylové, 0,03 – 0,1g denně. Analgetická, antipyretická dávka je 0,5 – 1,0g. Antiflogistické působení vyžaduje vyšší dávkování – více než 3,0g denně. /Lüllmann a kol., 2002/ Na protizánětlivém účinku ASA se kromě inhibice syntézy prostanoidů pravděpodobně podílí také její schopnost stabilizovat kapilární permeabilitu, inhibovat tvorbu komplexů antigen-protilátka a inhibovat uvolnění histaminu. /Lincová a kol., 2002/

Antiagregačního účinku se užívá v prevenci akutních mozkových cévních příhod, výrazně zlepšuje prognózu nemocných s ischemickou chorobou srdeční. ASA ireverzibilně inhibuje destičkovou cyklooxygenázu. /Chrobák, 1990/ Vzhledem k tomu, že blokáda enzymu je ireverzibilní, trvá účinek po celou dobu cirkulace trombocytu. Přerušením syntézy tromboxanu A_2 ovlivňujeme jednu z hlavních cest aktivace destiček. /Klener, 2001/

Protože ASA inhibuje mnohem silněji COX I než COX II, je výskyt nežádoucích účinků pravděpodobný a v použití jako antirevmatika byla ve značné míře nahrazena novými nesteroidními antirevmatiky. /Lüllmann a kol., 2002/

Farmakokinetika: ASA je slabá organická kyselina s pK 3,5. V žaludku se v důsledku nízkého pH nachází především v neionizované formě, která dobře prostupuje žaludeční stěnou. Hlavní část látky se vstřebává až ve střevě, především v jeho proximální části. ASA se v krvi nachází pouze krátkou dobu. V krvi, játrech a dalších tkáních je esterázami metabolizována na kyselinu octovou a svůj aktivní metabolit, kyselinu salicylovou. /Lincová a kol.,2001/ Uvolněná kyselina salicylová se v plazmě v závislosti na dosažené koncentraci váže na bílkoviny z 80-95%. V játrech se zčásti konjuguje s glycinem a s kyselinou glukoronovou, malý podíl se oxiduje na kyselinu gentisovou.

V krvi představují konjugované sloučeniny ASA představují jen malý podíl celkové hladiny salicylátu, v moči naproti tomu může být podíl konjugovaných sloučenin velmi vysoký. Příčinou tohoto jevu je skutečnost, že tubulární zpětná resorpce volné ASA je závislá na pH. Čím vyšší pH, tím nižší je zpětná resorpce a tím rychleji probíhá eliminace. Po podání běžných dávek je eliminační poločas ASA cca 3hod. Po podání vysokých dávek a při intoxikaci je eliminace podstatně pomalejší (eliminační poločas dosahuje až 30 hod), protože konjugační procesy v játrech jsou přetíženy a volná ASA se na rozdíl do svých konjugačních produktů v ledvinách vždy znova a znova resorbuje v tubulech.

Rychlost nástupu analgetického účinku ASA závisí na aplikační formě, nejrychleji působí šumivé a žvýkácké tablety. /Lüllmann a kol.,2002/

Nežádoucí účinky při krátkodobém použití nebývají časté, při chronické aplikaci jejich četnost přibývá /Miloschewski,1999/.

Nejčastější nežádoucí účinky jsou gastrointestinální. Projevují se jako nauzea, zvracení, bolesti břicha, eroze žaludeční sliznice s okultním i manifestním krvácením, někdy až s fatálním průběhem./Suchopár, 1999/. Nedostatek prostaglandinů v žaludeční sliznici narušuje mucinový kryt žaludeční sliznice, vyvolává poruchy mikrocirkulace s lokálními ischemickými ložisky, vznikají slizniční eroze. Jindy se vytvoří peptický vřed, který se nezdědká projeví masivním krvácením či perforací. Četnost GIT potíží stoupá s velikostí dávek. Přispívá k nim i současné požívání alkoholických nápojů, tabakismus a kombinace s jinými léčivými, jež provokují tvorbu peptického vředu (kortikosteroidy). Podobně působí i stresové životní situace. Tyto nežádoucí účinky vznikají i při parenterální nebo rektální aplikaci. / Miloschewski,1999/

Inhibice syntézy prostaglandinů může také dramaticky snížit prokrvení ledvin, a vyvolat tak jejich selhání, protože renální vazokonstrikci nemohou kompenzovat lokálně vznikající prostaglandiny. Nezávisle na tomto mechanismu se může vyvinout retence vody a NaCl, která pak působí jako přírůstek hmotnosti a může vyvolat edémy.

Ve vyšších koncentracích může ASA vyvolat poruchu jaterních funkcí (zvýšení aktivity transamináz v séru, většinou bez dalších příznaků). /Lüllmann a kol.,2002/

Velmi závažný nežádoucí účinek je tzv. Reyeův syndrom, který vzniká u dětí, jimž byly podány salicyláty jako antipyretikum při horečnatém virovém onemocnění. Dochází k otoku mozku, který se zprvu projevuje zvracením, později bezvědomím a křečemi. Otok mozku bývá velmi rezistentní k léčbě. Podaří-li se nemocnému zachránit život, často přetrvává trvalé poškození mozku. Mortalita je 50%. Spolu se zánětem mozku bývají nemocní postiženi steatózou jater. K Reyeovu syndromu jsou náchylné všechny děti mladší než 17 let. / Miloschewski,1999/ Proto se radí nepoužívat u pacientů této věkové skupiny ASA – ačkoli je Reyeův syndrom ve střední Evropě mimořádně vzácný. /Lüllmann a kol.,2002/

Alergické reakce se projevují svěděním, vyrážkou, anafylaktický šok je vzácný. /Lincová a kol.,2002/ Reakce z přecitlivělosti, např. bronchiální astma (tzv.“astma z analgetik“), vznikající u alergiků, lze nejpravděpodobněji vysvětlit tím, že po podání analgetika mohou ve zvýšené míře vznikat leukotrieny (vytvářejí se přímo z kyseliny arachidonové působením enzymu lipoxygenázy). Leukotrieny zvyšují chemotaktickou a chemokinetickou aktivitu leukocytů, podporují tedy imigraci leukocytů do zánětlivé tkáně. Působí vazodilatačně, zvyšují cévní permeabilitu a zužují bronchy. Podílejí se na patofyziologických reakcích při anafylaktickém šoku, při bronchiálním astmatu a při zánětlivých pochodech. /Lüllmann a kol.,2002/

Předávkování ASK: Akutní předávkování se vyznačuje častou nauzeou nebo zvracením. Poruchy acidobazické rovnováhy, delirium, křeče a kóma patří k projevům těžkého předávkování, které může končit smrtí v důsledku respiračního selhání. Hypertermie se vysvětluje jako důsledek rozpojení oxidativních fosforylací a energie jinak využívaná k tvorbě ATP se uvolní ve formě tepla. Chronické předávkování se projevuje hučením v uších, bolestmi hlavy, závratí a zmateností. /Lincová a kol.,2001/

Gravidita a ASA: V průběhu těhotenství se ASA nesmí podávat dlouhodobě, ani ve vysokých dávkách. Po 36.týdnu těhotenství jsou kontraindikovány i nízké dávky kyseliny acetylsalicylové. ASA může posunout termín porodu, inhibuje porodní kontrakce. U novorozence může vzniknout intrakraniální krvácení, mateřské krevní ztráty mohou být zvýšeny. Proti krátkodobému podávání v analgetických dávkách nelze nic namítat. /Lüllmann a kol.,2002/

Kontraindikace: ASA je kontraindikována při přecitlivělosti na salicyláty, poruchách hemokoagulace, krvácivých stavech, při aktivní vředové chorobě

gastroduodenální, dně. Opatrnosti je třeba při zánětlivých onemocněních trávicího ústrojí, bronchiálním astmatu, těžší poruše funkce ledvin nebo jater, u pacientů po rozsáhlejších chirurgických zákrocích spojených s rizikem většího krvácení. /Suchopár, 1999/ Kyselina acetylsalicylová i všechny ostatní inhibitory syntézy prostaglandinů by se měla jen opatrně používat u pacientů se sklonem k alergickým onemocněním (např. k senné rýmě, urtikarii), protože každá z těchto látek může zvýšit syntézu leukotrienů. /Lüllmann a kol.,2002/

Lékové interakce: ASA zvyšuje účinek perorálních antikoagulancií, heparinu, trombolitik, methotrexátu, sulfonamidů a perorálních antidiabetik ze skupiny derivátů sulfonylurey. Zvyšuje ulcerogenní účinek kortikosteroidů. Zvyšuje nežádoucí účinky a toxicitu acetazolamidu. Snižuje účinek diuretik, urikosurik a některých nesteroidních antirevmatik (indometacin, diklofenak). Účinek ASA zvyšují antacida, heparin a prokain. Naopak účinek snižují barbituráty, rifampicin, kortikosteroidy, colestyramin a colestipol. /Suchopár, 1999/

Zástupci: Perorální preparáty pouze s kyselinou acetylsalicylovou k analgetickému účelu obsahují nejčastěji 500 mg účinné látky. Acylpyrin, tbl. a tbl. efferv. 500 mg, Anopyrin tbl.400 mg, 100 mg a 30 mg, APO-ASA 325mg, Aspirin 500 mg, Aspirin 100 mg, Aspirin Direkt – žvýkáci tablety 500 mg, Aspro tbl. 320 mg, Aspro 500, Upsarin tbl.efferv.325 mg, Upsarin 500 mg.

Kromě běžných tablet může jít o tablety žvýkáci, efervescentní či mikronizované, či uvolňující ASA až v tenkém střevě (aloxipirin – Superpyrin tbl. 400 mg) – snížení lokálního dráždění žaludeční sliznice. /Marek a kol.,1998/

Kombinované preparáty: Acifein tbl.(ASA 250mg, paracetamol 200mg, kofein 50mg), Acylcoffin tbl. (ASA 450mg, kofein 50mg), Alnagon tbl. (ASA 380mg, kofein 80mg, phenobarbital 20mg, kodein 20mg), Acylpyrin+C tbl.efferv. (ASA 320 mg, acidum ascorbicum 200 mg), Alka-Seltzer (ASA 324 mg, acidum citricum 965 mg, natrium hydrogencarbonas 1625 mg), Mironal tbl. (ASA 225mg, phenacetin 150mg, kofein 30mg), Ring N tbl. (ASA 300mg, acidum ascorbicum 25mg, kofein 50mg), Thomapyrin tbl. (ASA 250mg, paracetamol 200mg, kofein 50mg). /Suchopár, 1999/

Ibuprofen

Ibuprofen se řadí do skupiny derivátů 2-arylpropionové kyseliny. /Adam a kol.,2005/. Na kyselinu propionovou je jako substituent navázána hydrofóbní aromatická

skupina. Tato jednoduchá struktura dokazuje, že důležité jsou fyzikálně-chemické vlastnosti molekuly. Naproti tomu však existuje i určitá stereoselektivita, která ukazuje, že při inhibici cyklooxygenázy hraje roli i prostorové uspořádání molekuly. /Lüllmann a kol.,2002/ Ibuprofen je látka s krátkým biologickým poločasem, s dobrým analgetickým a antipyretickým účinkem a s dobrou gastrointestinální tolerancí. /Suchopár, 1999/

Mechanismus účinku: Ibuprofen reverzibilně inhibuje cyklooxygenázu, neboť konkuruje kyselině arachidonové ve vazbě na aktivní centrum cyklooxygenázy. V běžných dávkách působí silněji analgeticky, antipyreticky a antiflogisticky než běžné analgetické dávky kyseliny acetylsalicylové. Je gastrointestinálně nejšetrnějším klasickým nesteroidním antiflogistikem při dávkách 1200 mg/den. Bolest začíná tlumit již od dávky 200mg. Maximální denní dávka 2400 mg.

Farmakokinetika: Ibuprofen se po perorální aplikaci kompletně vstřebává ve střevě. Biologická dostupnost je 80-100%. Po metabolické přeměně v játrech jsou neaktivní metabolity vylučovány převážně močí. /Adam a kol.,2005/ Pro rychlou eliminaci je ibuprofen vhodný k terapii akutních bolestivých stavů. /Lüllmann a kol.,2002/

Nežádoucí účinky: Nausea, bolesti v nadbřišku, flatulence, retence tekutin, alergické kožní reakce, vzácně peptický vřed, závratě. Velmi vzácně poruchy krvetvorby, neostré vidění, deprese. /Suchopár, 1999/. Při léčení „revmatických onemocnění“ je však nutný dlouhodobý přívod vysokých dávek a za těchto okolností jsou již nežádoucí účinky poměrně časté. /Lüllmann a kol.,2002/

Zástupci: APO-ibuprofen tbl. 400 mg, Brufen tbl. 400 mg, sir., Ibalgin tbl., 200, 400, 600 mg, tbl.ret. 800 mg, sir., Nurofen tbl. , sir.

Kombinované preparáty: Modafen tbl., (ibuprofen 200 mg, pseudoefedrin 30 mg)
Nurofen Stopgripp (ibuprofen 200mg, pseudoefedrin 30 mg) /Suchopár, 1999/

Diklofenak

Diklofenak je arylderivát kyseliny octové. Velmi často se používá k léčbě akutní bolesti, učebnice farmakologie i přední revmatologové v ČR se shodují v tom, že ibuprofen a diklofenak mají z celé skupiny neselektivních COX blokátorů nejvýhodnější poměr žádoucích ku nežádoucím účinkům, jsou nejpoužívanějšími analgetiky této skupiny. /Adam a kol.,2005/

Farmakokinetika: Po perorálním podání je rychle absorbován. Mimořádně lehce proniká do všech tělesných oddílů včetně synoviální membrány kloubů, kde dosahuje

vyšší koncentrace než v plazmě a dlouhodoběji zde přetrvává (24 hod). Biologický poločas v plazmě je krátký, 2 hod (rychle se metabolizuje v játrech). /Lee, 1992/

Vstřebávání je téměř stoprocentní již v tenkém střevě. Eliminace probíhá v játrech přeměnou na neaktivní metabolity a ty jsou ze 60% vylučovány ledvinami a zbytek žlučí do stolice.

Zástupci: Substance je k dispozici ve formě s rychlým uvolňováním anebo ve formě s pomalým řízeným uvolňováním (SR). /Adam a kol.,2005/

Almiral tbl.,inj., APO-diclo tbl.25 mg, 50 mg, tbl.ret. 100 mg, Diclofenac duo Pharmavit tbl. – 50 mg ve formě s řízeným uvolňováním a dalších 25 mg ve formě rychle biologicky dostupné, Diclofenac AL, Dolmina tbl.,tbl ret., inj., Dicloream tbl., tbl. ret., supp., Infalmac, Monoflam, Olfen, Rewodina, Veral, Voltaren.../Suchopár, 1999/

Další zástupci neselektivních blokátorů isoenzymů cyklooxygenázy: indometacin (arylderivát kyseliny octové), ketoprofen (derivát kyseliny propionové), naproxen, kyselina tiaprofenová (přípravek Surgam), piroxikam, meloxikam (první selektivní inhibitor COX-2, klinicky má ale podobnou selektivitu jako diklofenak, přípravek Movalis, Recoxa)

Tyto nesteroidní antiflogistika mají obdobnou afinitu k oběma izoformám cyklooxygenázy. /Adam a kol.,2005/

Nimesulid

Relativně selektivní inhibitor cyklooxygenázy-2 s poměrně dobrou gastrointestinální tolerancí. /Suchopár, 1999/ Nimesulid je COX inhibitor, který však také silně penetruje do CNS , takže velká část jeho analgetických účinků je zprostředkována centrálním působením.

Farmakokinetika: Nimesulid je převážně metabolizován v játrech a metabolity jsou vylučovány močí. Účinek nastupuje do 30 minut a trvá 1-3 hodiny. Je nutné je brát dvakrát denně. /Adam a kol.,2005/

Zástupci: Aulin tbl., gra. (100mg), Mesulid tbl., gra., Coxtral tbl., Nimesil gra.

Celecoxib

Celecoxib byl prvním lékem ze skupiny koxibů, léků, které téměř výhradně blokují cyklooxygenázu-2. To výrazně snižuje (ale neodstraňuje zcela) nežádoucí působení na

žaludeční sliznici. Vzhledem k fyziologické úloze COX-2 není zcela odstraněn jejich nežádoucí vliv na ledviny. Mohou způsobit retenci tekutin a hypertenzi.

Celekoxib (přípravek Celebrex) má pomalý nástup analgetického účinku.

Rofekoxib

Rofekoxib má dostatečně rychlý nástup analgetického účinku, poločas eliminace má 17 hodin. V roce 2004 byl tento lék stažen. Důvodem byly výsledky klinické studie, testující dlouhodobé podávání rofekoxibu pacientům s adenomatózními polypy tlustého střeva. Skupina nemocných užívající rofekoxib měla při hodnocení vyšší frekvenci kardiovaskulárních příhod než skupina s placebem. Firma proto tento preparát (Vioxx) stáhla. /Adam a kol. 2005/

2.2.1.3.1.2. Nekyselá antipyretická analgetika

Nekyselá antipyretická analgetika nemají kyselý charakter a jsou jen z malé části vázána na plazmatické bílkoviny. Nedochází tedy k jejich kumulaci v zánětlivé tkáni a nepůsobí protizánětlivě. Tato skupina je ve srovnání s předchozí poměrně málo početná. Nejpoužívanějšími preparáty je paracetamol a metamizol.

Mezi nekyselá antipyretická analgetika patří celá skupina pyrazolonových derivátů, od nejstaršího zástupce fenazonu, přes propyfenazon, aminofenazon (zvaný též amidopyrin) po metamizol. Fenazon se již v České republice nepoužívá, propyfenazon a aminofenazon jsou součástí některých stále používaných kompozitních preparátů. Nejvíce je dnes asi používán rozpustný derivát aminofenazonu zvaný metamizol.

Nekyselá antipyretická analgetika mají ve srovnání se skupinou kyselých antipyretických analgetik podstatně nižší inhibiční vliv na cyklooxygenázu v ložiscích zánětu. Naproti tomu se poměrně snadno dostávají do centrálního nervového systému, kde se jejich analgetický účinek vysvětluje slabou bloádou cyklooxygenázy v mozkové tkáni. /Adam, 2003/ Předpokládá se, že hlavním místem jejich účinku jsou zadní rohy míšni, kde blokují konstitutivní cyklooxygenázu-2 a zřejmě i mozek. /Adam a kol.,2005/

Paracetamol (acetaminophen)

Paracetamol je acetanilidový derivát, používá se k tlumení bolesti mírné až střední intenzity, ke snížení zvýšené tělesné teploty při horečnatých onemocněních. Jeho

analgetický a antipyretický účinek je srovnatelný s účinkem kyseliny acetylsalicylové. /Suchopár, 1999/ V obvyklých dávkách nemá významnější protizánětlivý efekt ani nežádoucí účinky na GIT a trombocyty. Při předávkování je však hepatotoxický. /Bureš, 2003/ Paracetamol je vlastně hlavní metabolit staršího analgetika fenacetinu, který na rozdíl od paracetamolu obsahoval centrálně stimulační komponentu, což způsobovalo návyk. (Posledním dostupným preparátem s fenacetinem je Dinyl.) /Adam a kol.,2005/

Mechanismus účinku: Antipyretické účinky paracetamolu se vysvětlují inhibicí cyklooxygenázy v hypothalamu; centrální mechanismus se podílí rovněž na jeho analgetickém účinku (nepřímé působení na serotoninové receptory v míše). Na periférii urychluje přeměnu prostaglandinu G_2 na PGH_2 , a tím snižuje prozánětlivé působení nestabilního enperoxidu PGG_2 . /Lincová a kol.,2002/

Faramkokinetika: Po perorální aplikaci je paracetamol velmi dobře vstřebáván. Biologická dostupnost kolísá mezi 65-90 %. V játrech je kompletně metabolizován a konjugáty jsou vylučovány ledvinami. /Adam a kol.,2005/. Eliminační poločas je cca 2 hodiny.

Metabolismus paracetamolu: Při metabolické dekompozici paracetamolu vzniká mj. reaktivní metabolit N-acetyl-p-benzochinon. Tento reaktivní meziprodukt se detoxikuje konjugací s glutathionem. Jestliže se zásoba glutathionu v játrech vyčerpá, jak je tomu po nadměrných dávkách paracetamolu (vyšších než 8,0 g) , hromadí se reaktivní metabolický mezistupeň N-acetyl-p-benzochinon, váže se na buněčné makromolekuly, tím působí toxicky a vyvolává nekrózu jaterních buněk./Lüllmann a kol.,2002/ Toxicita se zvyšuje současnou konzumací etanolu, zejména tehdy je-li překročena detoxikační kapacita jater a u chronických alkoholiků, kteří mají indukované mikrozomální enzymy, hypoproteinémii a málo jaterního glutathionu /Miloschewski, 1999/

Abychom po předávkování paracetamolu intoxikaci zabránili, musíme podat acetylcystein, jehož molekula obsahuje SH-skupiny a nahrazuje tak spotřebovaný glutathion. /Lüllmann a kol.,2002/ .

Nežádoucí účinky: V terapeutických dávkách jsou nežádoucí účinky jen málo významné a jen výjimečně mohou vést k přerušení terapie. /Suchopár, 1999/ Výjimečně se může objevit urtika, bronchospasmus a případně změny krevního obrazu.

Předávkování vede k poškození jater. Dávky nad 6 g mohou být pro dospělého smrtelné. Akutní otrava probíhá v prvních 24 hodinách nepozorovaně jako nevolnost, zvracení, bolesti břicha, teprve později se rozvinou veškeré příznaky jaterního selhání.

/Adam a kol.,2005/ Při terapii intoxikace paracetamolem je nutné podat co nejdříve (do 10 hodin po požití látky) donátory SH-skupin, např.acetylcystein. /Lüllmann a kol.,2002/

Kontraindikace: Kontraindikací pro podání je vrozený deficit enzymu glukózo-6-fosfát dehydrogenázy. Zvýšené opatrnosti je třeba při poškození jater (chronického alkoholismu a chronického poškození jater). /Adam a kol.,2005/

Dávkování: Jednorázová analgetická dávka je 500 až 1000 mg. Podává se 4x – 6x denně. Paracetamol je také lékem volby pro gravidní ženy. /Adam a kol.,2005/ Odstupy mezi dvěma dávkami nesmí být kratší než čtyři hodiny. Dětem se paracetamol podává v dávce 10 – 15 mg/ kg, ve čtyřech denních dávkách, nepřekračuje se celková denní dávka 60 mg/ kg. /Suchopár, 1999/ U vážného poškození ledvin je eliminace paracetamolu lehce opožděna a konjugáty kyseliny glukuronové a sírové jsou eliminovány u osoby s těžkým renálním poškozením 3x pomaleji. Proto je doporučeno u těchto osob prodloužit interval podání ze 4 na minimálně 6 hodin, případně až 8 hodin. /Adam a kol., 2005/

Zástupci: APO-Acetaminophen tbl. 325 mg, 500 mg, Ben-u-ron sir, supp.125 mg, 250 mg, 500 mg, 1000mg, Benuron tbl. 500 mg, Calpol sus. por., Efferalgan tbl.efferv. 500 mg, Medipyrin tbl. 500 mg, Mexalen sir. 200 mg/ 5 ml, Mexalen sup., Mexalen tbl. 500 mg, Panadol tbl. 500 mg, 500 mg, Panadol baby sir., Panadol rapide tbl.efferv. 500 mg, Panadol supp. 125 mg, Paralen supp.100 mg, 500 mg, Paralen tbl.125 mg, 500 mg

Kombinované přípravky: Acifein tbl. (acidum acetylsalicylicum 250 mg, paracetamol 250 mg, kofeinum 50 mg), Ataralgin tbl (paracetamol 325 mg, guaifenesin 130 mg, kofein 70 mg), Coldrex tbl. (paracetamol 500 mg, fenylepinefrin hydrochloridum 5 mg, kofein anhydricum, 25 mg terpin 20 mg, acidum ascorbicum 38 mg), Coldrex Hotrem citron nebo černý rybíz plv (paracetamol 750 mg, fenylepinefrin hydrochloricum 5 mg, acidum ascorbicum 60 mg), Grippostad C (paracetamol 200mg, acidum ascorbicum 150mg, kofein 25 mg, chlorphenan 2,5 mg v tobolce), Korylan tbl. (paracetamol 325 mg, kodein phosphoricum 21,17 mg), Panadol Extra (paracetamol 500 mg, kofein 65 mg), Saridon (paracetamol 250 mg, propyfenazon 150 mg, kofein 50 mg), Spasmopan supp (paracetamol 500 mg, kodein phosphoricum 19,2 mg, pitofenon hydrochloricum 10 mg, fempiverinium 0,1 mg), Talvosilen (paracetamol 500mg, kodein 20mg), Valetol tbl. (propyfenazon 300 mg, paracetamol 150 mg, kofein 50 mg), Zaldiar tbl. (paracetamol 325 mg, tramadol 37,5 mg) /Suchopár, 1999/

Propyfenazon

Propyfenazon patří do skupiny pyrazolonových derivátů. Tato skupina patří k nejstarším syntetickým léčivům. Fenazon byl jako analgetikum uveden do terapie již před rokem 1900 a dodnes se vyskytuje v některých přípravcích (v ČR již ne). Celá skupina pyrazolonových derivátů je zatížena možností alergických poruch kostní dřene. Frekvence s jakou se tento závažný nežádoucí účinek vyskytuje se udává velice protichůdně, přesto by mělo platit pravidlo, že pyrazolonové deriváty nejsou léčiva k rutinnímu použití! /Lüllmann a kol.,2002/

Aminofenazon byl po mnoho desetiletí nejznámější látkou z této skupiny. Byl mu však prokázán karcinogenní vliv díky tomu, že spolu s žaludeční kyselinou tvoří dimetylnitrosamin. Další fatální nežádoucí účinek je vznik agranulocytózy, který přispěl k tomu, že se aminofenazon téměř přestal vyrábět, přestože byl účinnou součástí řady oblíbených analgetických přípravků. /Miloschewski, 1999/

Propyfenazon je derivát aminophenazonu bez terciární aminové skupiny, tudíž bez rizika vzniku kancerogenních nitrosalkylaminů, v praxi se používá v kombinaci s dalšími léčivy. /Suchopár, 1999/ Je špatně rozpustný ve vodě, může se podávat jen v tabletách. /Lüllmann a kol.,2002/

Zástupci: pouze kombinované preparáty: Spasmoveralgin Neo tbl. (propyfenazon 150 mg, papaverin 30 mg, phenobarbital 20 mg, efedrin 5 mg, kodein 15 mg, atropin 0,5 mg) – již není na trhu, Valetol tbl. (propyfenazon 300 mg, paracetamol 150 mg, kofein 50 mg), Saridon tbl. (paracetamol 250 mg, propyfenazon 150 mg, kofein 50 mg) /Suchopár, 1999/

Metamizol

Metamizol je nejsilnějším analgetikem této skupiny, dávka 500 mg je svým analgetickým účinkem ekvivalentní 50 mg diklofenaku nebo 20 mg piroxikamu. Osvědčil se hlavně u pooperačních bolestí a snad i díky slabým spasmolytickým účinkům u kolikovitých bolestí. Antiflogistické účinky jsou dosahovány jedině vysokými, klinicky nepoužitelnými dávkami. /Adam a kol., 2005/

Farmakokinetika: Po perorálním podání nastupuje účinek rychle . Při běžném dávkování analgetický efekt vymizí do 6 hodin. Metabolickými přeměnami vznikají demetylované produkty, které mají rovněž analgetický účinek. /Lüllmann a kol.,2002/ Metabolity jsou vylučovány ledvinami. /Adam a kol., 2005/

Nežádoucí účinky: Může způsobit útlum krvetvorby až agranulocytózu, z méně závažných nauzeu, zvracení, bolesti břicha, sucho v ústech, alergické kožní reakce. /Suchopár, 1999/ Za útlum krvetvorby je zřejmě odpovědný metabolit 4-aminofenazon. Předpokládá se, že se tvoří protilátky proti pyrazolidinu vázanému v granulocytech. Riziko lze těžko kvantifikovat, odhaduje se, že týdenní léčba může způsobit 1 případ agranulocytózy v kolektivu 1 milionu léčených. /Adam a kol., 2005/

Zástupci: Novalgin inj., tbl. (metamizol 500 mg)

Kombinované přípravky: Algifen inj. (metamizol 500 mg, pitofenon 2 mg, fempiverin 0,02 mg v 1 ml injekčního roztoku), tbl. (metamizol 500 mg, pitofenon 5,25 mg, fempiverin 0,1 mg) , gtt. (metamizol 500 mg, pitofenon 5 mg, fempiverin 0,1 mg v 1 ml roztoku – 27 kapek), supp. (metamizol 1 g, pitofenon 10 mg, fempiverin 0,1 mg). /Suchopár, 1999/

2.2.1.3.1.3. Analgetika bez antipyretického-antiflogistického účinku

Čistě analgetický účinek mají substance flupirtin a nefopam, jejichž přípravky však nejsou u nás registrovány. Účinek jde mimo cestu opioidových receptorů. Antiflogistický ani antipyretický účinek nemají.

Flupirtin se svojí účinností řadí mezi kodein a morfin, je tedy středně silným analgetikem. Analgetický účinek je způsoben pravděpodobně zásahem v míše. Způsobuje i mírnou relaxaci příčně pruhovaných svalů. Nežádoucí účinky nejsou časté, lze jmenovat slabost, únavu, závratě a zažívací obtíže. Občas barví moč zeleně. Potencuje účinek alkoholu a sedativ.

Nefopam je derivát difenylhydraminu a je také středně silným analgetikem, působí komplikovaným způsobem v centrálním nervovém systému. Z nežádoucích účinků je nutno zmínit zvýšení sympatikotonu – vzestup tepové frekvence a tlaku. Časté jsou zažívací potíže, pocení, zmatenost, spavost, sucho v ústech, závratě, halucinace, zvláště u starších pacientů, a mikční potíže. Nesmí se podávat pacientům s prostatickými obtížemi nebo s glaukomem. / Adam a kol.,2005/

2.2.1.3.2. Opioidní analgetika (opioidy)

Termínem opioidy (synonymum) opiáty označujeme farmaka, jejichž účinek je srovnatelný s účinkem hlavního alkaloidu opia, morfinu. Mohou být přírodního původu, jako morfin, polosyntetická nebo plně syntetická. Alkaloidy opia, které po farmakologické stránce nemají účinky příbuzné účinkům morfinu, jako např. papaverin, pod pojem opiáty nespádají. /Lüllmann a kol.,2002/

Byly objeveny jako součást opia. Opium je sušená šťáva, získaná z nezralých makovic. Surové opium obsahuje 5-25% morfinu, vedle toho řadu dalších složek méně významných z hlediska analgetického účinku. /Miloschewski, 1999/ Obsah nejdůležitějších alkaloidů se pohybuje kolem těchto hodnot: morfin 10 %, narkotin 6 %, papaverin 0,8 %, kodein 0,5 %, narcein 0,3 %, tebain 0,2 %. /Lüllmann a kol.,2002/

Během posledních desetiletí byla objevena řada látek, jevících opioidní aktivitu, někdy velice silnou, které s opiem nemají chemicky ani původem nic společného. Přesto jim byl název opioidy ponechán. Opiáty je název spíše slangový pro látky spadající pod Zákon o návykových látkách (nařízení vlády č. 192 z r. 1988 ve znění novelizací z r. 1990, 1992 a 1993, týkající se výroby a skladování toxických a omamných látek), kde jsou příslušné psychotropní látky jmenovitě uvedeny. Nařízení stanoví, že o příjmu a výdeji těchto látek musí být veden záznam ve zvláštní knize. Pro jejich předpis je třeba vyplnit speciální formulář, označený modrým pruhem. /Miloschewski, 1999/

Opioidní analgetika působí především v CNS, v oblastech, ve kterých dochází k transmissi a modulaci bolestivých impulsů: v míše, thalamu, periakveduktální šedé hmotě, hypothalamu, retikulární formaci, mozkové kůře, ale i v periferních tkáních, na periferních nociceptorech. Místem jejich periferního působení je rovněž intramurální nervová pleteň, která reguluje gastrointestinální motilitu.

Uvedená místa jsou bohatě zásobena neurony obsahujícími endogenní opioidní peptidy. Souběžně se zde vyskytují specifické receptory, na které se vážou nejen endogenní opioidní peptidy, ale také exogenně podaná opioidní analgetika. /Lincová a kol.,2002/

2.2.1.3.2.1. Opioidní receptory

V centrálním nervovém systému jsou popsány celkem tři základní typy opioidních receptorů, mí, delta a kappa. Postupující poznání rozdělilo později mí a delta receptor na dva subtypy mí s indexem 1 a 2 a kappa na tři subtypy receptorů. Není jasné jaký je rozdíl

ve fyziologických funkcích těchto receptorů. Názvy receptorů byly vytvořeny z počátečních písmen jejich nejznámějších agonistů, mí = morfin, kappa = ketocyklazocin.

Všechny opioidní receptory jsou zodpovědné za analgetické působení. Jejich stimulace v podstatě způsobuje snížené vedení a přenos bolestivých signálů. Rozložení opioidních receptorů v centrálním nervovém systému je nerovnoměrné a souvisí s žádoucími i nežádoucími účinky jejich stimulace. /Adam a kol.,2005/

Ještě dříve než byla existence opioidních receptorů prokázána farmakologicky, svědčila pro jejich existenci mimořádná účinnost některých látek s opioidním účinkem, vídaná jinak jen u působků endogenních. Dalším argumentem pro existenci specifických vazebných míst – receptorů byla existence specifických antagonistů, schopných vytěsnit opioidy z vazby. Specifické opioidní receptory několika druhů byly nakonec v CNS i v četných jiných tkáních prokázány, přičemž jejich distribuce ve tkáních se liší jak co do druhu organismu, tak i co do druhu tkáně a jejího funkčního stavu. Receptory jsou ve tkáních přítomny ve stavu dynamické rovnováhy. Postupně zanikají a jsou nahrazovány receptory novými. V místech sníženého metabolismu mizí (například v zaškrcené části nervového vlákna), jinde se tvoří hojněji (ve tkáni postižené zánětem). /Miloschewski, 1999/

Mechanismus účinku na buněčné úrovni: O mechanismu účinku opioidů je známo, že po obsazení opioidního receptoru agonisticky působícím opioidem se za prostřednictvím G-proteinu buď zvýší permeabilita membrány presynaptického nervového zakončení pro ionty draslíku K^+ , nebo se sníží její permeabilita pro ionty Ca^{2+} , takže se membrána obtížněji depolarizuje. To stěžuje přenos vzruchu v synapsi. /Lüllmann a kol.,2002/

Mí receptory: Stimulace mí receptorů vyvolává analgezii na supraspinální úrovni, dále euforii, ale také závislost, miózu, depresi dechového centra a centra pro kašel a obstipaci. Analgezie je zprostředkována dominantně receptory mí-1, zatímco ostatní účinky dominantně mí-2 receptory. /Adam a kol.,2005/ Hlavním exogenním ligandem je morfin, ale četné další látky (diamorfin, kodein, pethidin, fentanyl) působí podobně. Účinnost opioidu závisí na jeho afinitě k receptoru. Jeho vazba, byť i jen na malou část populace receptorů, již dovede vyvolat analgezii. /Miloschewski, 1999/

Kappa receptory: Ligandy vázající se na kappa receptory vyvolávají také analgezii, ta je však spojena s podstatně menším návykovým potenciálem. Snad vlivem deficitu kappa receptorů v limbickém systému je síla analgetického účinku po jejich stimulaci menší než po stimulaci mí receptorů. Způsobují analgezii zejména na míšní úrovni. Aktivací kappa receptorů vzniká mimo analgezii také sedace a dysforie. /Adam a

kol.,2005/ Agonisty jsou četné syntetické látky užívané léčebně. Patří sem zejména směsí opioidní agonisté, kteří se chovají na některých receptorech jako agonisté, na jiných jako antagonisté. Prototypem je nalorfin, ale patří sem i pentazocin, buprenorfin, butorfanol a nalbufin. /Miloschewski, 1999/

Delta receptory: Na delta receptory se váží dominantně endogenní opioidy, enkefaliny. Enkefaliny se uvolňují automaticky při stresu a zvyšují tak práh bolestivosti, podílejí se na regulaci hypofýzy. Analgezií způsobují převážně na míšní úrovni. /Adam a kol., 2005/ Nalézají se difúzně v CNS s maximální koncentrací v limbickém systému, ve frontálních lalocích kůry, v periakveduktální šedi a míše. /Miloschewski, 1999/

Sigma receptory: Dále se uvádějí také sigma receptory, které se však neřadí do skupiny opioidních receptorů. Stimulace těchto receptorů působí tachykardii, excitaci a hypertenzi, ale i dysforii. Na sigma receptory se váže například ketamin. /Adam a kol., 2005/

2.2.1.3.2.2. Endogenní opioidy

Vysvětlit vysokou specifickou účinnost morfinu bylo zdrojem velikých obtíží, situace se změnila, když se podařilo prokázat v mozku a některých jiných orgánech opioidní receptory a opioidní peptidy, které se na tyto receptory vážou. Tyto látky tělu vlastní se označují jako endogenní opioidy.

Chemická struktura: Chemická struktura C-terminální části molekuly určuje afinitu endogenního opioidu k rozdílným opioidním receptorům a tím i spektrum jejich účinku a stabilitu dané látky. /Lüllmann a kol.,2002/ Obecně není specifita endogenních opioidů příliš vyjádřena, působí na všechny receptory, ale v rozdílné míře. /Miloschewski, 1999/ Na N-terminální části obsahují všechny endogenní opioidy aminokyselinovou sekvenci tyr – gly – gly – phe – met (event.leu) .

Endogenní opioidy vznikají štěpením molekul větších polypeptidů, které samy jsou bez účinku. Rozlišujeme tři rozdílné skupiny těchto prekurzorů, jejichž rozštěpením pak vznikají jednotlivé endogenní opioidy:

Tabulka 3: Prekurzory endogenních opioidů /Lüllmann a kol.,2002/

<i>Prekurzor</i>	<i>Endogenní opioid</i>
Pro-enkefalin	Met – enkefalin Leu - enkefalin
Pro-dynorfin	Dynorfin
Opiomelanokortin	β - endorfin

Met-enkefalin a dynorfin působí na opioidní receptory především v míše. V mozkovém kmeni a dalších etážích mozku včetně mozkové kůry se vyskytují hojně endorfiny, zejména β -endorfin a dynorfin. Endorfiny se vážou na receptory μ , kappa a delta, dynorfiny mají vyšší afinitu k receptorům kappa. Endogenní ligandy delta-receptorů jsou met- a leu-enkefalin. /Lincová, 1999/

Při exogenním podání jsou tělu vlastní látky účinné pouze pokud byly injikovány přímo do likvoru, jedině β -endorfin působí i při intravenózním podání. Malé molekuly peptidů se v krvi destruuji příliš rychle, než aby se mohl jejich účinek rozvinout. Dosud neměly úspěch pokusy o syntézu stabilních enkefalinových derivátů, které by procházely hematoencefalickou bariérou a které by se daly terapeuticky využít. /Lüllmann a kol., 2002/

2.2.1.3.2.3 Ligandy opioidních receptorů

Na opioidní receptory se mohou vázat tři typy ligandů. Čistí agonisté, kteří stimulují všechny opioidní receptory, jsou endogenní opioidy (enkefalin) a také některé léky ze skupiny opioidních analgetik (morfin). /Adam a kol.,2005/. Agonisté – antagonisté jsou opiáty, které mají značně heterogenní spektrum účinku. Příčinou této heterogenity je rozdílná vnitřní aktivita těchto látek na různých typech opioidních receptorů. Terapeuticky důležité látky této skupiny nemají vnitřní aktivitu na μ -receptorech a působí na něm jako antagonisté. Antagonisté působí inhibičně na všech typech receptorů. /Lüllmann a kol., 2002/

2.2.1.3.2.4 Farmakologie opioidů

Rozdíly v působení opioidních analgetik lze do značné míry vysvětlit jejich odlišnou afinitou k jednotlivým typům opioidních receptorů. /Lincová a kol.,2002/ Nejdůležitějším účinkem je analgezie a euforie, vyvolaná vlivem na mí- receptory v mozku a míše. V mozku je blokován přenos, integrace a interpretace bolestivých impulsů, pronikajících z periferie. Opioidy dále mění postoj subjektu k bolesti, což je důsledek jejich schopnosti vyvolávat euforii. Je nejspíše vyvoláván vlivem opioidů na limbický systém, na receptory bohatý. Euforie je též jednou z příčin zneužívání opioidů, přestože mohou vyvolat i dysforii, pocity strachu a úzkosti. /Miloschewski, 1999/ Útlum dýchání a účinky na trávicí ústrojí jsou zprostředkovány mí-receptory, a to podtypem μ_2 . Na snížení gastrointestinální motility se do jisté míry podílejí všechny typy receptorů, a proto všechna opioidní analgetika působí obstipačně. /Lincová a kol.,2002/

Nežádoucí účinky opioidů:

Nevolnost a zvracení: Tento nežádoucí účinek je způsoben stimulací zvracívého reflexu podrážděním chemorecepční zóny v prodloužené míše, která je mimo hematoencefalickou bariéru. Vyskytuje se až u poloviny nemocných na začátku léčby. /Adam a kol., 2005/ Při opakovaném podávání se vůči emetickému působení vyvíjí návyk. /Lüllmann a kol., 2002/

Zácpa: Zácpa je nejčastějším vedlejším účinkem morfinu a dalších opioidů a v průběhu léčby se nemění. Obstipace je způsobena centrálním i periferním účinkem. Látka se dostává do buněk nervových pletení střeva a žaludku (plexus myentericus), kde inhibuje uvolňování acetylcholinu, který je nutný pro normální peristaltiku./Adam a kol.,2005/

Retence moči: Opioidy zvyšují tonus hladké svaloviny, toto postihuje především sfinktery, např. sfinkter močového měchýře. Navíc pacient přeplnění měchýře pro analgezi nevnímá. /Lüllmann a kol., 2002/ Více náchylní na tento projev jsou pacienti s hypertrofií prostaty. /Adam a kol.,2005/

Ospalost, utlumení mysli: Ospalost, závratě, otupení mysli se vyskytují často zejména v prvních dnech, obvykle ustoupí.

Halucinace a zmatenost: Nebývá časté, ale ve vyšším věku se mohou vyskytnout a mohou vést k nutnosti změnit analgetika. /Adam a kol.,2005/

Dechový útlum: Útlum dýchání je hlavní nežádoucí účinek opioidů, který takto omezuje jejich využití jako analgetika. Regulace dýchání závisí na parciální tlaku O_2 a CO_2 , a

pH. Opioidy vždy snižují plicní minutovou ventilaci, což vede k vzestupu parciálního tlaku CO₂, snižují frekvenci dýchání hlavně prodloužením výdechu.

Osoby vyššího věku jsou citlivější na opioidy než ostatní populace a proto je dávkování opioidů nutno přizpůsobit věku. Ostatní farmaka tlumící CNS (barbituráty, etanol, inhalační anestetika) tlumivý účinek opioidů na dýchání potencují. Chronické podávání opioidů vede k toleranci. Opioidy tlumí kašel, ale tento jev nesouvisí s útlumem dechu. Mechanismus antitusického efektu je útlum centra pro kašel v prodloužené míše, ale není podrobně znám. /Miloschewski, 1999/

Pokles krevního tlaku: Tento efekt je způsoben inhibicí baroreceptorů, proto léčbu morfinem provází ortostáza, výraznější je při hypovolémii.

Tolerance: Výrazným nežádoucím důsledkem léčby je vznik tolerance, což znamená, že pro dosažení žádoucího účinku je třeba stále vyšších dávek (až dvacetinásobek výchozí dávky). Tolerance se projevuje u všech účinků opioidů, vyjma obstipace a miózy. Také proti vlivu na dechové centrum se vyvíjí tolerance, ale v menší míře než na analgetický účinek. Podrobný mechanismus vzniku tolerance není znám. /Adam a kol., 2005/

Klinicky se tolerance obvykle manifestuje až po 2- 3 týdnech častého podávání terapeutických dávek. /Fendrich a kol., 2002/

Fyzická a psychická závislost: Hnací síly při vývoji závislosti po opakovaném podávání jsou euforizující účinek po přívodu opioidů a abstinenční příznaky po přerušení přívodu látky, když již návyk vznikl. Nikdy nelze předem říct, zda se u určité osoby závislost vyvine či nevyvine. /Lüllmann a kol., 2002/

Psychické abstinenční projevy způsobují stavy úzkosti, předrážděnosti, neklidu, nepřátelského chování.

Somatické abstinenční projevy (mnohé se podobají příznakům zvýšené aktivity sympatiku) zahrnují bolesti břicha a svalové bolesti či pocit bolesti celého těla, třesavku, hyperventilaci, horečku, zívání, pocení, vodnatý výtok z nosu, slzení, nauzeu, průjem, tachykardii, ale i hypertenzi, oběhové selhání, vzestup teploty, husí kůže, ataky pocení, zvracení. /Adam a kol., 2005/

Příznaky z odnětí opiátů začínají 8 – 10 hodin po poslední dávce. Pro anorexii je odmítána potrava. To spolu se zvýšenými ztrátami tekutin vede k poklesu tělesné hmotnosti, dehydrataci, ketoacidóze, případně ke kardiovaskulárnímu kolapsu. Intenzita příznaků závisí na předcházející dávce a na rychlosti vylučování. Jsou méně intenzivní u látek s dlouhým poločasem (např. methadon), intenzivnější u látek s krátkým poločasem (např. meperidin) /Fendrich a kol., 2002/. Ačkoli časný abstinenční syndrom mívá

dramatický průběh, neohrožuje postiženého bezprostředně na životě. Obvykle mizí do 7 – 10 dnů, i když návrat tělesných funkcí k normě bývá dlouhodobější. /Martínková a kol., 2001/

Tabulka 4: Symptomy, které mohou vzniknout při vysazení opioidu

Čas po vysazení	Příznaky
6 – 12 hodin	Neklid Pocení Výtok z nosu a silné slzení
12 – 24 hodin	Silný motorický neklid Tremor Široké zornice Výrazná iritabilita Nechuť k jídlu Mírné bolesti, obvykle v břiše
24 – 72 hodin	Výše uvedené symptomy dále zesíleny Slabost Deprese Nevolnost a zvracení Křeče v břiše Někdy silné bolesti kdekoli v těle Zrychlená akce srdeční Zvýšený krevní tlak Hrozící oběhové selhání Dehydratace
72 a více	Pomalou ustupující výše uvedené příznaky Po 7 – 10 dnech ještě mírné potíže, které se mohou objevovat po dalších šesti měsících Nezměněná psychická závislost – která buď vznikla či nevznikla, paralelně s fyzickou závislostí

Lékové interakce: Opioidy zvyšují účinek léčiv tlumících CNS, zvyšují toxicitu barbiturátů, snižují účinek laxativ. Jejich toxicitu zvyšuje cimetidin. Současné podávání více opioidů zvyšuje riziko útlumu dechového centra. /Suchopár, 1999/ Téměř všechny opioidy, podávány současně s inhibitory monoaminoxidázy (MAO), mohou vyvolat závažné kolísání krevního tlaku a hypertenzní krizi. /Miloschewski, 1999/

Akutní intoxikace: Při akutní otravě ztrácí pacient vědomí, hypoventuluje, klesá mu krevní tlak, je cyanotický a může se vyvinout šok. Obvykle má miózu, která po těžké hypoxii

přejde v mydriázu. Vlivem městnání v plicích a hypotermie jsou častou komplikací bronchopneumonie. Přířnou přířinou smrti je zástava dechu. /Adam a kol., 2005/

Základ medikamentózní terapie intoxikace musí být podáním specifického antidota naloxonu tak, aby se co nejrychleji potlačila hypoxie, vyvolaná nedostatečným dýcháním. Časový úsek až do použití antidota je třeba překlenout řízenou ventilací. /Lüllmann a kol., 2002/

2.2.1.3.2.5. Opioidní analgetika

Morfin

Morfin je nejvýznamnější alkaloid opia. Chemicky je to derivát fenantrénu. Je to téměř čistý agonista mí-receptorů, který slouží jako měřítko, s nímž se ostatní produkty srovnávají. Morfin je metabolizován rychle, 2-12% se vyloučí v nezměněné formě moči. Popisuje se, že nezměněný morfin může být detekovatelný v moči ještě za 1 týden po požití. Metabolity nacházíme zvýšené v moči již několik hodin po aplikaci a přetrvávají zvýšené 3-10 dnů. /www.lf3.cuni.cz, únor 2006/

Indikaci morfinu představují kruté bolesti, které nelze ovlivnit jinými způsoby, včetně farmak. Morfin neúčinkuje proti všem typům bolesti stejně dobře. Pro nebezpečí návyku a především závislosti se morfin nemá předepsat lehkovážně. Pacientům, jejichž uzdravení je pravděpodobné, se morfin smí podávat jen krátkodobě (nejvýše 14 dní) a v dávkách jen těsně dostačujících postačovanému účelu.

Zástupci: Morphin Biotika inj. , MST continus tbl. (10, 30, 60 a 100 mg), Vendal retard tbl.(10, 30, 60, 100 a 200 mg), Sevredol tbl. (10, 20 mg)

Kodein

Kodein je agonistou opioidních receptorů. Při perorální aplikaci se velmi dobře vstřebává ze zažívacího traktu. Analgetický účinek kodeinu trvá asi šest hodin. Je používán jako antitusikum a analgetikum, často v kombinaci s neopioidními analgetiky. Nebezpečí návyku je nevelké.

V organismu je kodein asi z 10 % demetylován a vzniká tak morfin (chemicky je to methylmorfin). Tato reakce je asi přířinou jeho analgetického účinku. Analgetický účinek kodeinu je slabý. Tablety kodeinu se samotné v analgetické indikaci nepoužívají

(antitusikum), používají se do kombinací s jinými analgetiky. Kodein se metabolizuje na neúčinné metabolity a ty se vylučují močí. Nejčastějším nežádoucím účinkem je zácpa. /Adam a kol., 2005/

Zástupci: Codein Slovakofarma tbl. (15 a 30 mg)

Kombinované preparáty: Korylan (kodein 21 mg, paracetamol 325 mg), Alnagon tbl. (acidum acetylsalicylicum 250 mg, kofein 80 mg, phenobarbital 20 mg, kodein 20 mg), Panadol Ultra tbl. (paracetamol 500 mg, kodein 8 mg, kofein 30 mg), Panadol Ultra rapide tbl. efferv. (paracetamol 500 mg, kodein 8 mg, kofein 30 mg), Spasmopan supp. (paracetamol 500 mg, kodein phosphoricum 19,2 mg, pitofenon hydrochloricum 10 mg, fenpiverinium 0,1 mg), Talvosilen (paracetamol 500mg, kodein 20mg) /Marek a kol., 1998/

Dihydrokodein

Dihydrokodein je derivát kodeinu, má asi šestinu analgetického účinku morfinu. Působí na mí-receptorech (analgetický účinek) a pravděpodobně i na delta- receptorech (antitusický účinek), má středně dlouhý účinek. Nepatří mezi omamné látky řazené do seznamu I, jeho dlouhodobé podávání může vést k závislosti .

Používá se k tlumení bolestí střední intenzity, zejména u onkologických pacientů, při pooperačních a poúrazových bolestech. /Suchopár, 1999/

Dihydrokodein se ze střeva prakticky úplně vstřebává, jeho další metabolická cesta se neliší od kodeinu. Podává se jen ve formě retardovaných tablet, které umožňují dosáhnout dostatečného efektu při jeho podávání ve dvanáctihodinových intervalech. /Adam a kol., 2005/

Zástupci: DHC continus tbl.retard. (60, 90 a 120 mg)

U nás neregistrovaný **hydrokodon**, chemicky i účinností blízký dihydrokodeinu, byl v r. 2004 nejpredepisovanějším opiátem v USA. /www.rxlist.com, únor 2006/

Etylmorfin

Etylmorfin je polosyntetický derivát morfinu s především antitusickými vlastnostmi, ve vyšších dávkách působí též jako silné analgetikum, lze jej využít též k terapii odvykacího stavu po opioidech. Nepatří mezi omamné látky řazené do seznamu I, jeho dlouhodobé podávání může však vést k závislosti.

Zástupci: Diolan tbl. (15 a 30 mg)

Petidín (meperidín)

Petidín je syntetický opioidní agonista. /Suchopár, 1999/ Petidín má strukturální podobnost s atropinem a blokuje v malé míře muskarinové receptory. Vstřebává se velmi dobře i při perorálním podání, díky presystémovému metabolismu je však biologická dostupnost jen asi 50 %. Petidín je v játrech inaktivován. Dominantní cesta inaktivace je hydrolýza esterové skupiny. V malé míře dochází k demtylaci na N atomu, a takto vznikající norpetidín působí konvulzivně a halucinogenně. Proto intoxikace petidímem může vyvolat rozčilení, křeče a halucinace. Ohrožení jsou především epileptici a nemocní se zhoršenou funkcí ledvin. Norpetidín má podstatně delší poločas než petidín a proto při dlouhodobém podávání dochází k jeho kumulaci. /Adam a kol., 2005/

Uvádí se, že zvýšení tonu hladkého svalstva po petidínu je menší než po morfinu, z toho vyplývají indikace petidínu při kolikovitých bolestech orgánů s hladkým svalstvem (ledvinové koliky, žlučové koliky). /Lüllmann a kol., 2002/

Zástupci: Dolsin inj.

Piritramid

Piritramid je syntetický, vysoce účinný čistý opioidní agonista s rychlým nástupem účinku po nitrosvalové aplikaci (15 minut), se střední dobou působení. Používá se k tlumení akutních bolestí střední a silné intenzity. /Suchopár, 1999/ S použitím piritramidu v léčbě chronické bolesti nejsou dostatečné zkušenosti. /Adam a kol., 2005/

Zástupce: Dipidolor

Oxykodon

Oxykodon je polosynteticky připravený derivát z analgeticky neúčinného opiového alkaloidu tebainu. Oxykodon má podobné analgetické účinky jako morfin, je čistým agonistou kappa i mí-receptorů.

Oxykodon je v současnosti používán jen v perorální retardované formě, parenterální forma u nás není dostupná.

Zástupci: Oxycontin tbl. (10, 20, 40 a 80 mg) /Adam a kol., 2005/

Fentanyl

Fentanyl je lipofilní, silně, ale krátce účinný opioid s význačnou afinitou k mí-receptorům. V terapeutických dávkách neovlivňuje významněji kardiovaskulární systém

(pouze u některých pacientů vede k ortostatické hypotenzi a bradykardii). Útlum dechového centra může přetrvávat déle než analgetický účinek. /Suchopár, 1999/

Intravenózně se fentanyl podává k neuroleptanalgezi nebo k neuroleptanestezii. Protože vyvolává depresi dechu, typickou pro opiáty, je třeba pacienty v průběhu celkové anestezie i po ní uměle ventilovat. Fentanyl je k dispozici také ve formě náplast k transdermální aplikaci při krutých chronických bolestech. /Lüllmann a kol., 2002/

Zástupci: Durogesic emp. tts. (25 µg/h, 50 µg/h, 75 µg/h, 100 µg/h), Fentanyl inj.

Hydromorfon

Hydromorfon je polosyntetický analog morfinu s dobrou biologickou dostupností při perorálním podání (50 – 60 %), v organismu podléhá metabolické přeměně a je vylučován do moči jako konjugovaný hydromorfon (neúčinný) a v malém množství jako nezměněný hydromorfon, dihydroizomorfin a dihydromorfin.

Analgetická účinnost hydromorfonu je ve srovnání s morfinem pěti až desetinásobná. Hydromorfon má ve srovnání s morfinem některé farmakologické přednosti. Na rozdíl od morfinu nevznikají při jeho metabolismu v játrech žádné aktivní metabolity. Dostupné studie popisují podstatně nižší intenzitu průvodních nežádoucích projevů léčby morfinem, takže dle zkušenosti lékařů v jiných zemích představuje tento lék další pokrok v analgetické léčbě.

Hydromorfon se váže intenzivně na všechny tři typy opioidních receptorů. /Adam a kol., 2005/

Zástupci: Palladone SR cps. (2, 4, 8, 16 a 24 mg)

Pentazocin

Pentazocin je syntetický agonista na opioidních receptorech kappa a delta, a antagonist na mí-receptorech. Jeho účinek přetrvává po dobu tří až čtyř hodin. /Suchopár, 1999/ Pentazocin obsahuje v molekule ještě značnou část základní morfinové struktury, má však dymethylalylový postranní řetězec. Postrannímu řetězci lze pravděpodobně připsat, že charakter interakce s rozdílnými opioidními receptory je jiný, než je tomu u morfinu. Analgetický účinek nedosahuje maxima čistých agonistů typu morfinu, nebezpečí závislosti je však nižší. /Lüllmann a kol., 2002/

Pentazocin aktivuje rovněž neopioidní sigma-receptory, jež jsou zodpovědné za psychotomimetické účinky (halucinace, divoké sny), které patří mezi jeho velmi

nepříjemné nežádoucí účinky. U 6-10% léčených, zejména starších osob, vyvolává halucinace. /Lincová a kol., 2002/

Zástupci: Fortral inj., tbl. (50 mg)

Buprenorfin

Buprenorfin je polosyntetický opiát, jehož molekula má ještě základní strukturu morfinu, na dusíku má připojenou cyklopropylmetylovou skupinu a je hydrofóbní. /Lüllmann a kol., 2002/

Buprenorfin je parciální agonista μ a antagonist k κ -receptorů a je slabým agonistou receptorů delta. Na μ -receptory se váže podstatně silněji než morfin, proto je také účinný v nižších dávkách. Při podání stejné dávky je buprenorfin asi třicetkrát silnější než morfin a jeho účinek trvá delší dobu (6-8 hodin).

Buprenorfin byl dříve často používán jako velmi dobré analgetikum, obvykle jako mezistupeň mezi tramadolem a morfinem. V posledních letech bylo použití buprenorfinových lingvet (Temgesic) přerušeno velkým doplatkem a koncem roku 2005 přestal být preparát běžně dostupný v lékárnách.

Farmakokinetika: Z krve, která projde játry, je buprenorfin téměř kompletně odstraněn. Jeho výhodou je, že je velmi dobře vstřebáván při sublinguálním podání, takže lze obejít výrazný jaterní first-pass-effect, k němuž by docházelo při polknutí a následujícím průchodu portálními řečištěm do jater. Pro výrazný first-pass-effect jej nelze podávat enterálně, ale jen sublinguálně nebo transdermálně.

Buprenorfin je metabolizován v játrech a vylučován biliární cestou. /Adam a kol., 2005/

Zástupci: Temgesic inj., lingvety, Transtec tts.derm.

Methadon

Methadon je syntetický opioid s dlouhým účinkem podobným morfinu. Po perorálním podání se rychle vstřebává, váže se na plazmatické bílkoviny a pomalu se vylučuje s poločasem asi 25 hodin. Vzhledem k dlouhodobému účinku a jeho pomalému nástupu téměř nevede k euforii způsobené rychlým vzestupem plazmatických hladin. Používá se k léčbě odvykacího stavu po opioidech a jako dlouhodobá substituční terapie u motivovaných spolupracujících pacientů závislých na opioidech.

Zástupce: Metadon DAK 1mg/ml /Suchopár, 1999/

Naloxon

Naloxon je čistý a velmi účinný antagonist opiatů bez vlastních agonistických morfinových účinků. Antagonistické působení se týká všech typů opioidních receptorů. /Lüllmann a kol., 2002/

Naloxon se používá jako antidotum při předávkování opioidních analgetik. Ruší kompletně všechny účinky opioidů, nejen útlum dýchacího centra, ale i analgezií a u závislých jedinců vyvolává abstinenci příznaky. Používá se parenterálně. Jeho účinek trvá jen 30-45 minut, proto je v případě otravy opioidy nutné injekci opakovat. /Adam a kol., 2005/

Zástupci: Narcanti inj., Intrenon inj

Tramadol

Tramadol je chemicky sotva ještě příbuzný morfinu. /Lüllmann a kol., 2002/ Jeho účinek lze jen z částečně vysvětlit vazbou na opioidní receptory, (naloxon jeho účinky neruší). Nepatří mezi omamné látky řazené do seznamu I. /Suchopár, 1999/ Protože je předepisování tramadolu zjednodušeno, v Německu se mu dává přednost před ostatními opiaty. /Lüllmann a kol., 2002/

Analgetický účinek tramadolu při běžných dávkách odpovídá asi jedné desetiné účinku morfinu. Deprese dechového centra je minimální. Minimální až žádné jsou i další typy nežádoucích účinků, které jsou typické pro morfin (obstipace a retence moče). Nebezpečí návyku je malé. Nicméně i tak je nutno upozornit nemocné na to, že v prvních dnech může být u některých osob výraznější spavost a případně i nevolnost či zvracení, míra těchto nežádoucích účinků je velmi individuální.

Analgetický účinek tramadolu se odvíjí jak přes opioidní receptory, tak přes neopioidní složku analgetického působení. Neopioidní analgetický účinek spočívá pravděpodobně v uvolnění serotoninu a inhibici serotoninového a noradrenalinového přenosu vzruchů na některých neuronech (blokáda zpětného vychytávání serotoninu neurony). /Adam a kol., 2005/

Tramadol se používá k tlumení akutních i chronických bolestí střední a silné intenzity. V anesteziologii se užívá k úvodu a vedení celkové anestezie. /Suchopár, 1999/ Farmakokinetika: Po perorálním podání se tramadol velmi dobře (90 %) vsřebává a jeho metabolity jsou vylučovány ledvinami. Metabolismem v játrech vzniká jeden účinný metabolit, mono-O-demetyltramadol, který je účinnější než sám tramadol, ostatní

metabolity jsou analgeticky neúčinné. Tramadol a jeho metabolity se vylučují močí z 90 %. Eliminační poločas je 6 hodin.

Vzhledem k tomu, že při jaterním a ledvinovém selhání je eliminace prodloužena, je nutné zabránit kumulaci, a tedy je třeba přiměřeně snížit dávky, či prodloužit interval. /Adam a kol., 2005/

Zástupci: Tramal caps. (50 mg), tbl.retard. (100, 150 a 200 mg), supp. (100 mg), inj., gtt. (100 mg/1 ml) a další generické přípravky (Tralgit, Tramadol, Tramabene, Protradon, Mabron) /Suchopár, 1999/

Kombinovaný preparát: Zaldiar (paracetamol 325 mg, tramadol 37,5 mg)

Tilidin

Tilidin je užíván pro léčbu chronické bolesti. Preparát zdomácněl zejména v německy mluvících zemích. Od morfinu se liší nepřítomností antitusického účinku. Další pozitivum oproti morfinu je zkušenost, že tilidin nezpůsobuje zácpu, nemá vliv na Oddiho svěrač a hladkou svalovinu gastrointestinálního traktu, což jej činí výhodným pro viscerální bolesti.

Deprese dechu, vznik tolerance a závislosti jsou však pozorovány při aplikaci tilidinu podobně jako při aplikaci morfinu. /Adam a kol., 2005/

Tilidin je syntetické analgetikum. Používá se k tlumení akutních i chronických bolestí střední a silné intenzity. Při orálním podání se dobře vstřebává. Metabolizuje se na (+)-nortilidin, který je vlastní účinnou látkou. Další metabolity jsou neúčinné a vylučují se ledvinami. Biologický poločas je kolem 4 hodin, vazba na bílkoviny krevní plazmy z 25%. /Miloschewski, 1999/

Zástupci: Valoron gtt. (100 mg/1 ml), inj.

2.2.1.3.2.6. Léčba opioidními analgetiky

Kritéria pro zahájení léčby opioidy:

1. Léčba opioidy je indikována u nemocných, u kterých v léčbě chronické bolesti selhaly standardní léčebné postupy. Rozhodující je intenzita bolesti, ne její původ. Léčba opioidy, zejména ve vybraných případech (např.abúzus alkoholu a psychotropních látek, nejistá sociální anamnéza, poruchy chování, nejasná příčina bolesti) by měla být zahájena nebo alespoň konzultována na specializovaném pracovišti pro léčení chronické bolesti. K léčbě je indikován nemocný, jehož kvalita života je chronickou bolestí výrazně alterována.

2. Bolest musí být opioid-senzitivní.
3. Léčba musí být analgeticky efektivní a měla by vést ke zvýšení funkční kapacity nemocného a rozsahu jeho denních aktivit.
4. Za předpis opioidů by měl být zodpovědný jeden lékař (jedno pracoviště).
5. Pravidelné kontroly jsou nezbytné pro adekvátní monitorování stavu pacienta a dodržování léčebného režimu. /Hakl, 2005/

Volba opioidu:

Přednost mají mí agonisté (morfin, fentanyl, hydromorfon, oxykodon) a některé jiné opioidy (buprenorfin). Pop pozitivním testu na opioid senzitivitu jsou jednoznačně preferovány lékové formy s postupným uvolňováním.

O volbě vlastního opioidu rozhoduje zejména zkušenost lékaře a individuální kontext celkového zdravotního stavu pacienta. Skupina agonistů-antagonistů není vhodná pro léčbu chronické bolesti vhodná.

Dávkování:

Při zahájení léčby zásadně titrujeme od nejnižších dávek, tak abychom zachytili nežádoucí účinky léčby (nauzea, zvracení, sedace, deprese kognitivních funkcí, útlum dechu z předávkování) a mohli jim předejít podáním adjuvantních léků. Hledání optimální dávky opioidu může trvat i několik týdnů. Při přechodu i z relativně vysokých dávek slabých opioidů (tramadol, dihydrokodein), začínáme zásadně s nejnižší možnou dávkou silného opioidu.

Maximální dávka opioidu neexistuje. Optimální denní dávka je taková, při které je dosaženo uspokojivé analgezie při minimu vedlejších účinků. I zdánlivě malý pokles v intenzitě bolesti může být pro pacienta s chronickou bolestí přínosný a může vést ke zvýšení denních aktivit, funkčních schopností a zvýšení kvality života. /Hakl, 2005/

Užívání opioidů:

V posledním desetiletí je terapie opioidními analgetiky značně přehodnocována. Při opakovaném podání je vždy nutné zvažovat nebezpečí lékové (drogové) závislosti, zdůrazňuje se však nutnost nenechat pacienta trpět z obavy lékaře, že vznikne závislost na opiátech. Právě tyto obavy vedou k všeobecnému nedostatečnému podávání opioidních analgetik, a to přesto, že je dnes již známo, že riziko vzniku závislosti u pacientů s krutými chronickými bolestmi je nízké. Vzniká zde tolerance, ale obvykle ne závislost. /Lincová a kol., 2002/

2.2.1.3.3. Další léky v terapii bolesti

Spasmolytika:

Spasmolytika jsou užívána ke zklidnění kolikovitých bolestí ze spasmů hladkých svaloviny. Přes velkou oblibu kombinovaných preparátů s pyrazolonovým analgetikem si zachovávají svůj indikační význam preparáty monokomponentní, zvláště papaverinového typu (drotaverin) s přímým účinkem na hladký sval bez nežádoucích anticholinergních . /Marek a kol., 1998/

Spasmolytika mají zrušit spasmy trávicího a urogenitálního ústrojí bez ovlivnění funkcí hladké svaloviny bronchů a cév. K dosažení tohoto cíle se často používá b butylskopolamin, např.při žlučových nebo renálních kolikách. Spasmolytickou složku účinku má také analgetikum metamizol. Při krutých kolikovitých bolestech je možné použít i opiát petidin. Řada látek se doporučuje jako farmaka usnadňující mikci při spastických poruchách vyprazdňování močového měchýře (trospium, propiverin, oxybutynin, také atropin), tyto látky mají celkové parasymptolytické nežádoucí účinky.

Zástupci: Buscopan_(butylskopolamin), Novalgin (metamizol), Dolsin (petidin), Isochol (hymekromon), Ditropan (oxybutynin), Mictionorm (propiverin), Detrusitol (tolterodin), Spasmed (trospium), No-spa (drotaverin) /Lüllmann a kol., 2002/

Myorelaxancia

Myorelaxancia se dají použít vždy, když je třeba snížit tonus a motorickou aktivitu kosterního svalstva. /Lüllmann a kol., 2002/ Centrální myorelaxancia dostupná v perorálních lékových formách sice snižují tonus kosterního svalstva, avšak jejich klinický účinek se dostavuje až po aplikaci vyšších dávek, které již často vyvolají útlum, spavost a v některých případech nepříznivě ovlivňují kognitivní funkce potřebné ve škole, zaměstnání či v běžné denní činnosti. Tato léčiva je možné použít ke krátkodobé svalové relaxaci.

Zástupci: Baclofen inhibuje přenos na míšní úrovni a způsobuje útlum centrálního nervového systému. /Suchopár,1999/ Působí jako GABA – agonista přímo tlumivě na přenos vzruchu v míše, vyvolává hyperpolarizaci membrány nervové buňky, redukuje tak její excitabilitu a snižuje uvolňování excitačních aminokyselin. (přípravek Baclofen tbl.10 a 25 mg) /Lüllmann a kol., 2002/

Tizanidin je centrální myorelaxans, jehož mechanismus účinku spočívá v útlumu polysynaptických míšních reflexů. (přípravek Sirdalud tbl.2 a 4 mg) Podobný

mechanismus účinku má derivát 2-oxazolidinonu mephenoxalon, který je však ve srovnání s tizanidinem méně účinný. (přípravky: Dimexol tbl., Dorsiflex tbl. 200 mg)

Guaifenezin patří do skupiny centrálních myorelaxancií odvozených od propandiolu. Snižuje nejen svalový tonus, ale i psychické a emoční napětí doprovázené pocitem úzkosti, má mírné sedativní účinky a působí expektoračně. (přípravek Guajacuran tbl., inj.)

Klinický účinek carisoprodolu (Scutamil C tbl.) a jeho derivátu meprobamatu a tolperisonu (Mydocalm inj., tbl.) na myorelaxaci je některými autory zpochybňován, jsou však dostupné údaje o dobré klinické účinnosti při podání plných terapeutických dávek.

Myorelaxační účinky má i diazepam, účinek spočívá v posílení inhibice presynaptické neurotransmise na GABA-receptorech. Ostatní benzodiazepiny mají obvykle také dobře vyjádřeny myorelaxační účinky. Benzodiazepinem, jehož jedinou indikací jsou spasmy kosterního svalstva různé etiologie je tetrazepam (přípravek Myolastan tbl.) /Suchopár, 1999/

Antiepileptika (antikonzulziva)

Antiepileptika jsou indikována u záchvatovitých neuropatických bolestí s vyzařujícím a elektrizujícím charakterem. Antiepileptika tlumí neuropatickou bolest tím, že stabilizují elektrické potenciály nervových drah. Dobré zkušenosti s těmito léky u neuralgií trigeminu vedly k rozšíření jejich indikace na neuropatické bolesti různého původu. Trvalé palčivé bolesti na tyto léky obvykle nereagují.

Společným nežádoucím účinkem těchto léků je únava a někdy i závratě, zvláště pokud se podávají s opioidy zejména klonazepam, který patří k benzodiazepinové řadě, vyvolává u některých pacientů silnou ospalost až somnolenci.

V posledních letech se za nejúčinnější a nejvhodnější považuje gabapentin. Je stejně účinný jako karbamazepin a valproát, má ale statisticky méně nežádoucích účinků, je ale dražší. Dříve byl lékem volby v těchto indikacích karbamazepin a někdy také fenytoin a klonazepam.

Zástupci. Neurontin, Gabalept, Gabator (gabapentin), Lyrica (pregabalin), APO-carbamazepin, Biston, Neurotop, Tegretol, Timonil (karbamazepin), Rivotril (klonazepam), Sodanton (fenytoin), Everiden, Convulex, Depakine chrono (kyselina valproová) /Adam a kol., 2005/

Antidepressiva

Indikací antidepressiv jsou, jak již říká název, deprese. Antidepressiva mají i účinek protiúzkostný. Tlumivý účinek mnohých antidepressiv lze využít při večerním podání ke zlepšení kvality spánku. Již od první poloviny šedesátých let minulého století byla antidepressiva doporučována i mimo psychiatrii mj. jako adjuvans při ovlivňování bolesti. V průběhu desetiletí byly získány v této oblasti zkušenosti s antidepressivy 1. generace – inhibitorů zpětného vychytávání monoaminů (tricyklická a tetracyklická antidepressiva). Píše se o účinku koanalgetickém či o antinocicepci. Mechanismus tohoto analgetického účinku není příliš jasný, uplatňuje se v něm více mechanismů (receptorový profil účinku, mediátorová transmise – zvláště co se týče poměru noradrenalinu a serotoninu, ovlivnění substance P apod.). Analgetický účinek lze pozorovat i u pacientů bez patrné deprese.

Antidepressiva bývají podávána jako adjuvans u neuropatické bolesti (i diabetické), neuralgii trigeminu, tenzní bolesti hlavy, artritidě i u bolestí nádorového původu. Většinou spolu se základní analgetickou medikací.

Analgetické účinky vyšších generací antidepressiv se obecně považují za slabší, než jsou účinky tricyklických antidepressiv.

Zástupci: Amitriptylin (amitriptylin), Anafranil (klomipramin), Noveril (dibenzepin), Prothiaden (dosulepin), Melipramin (imipramin), Ludiomil (maprotilin), Nortrilen (nortriptylin) /Adam a kol., 2005/

Antimigrenika

Migréna je chronické, celoživotní, rekurentní, paroxysmální onemocnění, často familiárního výskytu (až 70 %). Patří mezi primární bolesti hlavy, kdy dosud nejsou do všech detailů známé příčiny a není tedy možná kauzální léčba. Podle větších epidemiologických studií z evropských a amerických zemí je prevalence migrény u mužů 6-8 % a u žen 18- 23 %.

K léčbě záchvatu migrény se podávají u lehčích forem jednoduchá analgetika v dostatečné dávce a včas, nejlépe v dobře rozpustné formě (např. kyselina acetylsalicylová 0,75 – 1 g, paracetamol 0,75 – 1 g) nebo nesteroidní antiflogistika (ibuprofen 800 mg, naproxen 500 mg, acidum tolfenamicum – Migea rapide).

Vhodná je kombinace analgetik s metoclopramidem nebo dimenhydrinatem (Migraeflux orange). Preparáty s ergotaminem podáváme jen výjimečně a krátkodobě pro možnost vzniku závislosti a rebound headache. /Waberžinek, 2005/

U těžkých migrén byla volena léčba námelovými alkaloidy čili ergotaminem. Zvláštní oblibě se pak těšily magistraliter dělané čípky, kde byl ergotamin v kombinaci s celou řadou dalších více či méně návykových látek (aminophenazon, kofein, phenobarbital, diazepam). Tento postup vedl u řady migreniků k výraznému abúzu analgetik. /www.zdn.cz, únor 2006/

Při neúspěchu základní léčby jsou na místě specifická antimigrenika (triptany, agonisté serotoninových receptorů). Z triptanů jsou v ČR k dispozici: sumatriptan (Rosemig tbl., Imigran nas.spr.), zolmitriptan (Zomig tbl.), naratriptan (Naramig tbl.) Výběr léků je vždy individuální. /Waberžinek, 2005/

Podkladem mechanismu účinku triptanů je vazokonstrikce kraniálních cév. Vazokonstrikce může být způsobena inhibicí uvolňování neuropeptidů ze zakončení senzitivních nevnových vláken, čímž se ztlumí neurogenní zánět, nebo může být vyvolána přímým působením triptanu na cévy. Úspěšnost terapie se udává mezi 70 až 85 %. /Lüllmann a kol., 2002/

Ve farmakologii platí obecně pravidlo, že je vhodné pro dosažení určitého cíle kombinovat více léčiv směřujících k tomuto cíli, mající přitom odlišné nežádoucí účinky. Touto kombinací se spíše dosáhne žádaného účinku s přijatelnou intenzitou nežádoucích účinků, než při vysoké dávce jediného léčiva.

Tabulka 5: Příklady koanalgetik /Adam a kol., 2005/

<i>Příčina bolesti</i>	<i>Koanalgetikum</i>
Kostní metastázy	Bifosfonáty Kalcitonin
Komprese nervů nebo jejich infiltrace Neuropatická bolest	Antikonvulziva Antidepresiva Neuroleptika Glukokortikoidy
Bolesti způsobené zvýšeným nitrolebním tlakem	Kortikosteroidy Diuretika Antikonvulziva (profylaxe křečových stavů)
Lymfedém	Glukokortikoidy Diuretika
Svalové spasmy	Myorelaxancia
Infiltrace měkkých tkání, napínání pouzdra jater a sleziny	Glukokortikoidy

2.2.1.3.4. Analgetické směsi

Kombinace analgetika s jiným léčivem je poměrně častá. Mezi volně prodejnými přípravky se vyskytují nejčastěji kombinace s vitamínem C, guajfenesinem a kofeinem, méně často s fenylefrinem, pseudoefedrinem, nebo jako směs více analgetických léčiv. Na lékařský předpis jsou vázány přípravky obsahující kodein, barbituráty, spasmolytika, antiemetika. /Kalina, 2003/

Dříve bylo na trhu mnoho tzv. kombinovaných analgetik („prášků proti bolesti“), které obsahovaly kromě analgetik různá další farmaka. Jejich složení většinou nebylo opodstatněné a mohlo zvyšovat rizika, např. vzniku návyku (.Závislími se stávají pacienti na kompozitní analgetika typu, kde k základní složce bývá přidána další složka nebo složky způsobující závislost. Mezi takové složky patří např. kofein, kodein, efedrin a barbituráty. /Fendrich a kol., 2002/) Analgetické kombinace tím získaly špatnou pověst. Výzkum posledních let však ukazuje, že některá kombinovaná analgetika mají své opodstatnění a výhody, zejména větší účinnost. Platí to zejména pro kombinace paracetamolu s opioidními analgetiky, s kodeinem nebo s tramadolem.

Pro výhodné vlastnosti kombinace paracetamolu s opioidy svědčí i skutečnost, že mezi nejčastěji předepisovanými analgetiky v USA byly v roce 2004 čtyři takovéto kombinace, přičemž kombinace paracetamolu s hydrokodonem představovala nejčastěji předepisované léčivo v USA.

Kombinace paracetamolu s opioidy nemají na rozdíl od nesteroidních antiflogistik-antirevmatik závažná gastrointestinální, kardiovaskulární nebo renální rizika. Riziko vzniku závislosti je u nich při krátkodobé aplikaci zanedbatelné. U nás není tato skupina léčiv příliš využívána, je málo známá, málo podporovaná a většinou je poddávkovaná. S preskripčními podmínkami je nevýhodná i pro pacienty (pouze na recept, až na jedinou výjimku plně hrazená pacientem).

Zástupci: Paracetamol + kodein: Korylan, Panadol Ultra, Talvosilen

Paracetamol + tramadol: Zaldiar

Nejznámější tuzemskou kombinací kyseliny acetylsalicylové s kodeinem a dalšími látkami je Alnagon. Alnagon se u nás stal hvězdou mezi analgetiky brzy po svém zavedení r.1963. /Kršiak, 2006/ Šlo dříve o volně dostupné analgetikum. Má největší návykový potenciál, protože obsahuje hned tři návykové složky : kofein, fenobarbital a kodein. Pacienti si brzy uvědomovali nejen analgetický, ale i euforický efekt Alnagonu. /Fendrich a kol., 2002/

Mezi kombinace kyseliny acetylsalicylové s paracetamolem patří Tomapyrin, hojně užívaný v Německu, a také náš Acifein. Tyto kombinace však postrádají šetrnost ke GIT.

Pozitivní adjuvantní efekt kofeinu na účinek analgetik (např. u bolestí hlavy) byl prokázán již dávno. Na trhu je velký počet kombinací analgetika s kofeinem. /Kršiak, 2006/ Kofein samotný nemá analgetické účinky. Přidaný do kombinací však zvyšuje jejich analgetickou účinnost až o 40 %, což se vysvětluje jeho antagonizujícím účinkem na adenosinové receptory zúčastněné v systému přenášečím bolestivé vzruchy. Zvyšuje se ale i návykový potenciál kombinací. /Vanžura, 2002/

K analgetikům bývají přidávány i látky urychlující nástup účinku. Např. potah tablety Panadol rapide obsahuje hydrogenuhličitan sodný, který zvyšuje disoluci tablety a vyprazdňování žaludku a vede tak k rychlejšímu nástupu účinku paracetamolu. Glycerin v přípravku Godasal má zvyšovat solubilitu a tím biologickou dostupnost kyseliny acetylsalicylové. Disoluci léčiva urychluje komplex beta-cyklodextrinu s piroxikamem v přípravku Flamexin. /Kršiak, 2006/

2.2.2. Benzodiazepiny

Benzodiazepiny (dále zkratkou BD) patří mezi nejčastěji předepisované psychoaktivní látky v lékařské praxi. K rozvoji závislosti je obvykle zapotřebí nejméně několika měsíců denního užívání, ale existují velmi široké interindividuální rozdíly. /Fendrich a kol., 2002/ Z hlediska vzniku návyku nebo závislosti se jedná o významnou skupinu látek. BD byly uvedeny do klinického užívání v 60. letech 20. století, a to k léčbě úzkosti a poruch spánku. /Višňovský, 1999/

Základem chemické struktury benzodiazepinů je sedmičlenný diazepinový kruh spojený s benzenovým jádrem, který může být substituován na čtyřech hlavních místech. Z hlediska mechanismu účinku a farmakodynamiky jsou léky ze skupiny benzodiazepinů srovnatelné, nejvýraznější odlišnosti je možné nalézt ve farmakokinetických vlastnostech. Všechny pozorované účinky benzodiazepinů jsou odozeny od ovlivnění GABA_A-receptorového komplexu v CNS. Kyselina γ -aminomáselná (GABA) je hlavním inhibičním neurotransmiterem v centrálním nervovém systému. /Lincová a kol., 2002/

2.2.2.1. Farmakologie benzodiazepinů

2.2.2.1.1. Mechanismus účinku

Mechanismus účinku je pravděpodobně tento: Při nízkém dávkování se dá prokázat především ovlivnění retikulární formace a limbického systému, který považujeme za výrazně odpovědný za duševní rozpoložení člověka. Elektrická aktivita těchto oblastí se účinkem benzodiazepinů snižuje. Tím se snižuje vliv zevních i vnitřních stimulů na vyšší psychická centra i zpracování těchto stimulů, a tak se vědomí distancuje od zevních i vnitřních prožitků. Současně je ztíženo i přepojení psychické alterace na vegetativní nervový systém (vzniká „psycho-vegetativní rozpojení“).

Mechanismus účinku na molekulární úrovni: BD se s vysokou afinitou váže na jednu část receptorového proteinu pro kyselinu γ -aminomáselnou (GABA). /Lüllmann a kol., 2002/ GABA je hlavním inhibičním neurotransmiterem v mozku.

Byly určeny subtypy GABA-receptoru, ale může se jednat o různé konformační stavy téhož receptoru, spíše než o odlišné proteinové receptorové komplexy. Receptorový subtyp GABA_A je jednoduchý proteinový komplex, který zahrnuje chloridový iontový kanál a tři odlišná rozpoznávací místa: vazebné místo pro GABA, pro benzodiazepiny a společné vazebné místo pro barbituráty a ethanol. /Plevová, 1997/

Navázání BD alostericky zvyšuje transmembránový vstup chloridových iontů chloridovým iontovým kanálem receptorového proteinu do buňky a tím zvyšuje membránový potenciál příslušné buňky (hyperpolarizace). Zvýšený vstup chloridových iontů je způsoben zvýšenou pravděpodobností otevření chloridového kanálu, tedy častějším otevíráním. (Na rozdíl od barbiturátů, které prodlužují dobu jednotlivého otevření.) /Lüllmann a kol., 2002/

GABA_A-receptory jsou exprimovány ve všech oblastech CNS, nejvíce v míše, hypothalamu, substantia nigra, hipokampu a kůře mozku a mozečku. GABA_A-receptorový komplex má pentametrickou transmembránovou strukturu, která je vytvářena kombinací několika podjednotek, většinou α , β , γ , δ . Vzhledem k tomu, že každá z podjednotek může být zastoupena několika izoformami (α_{1-6} , β_{1-4} , γ_{1-4}), vzniká v expresi těchto receptorů velká heterogenita. Vazebné místo pro GABA je na rozhraní podjednotek α a β , zatímco pro benzodiazepiny na hranici podjednotek α a γ . /Doležal, 2002/

2.2.2.1.2. Farmakokinetika

Benzodiazepiny jsou vzorovým příkladem skupiny léčiv, charakterizované nadměrným počtem analogických látek. Všechna farmaka této skupiny mají tentýž mechanismus účinku, liší se jedinež metabolismem a z toho plynoucími farmakokinetickými vlastnostmi. /Lüllmann a kol., 2002/

BD mají výbornou (prakticky 100%) biologickou dostupnost po perorálním podání. V cirkulaci jsou vysoce vázány na plazmatické bílkoviny (v rozmezí 60-95%). Protože pouze volné léčivo prostupuje do CNS, může vytěsnění molekuly léčiva z vazebných míst na bílkoviny jiným léčivem měnit jeho účinky a zvyšovat pravděpodobnost lékové interakce mezi sedativy-hypnotiky a jinými, současně podanými léčivy. V důsledku vysoké lipofilie snadno prostupují hematoencefalickou bariérou a postupně se akumulují v tukové tkáni.

BD jsou biotransformovány cestou mikrosomálního cytochromového systému P450 a posléze konjugovány s kyselinou glukuronovou. Hlavní způsoby metabolické transformace jsou mikrosomální oxidace s následnou konjugací glukuronyl transferázami na glukuronidy, které se vyloučí močí. Cesty a rychlosti metabolizace jsou u jednotlivých látek různé. Důležitým rysem metabolismu benzodiazepinů je tvorba aktivních metabolitů, působících v CNS, z nichž některé mohou působit dlouhodobě.

Z hlediska biologického poločasu mohou být BD zhruba rozděleny na krátkodobě, střednědobě a dlouhodobě účinné. Ty BD, u kterých základní léčivo nebo aktivní metabolity mají dlouhé poločasy, mají větší tendence působit při opakovaném podávání kumulativně. Kumulativní a reziduální účinky typu nadměrné ospalosti jsou slabší u látek, jako je oxazepam nebo lorazepam, které mají kratší poločasy a přímo se metabolizují na neúčinné glukuronidy. /Lincová a kol., 2002/

Tabulka 6: Rozdělení BD podle délky účinku /Plevová, 1997/

Krátce působící (pod 24 hodin)	Středně dlouho působící (24 - 48 hodin)	Dlouhodobě působící (přes 48 hodin)
Alprazolam Flunitrazepam Lorazepam Midazolam Oxazepam Triazolam	Clonazepam Loprazolam Nitrazepam	Bromazepam Chlordiazepoxid Diazepam Flurazepam Medazepam Oxazolam Prazepam

Ovlivnění biologické dostupnosti:

Biologická dostupnost bývá ovlivněna různými okolnostmi, zvláště těmi, které mění rychlost metabolické clearance. Jsou to změny jaterní funkce při chorobách, ve stáří, nebo zvýšení či snížení aktivity mikrosomálních enzymů způsobené léčiv. Pokles aktivity jaterních funkcí obecně způsobí snížení rychlosti eliminace léčiv metabolizovaných oxidací. U velmi starých nemocných nebo při těžkém poškození jater jsou obvykle eliminační poločasy těchto látek významně prodlouženy. Podávají-li se v takových případech opakovaně obvyklé dávky, dostaví se často kumulativní zvýšené účinky na CNS. Proto je vhodné dávky snížit u starších pacientů nebo při omezené jaterní funkci. /Katzung, 1994/

Z terapeutického hlediska se dají rozdělit do tří skupin:

1. Látky, které jsou samy o sobě neúčinné a teprve v organismu se přemění na farmakologicky účinné metabolity. (např. chlordiazepoxid, první BD uvedený do terapie). Tato farmaka jsou vhodná pro dlouhodobou terapii.
2. Látky, které jsou samy o sobě účinné, ale metabolickými přeměnami se pomalu destruuji na další účinné metabolity (např. diazepam). Léky této skupiny se vyznačují rychlým nástupem účinku, přeměňují se však na rovněž účinné metabolity, které se eliminují pomaleji, než výchozí látka. Při dlouhodobé terapii se proto kumulují jejich metabolity a ty pak určují charakter účinku.
3. Látky, které jsou samy o sobě účinné, ale buď se metabolicky inaktivují jediným metabolickým dějem (oxazepam), anebo ztrácejí účinnost větším počtem rychle po sobě jdoucích dějů (midazolam) V této skupině určuje rychlost nástupu i dobu trvání účinku výchozí látka sama. Tato farmaka se dekomponují rychleji než farmaka ostatních dvou skupin, možnost kumulace je tím snížena. Proto jsou tyto látky výhodné tam, kde je třeba akutně vyvolat spíše krátkodobý účinek, např. indukci spánku (např. triazolam), nebo při parenterálním úvodu do celkové anestézie (např. midazolam). /Lüllmann a kol., 2002/

Účinky některých benzodiazepinů v závislosti na jejich kinetice:

Chlordiazepoxid je vedoucí látka skupiny 1. Sám anxiolytický účinek nemá a teprve v organismu se přeměňuje na anxiolyticky účinný metabolit. Nemůže vyvolat okamžité účinky, jako např. indukci spánku. Při dlouhodobé terapii udržuje vyrovnanou hladinu účinné látky v krvi, což je žádoucí při chronické anxiolytické léčbě. Totéž platí pro ostatní látky této skupiny (medazepam, flurazepam). Čím je přeměna na aktivní metabolit rychlejší, tím více se uplatní akutní účinky.

Diazepam je vedoucí látka skupiny 2. Sám působí bezprostředně a přeměňuje se na biologicky aktivní metabolity. Látky této skupiny jsou vhodné pro rychlé vyvolání bezprostředního účinku (premedikace před celkovou anestézií), při opakovaném podávání však mohou vyvolat projevy kumulace, protože jejich biologicky účinně metabolity se eliminují velmi pomalu.

Farmaka skupiny 3 mají bezprostřední účinek a přímo se inaktivují. Nedají se pro ně uvést jednotné indikace. *Oxazepam* a *bromazepam* rychlý, akutní účinek nemají, protože se pomalu resorbují. *Nitrazepam* se resorbuje rychle, a proto indukuje usnutí. Eliminuje se však pomalu, proto je doznívání účinku delší. *Triazolam* se pro svou rychlou eliminaci používá jako hypnotikum. *Klonazepam* se využívá pro svůj antikonvulzivní účinek, a to speciálně při status epilepticus. *Midazolam* ihned po i.v. podání uvede pacienta do dřímotného stavu, čehož se využívá při úvodu do celkové anestezie. /Lüllmann a kol., 2002/

V závislosti na koncentraci v krvi působí BD v nízkých dávkách anxiolyticky a sedativně, ve vyšších dávkách navozují spánek. BD při perorálním podání nenavozují celkovou anestézii, neinhibují generalizovaně aktivitu mozku (deprese dechu není téměř přítomná) a neovlivňují autonomní funkce, jako krevní tlak, srdeční frekvenci nebo tělesnou teplotu. /Lüllmann, 1994/

2.2.2.1.3. Nežádoucí účinky

Nežádoucí projevy spojené s léčbou BD mohou být rozděleny na projevy akutní toxicity při předávkování, nežádoucí účinky v běžném dávkovacím rozmezí a projevy tolerance a závislosti. /Lincová a kol., 2002/ Nežádoucí účinky BD jsou projevem jejich agonizujícího působení na inhibiční GABAergní neurotransmiterový systém a projevují se proto zvýšenou sedací, somnolencí a únavností přes den. Proto by takto léčení pacienti neměli vykonávat činnost vyžadující zvýšenou pozornost. Nemocní léčení BD mají 3-5x vyšší riziko dopravních nehod, ale i nehod a úrazů v práci a v domácnosti. Snížení reaktivity a pozornosti je přímo závislé na výši denní dávky, věku nemocných a délce působení jednotlivých preparátů. /Libiger, 2004/

BD jsou při *akutním předávkování* méně nebezpečné než jiná, hlavně starší (barbituráty) hypnotika – sedativa. Předávkování BD se projevuje ospalostí, sedací, poškozením koordinace pohybů, zmateností a prodlouženým spánkem bez vážného útlumu dýchacích nebo srdečních funkcí. Avšak v přítomnosti dalších látek tlumících

centrální nervový systém, zejména alkoholu, barbiturátů, opiátů, způsobují BD až život ohrožující útlum dýchání. /Vanžura, 2002/ Účinkům akutního předávkování lze čelit díky dostupnosti účinné látky rušící účinky BD na CNS – flumazenilu./Višňovský, 1999/

Flumazenil soutěží s BD o specifické vazebné místo, a tím jejich účinky ruší. Flumazenil vlastní centrální účinky téměř nemá, jen při velmi vysokém dávkování se projeví účinky benzodiazepinového typu. /Lüllmann a kol., 2002/ Flumazenil má k receptorům vyšší afinitu než BD, rychle obnovuje vigilitu. Používá se jako antidotum při intoxikaci BD, v anesteziologii při přetrvávání sedativních až hypnotických účinků BD po výkonu. Jeho účinek trvá přibližně hodinu. /Suchopár, 1999/ Proto pokud otravu vyvolal BD s dlouhodobým účinkem, musí se přívod flumazenilu častěji opakovat, protože se flumazenil rychleji eliminuje./Lüllmann a kol., 2002/

BD způsobují v závislosti na dávce významnou anterográdní ztrátu paměti. Výbavnost dříve naučených informací je přitom zachována. Předávkování sedativy-hypnotiky je nejobvyklejší reverzibilní příčinou stavů zmatenosti u starých osob. Časté jsou bolesti hlavy, citová oploštělost, změny libida, třes, změny vizuálního vnímání, retence nebo inkontinence moči, gastrointestinální poruchy a amnézie. Někteří pacienti mívají i halucinace nebo paradoxní excitací, která se projeví hostilitou až agresivitou. Ve vyšších dávkách se toxické působení projevuje jako chorobná spavost nebo i stav vyčerpání. Smrtelné otravy samotnými BD jsou vzácné. /Višňovský, 1999/

U vnímavějších pacientů anebo po vyšších dávkách se vyskytne i řada nežádoucích účinků, z části somatického charakteru: kožní reakce, závratě, obstipace, ztráta libida, menstruační poruchy, zvýšení chuti k jídlu se silným zvýšením tělesné hmotnosti. /Lüllmann a kol., 2002/ BD v běžných dávkách nezhoršují dýchání u zdravých lidí, ale mohou tak významně působit u nemocných zejména s chronickou bronchitidou, se spánkovou apnoí nebo s nervosvalovými chorobami. /Šonka, 2006/

Při dlouhodobém podávání BD jsou postiženy vyšší psychické funkce. Aktivita a iniciativa se snižují, vyvíjí se lhostejnost, apatie a rozpoložení „všechno je mi fuk“. Duševní výkon se snižuje, osobnost se oplošťuje. Je postižena schopnost rychle a přesně reagovat. Při chronickém užívání je nebezpečí *vzniku lékové závislosti*, která může být spojena s návykem, zvýšením tolerance. Dosud není jednoznačně jasné, zda mezi jednotlivými diazepinovým deriváty existují rozdíly v riziku závislosti. /Lüllmann a kol., 2002/ Tolerance na BD zahrnuje jak snížení účinnosti léčiv při opakovaném podávání, tak potřebu zvyšovat dávku k dosažení původních účinků. Tolerance se rozvíjí na sedativní účinky, na poškození koordinace pohybů. /Višňovský, 1999/

Závislost na BD vzniká zřídka asi u 1-3% nemocných dlouhodobě léčených preparáty s dlouhým vylučovacím poločasem, u 5 až 10% nemocných dlouhodobě užívajících BD s krátkým vylučovacím poločasem. Závislost u 10-30% těchto nemocných může vzniknout již při podávání terapeutických dávek, u zbývajících pacientů po jejich překročení./Libiger, 2004/ V případě dlouhodobějšího perorálního užívání hypnotik-sedativ se už po několika týdnech může rozvinout psychická, ale i fyzická závislost. /Višňovský, 1999/ Při náhlém vysazení BD se mohou po určité latenci v závislosti na farmakokinetice látky objevit *abstinenční příznaky*, které se zdají být tím výraznější, čím rychleji se daná látka eliminuje. Vyvíjejí se poruchy spánku, psychická labilita, mohou se vyskytnout i křeče./Lüllmann a kol., 2002/ Abstinenční syndrom po náhlém odejmutí BD se vyskytuje až u 50% nemocných užívajících BD déle než 1 rok, ale jen u 5% při užívání kratším než 3 měsíce. Abstinenční symptomy po odejmutí krátkodobě působících BD se dostaví v průběhu 1-4 dnů a až za 7-10 dní po vysazení dlouhodobě účinkujících preparátů. Vznik abstinenčního syndromu je tím pravděpodobnější, čím bylo delší užívání, vyšší denní dávky, kratší vylučovací poločas zneužívaných preparátů a rychlejší vysazení./Libiger, 2004/.

Méně běžné, avšak vážnější symptomy zahrnují psychózu, zmatenost, halucinace, delirium, generalizované křeče, horečky a smrt. Tyto závažné příznaky se objevují až po používání vysokých denních dávek (60-300 mg). Příznaky z vysazení se objevují asi 24 hodin po vysazení podávání látky. Vrcholu dosahují během pěti až šesti dnů a mizí obvykle po čtyřech týdnech, výjimečně mohou reziduální symptomy přetrvávat měsíce./Višňovský, 1999/ Při terapii abstinenčních příznaků není někdy možné dosáhnout plného vysazení BD, namísto toho se pak musíme spokojit se „závislostí na nízkých dávkách“. /Lüllmann a kol., 2002/

K rozvoji závislosti jsou predisponovány osoby pasivní, staršího věku, ženského pohlaví, s chronickými somatickými chorobami, s poruchami osobnosti a nálady, závislé na alkoholu. /Libiger, 2004/

2.2.2.1.4. Kontraindikace

Benzodiazepiny se nesmějí podávat při známé přecitlivělosti na BD, při intoxikaci léčivými tlumícími CNS, při požívání alkoholu v průběhu terapie, při syndromu spánkové apnoe. /Suchopár, 1999/ Při myasthenia gravis a při onemocnění jater a ledvin se BD smějí podávat jen velice opatrně nebo vůbec ne.

Poškození plodu při terapii gravidní ženy nebylo doloženo, přesto by se látky této skupiny měly v graviditě používat jen při dobře podložené indikaci. /Lüllmann a kol., 2002/ Obecně je třeba se vyhnout užívání BD především ve třetím trimestru těhotenství pro riziko hypotonie, respirační insuficience a závislosti u novorozenců. /Doležal, 2002/ Benzodiazepiny procházejí placentární bariérou. U novorozence mohou jejich účinky přetrvávat pro nezralost konjugačních enzymových systémů. Významná množství se dostávají také do mateřského mléka; kojící matky by neměly benzodiazepiny užívat. /Vanžura, 2002/

2.2.2.1.5. Lékové interakce

Benzodiazepiny zvyšují účinky léčiv tlumících CNS (opioidní analgetika, tricyklická antidepresiva, klasická neuroleptika, sedativní antihistaminika, apod.), centrálních myorelaxancií a levodopy. Snižují účinek perorálních antikoagulancií. Snižují plazmatické hladiny phenytoinu. /Suchopár, 1999/ Prokinetika mohou zvyšovat rychlost absorpce a zvyšovat plazmatické koncentrace s prohloubením účinků BD. U BD se na metabolismu předpokládá účast jaterních cytochromů P450, je třeba opatrnosti při kombinaci se známými induktory (barbituráty, antiepileptika, rifampicin) nebo inhibitory (imidazolová antimykotika, makrolidová antibiotika, grapefruitová šťáva) tohoto systému.

Tabulka 7: Interakce benzodiazepinů/Doležal, 2002/

Látky zvyšující hladinu BD	sedativní psychofarmaka, alkohol, disulfiram, cimetidin, estrogeny, isoniazid, fluvoxamin, makrolidy
Látky snižující hladinu BD	antacida, tabák
Látky, které jsou BD ovlivňovány	digoxin ↑, fenytoin ↑

2.2.2.2. Indikace benzodiazepinů

Látky této skupiny působí poměrně specificky proti stavům strachu, anxiózní rozlady (anxiolyticky), ve vyšších dávkách působí všeobecně tlumivě, myotonolyticky (centrálně myorelaxačně), antikonvulzivně a konečně narkoticky. /Lüllmann a kol., 2002/

2.2.2.2.1. Benzodiazepiny v léčbě úzkostí

Úzkost je normální reakce, ale je-li těžká až invalidizující, stává se patologickou. Je třeba věnovat pozornost pečlivému hodnocení úzkosti, protože může být důsledkem základní somatické choroby nebo příznakem nevýrazně probíhající deprese či organického onemocnění mozku, které vyžadují specifickou terapii. /Plevová, 1997/

Etiopatogenezi úzkostných poruch vykládá řada psychologických nebo biologických teorií. Z hlediska neurotransmiterů jsou zúčastněny tři systémy – serotoninergní, noradrenergní a GABA-ergní. Zvýšená aktivita serotoninergního a noradrenergního systému vede k projevům úzkosti, kdežto hladina úzkosti klesá při stimulaci GABA-ergního systému. Úzkostné poruchy jsou klasifikovány do několika skupin: jako fobické úzkostné poruchy (agorafobie, sociální fobie, specifické fobie), generalizovaná úzkostná porucha, obsedantně-kompulsivní porucha, reakce na závažný stres (akutní reakce na stres, posttraumatická stresová porucha, poruchy přizpůsobení), disociativní poruchy, somatoformní poruchy a jiné neurotické poruchy. Hlavním a základním příznakem všech uvedených poruch je úzkost a panický strach - buď jasně vyjádřené, nebo skryté za nejrůznější (často tělesné) projevy. K léčbě úzkostných poruch se nejčastěji používají léčiva ze skupiny anxiolytik. Odhaduje se, že ve vyspělých zemích je pravidelně užívá okolo 10% populace.

- *Generalizovaná úzkostná porucha* se většinou objevuje u disponovaných osob po dlouhotrvajícím stresu. Její příznaky se objevují pozvolna, nenápadně. Hlavním rysem je dělán si starostí, neustále zabývání se stresujícími myšlenkami.
- *Panická porucha* je charakterizována náhlými epizodami intenzivního strachu až hrůzy, které se objevují bez zjevné vnější příčiny
- *Sociální fobie* je strach ze sociálních situací. Často začíná v pubertě ale i dříve a soustřeďuje se kolem strachu z pátravých pohledů jiných lidí. To vede k vyhýbání se pobytu ve společnosti. Sociální fobie je obvykle spojena s nízkým sebehodnocením a strachem z kritiky. Nápadné je vyhýbání se sociálním situacím, které v extrémních případech může vést k téměř úplné sociální izolaci.
- *Specifické fobie* Tyto fobie jsou omezeny na vysoce specifické situace, např. blízkost určitých zvířat, výšky, hrom, tmu, létání, uzavřené prostory, močení nebo defekace na veřejných záchodcích, požívání určitých jídel, návštěvu zubního lékaře, pohled na krev nebo zranění a strach z určitých nemocí. /Lincová a kol., 2002/

Anxiolytika, zvaná také trankvilizéry, dříve „malé trankvilizéry“ mají potlačit strach a pocit napětí a utlumit příliš silný vliv negativních emocí na rozpoložení a celkový stav pacienta. Účinkem látek této skupiny se snižuje význam exogenních a endogenních stimulů, které nepříznivě ovlivňují pocit pohody. Tento účinek je vykoupen za cenu všeobecného útlumu (sedace), určité lhostejnosti a snížení iniciativy. Při dávkování, které dostačuje pro tyto účely, je hypnotický účinek vyjádřen méně než po sedativech a hypnotikách. Jestliže příčinou poruchy spánku jsou pocit strachu a napětí, jsou anxiolytika vhodná také jako prostředky umožňující spánek. Anxiolytika inhibují interneurální šíření vzruchu, takže z limbického systému a z retikulární formace přichází méně impulsů do vyšších oddílů mozku. /Lüllmann a kol., 2002/

K farmakoterapii, kterou by měla vždy doprovázet též psychoterapie, se zpravidla přistupuje, jestliže úzkost nemocnému výrazně snižuje kvalitu jeho života a vede k somatickým příznakům (palpitace, průjem, pocení atd.). Terapie anxiolytiky bývá spojena s rizikem vzniku závislosti, a to zvláště v případech, kdy je příčina obtíží psychogenní a nemocný díky trankvilizaci ztrácí motivaci něco ve svém životě podniknout, aby příčinu psychické tenze a úzkosti odstranil. Toto riziko je větší u osob závislých na jiných látkách, např. na alkoholu. /Suchopár, 1999/

Anxiózní rozlady, které vycházejí z pocitů vlastní nedostatečnosti, samy o sobě nepředstavují indikaci pro podání anxiolytik, protože nevyřeší problémy, o nichž se člověk domnívá, že je nestačí zvládnout. Jenže pacienti s tímto druhem obtíží představují značný podíl lidí, kterým se benzodiazepiny předepisují. V těchto případech se BD zneužívají jako „pilulky pro štěstí“ k překonání všedních starostí. Protože v těchto případech bývá často nutný dlouhodobý přívod, obzvláště snadno se zde vyvíjí závislost. Toto zneužívání je pozoruhodně blízké abúzu alkoholu.

Dnes používaná anxiolytika patří do skupiny benzodiazepinů, několik málo látek do skupiny thienodiazepinů (klotiazepam, brotizolam), anebo do skupiny tetracyklických derivátů (triazolam, alprazolam, midazolam). /Lüllmann a kol., 2002/ Použití barbituratů je již obsolentní. /Marek a kol., 1998/

Nejdůležitější skupinou anxiolytik jsou benzodiazepiny. V řadě zemí se jedná o nejčastěji předepisovaná léčiva vůbec. Na rozdíl od BD hypnotik zmírňují benzodiazepinová anxiolytika úzkost nezávisle na svém účinku tlumivém, který lze považovat za účinek nežádoucí. Přesto se někdy využívá jejich podání večer k usnadnění usnutí.

O volbě jednoho z BD anxiolytik rozhoduje jejich biologický poločas a rozdíly v jejich sedativním a myorelaxačním působení. Zvláštní místo zaujímá *alprazolam* díky tomu, že kromě agonistického účinku na GABA-receptorech má také mírný agonistický účinek na serotoninových receptorech, a díky poměrně selektivnímu (tedy bez výraznější sedace a myorelaxace) anxiolytickému účinku je účinný i u anxiозity provázející jiná onemocnění. /Suchopár, 1999/ K anxiolyze v akutní medicíně (např. po infarktu myokardu, u těžce zraněných v průběhu transportu), kde záleží na rychlém a silném účinku, představuje vhodné opatření parenterální podání diazepam. /Lüllmann a kol., 2002/

Zástupci:

Benzodiazepiny: *alprazolam* – přípravky: Neurol tbl. (0,25, 0,5 a 1 mg, SR 0,5 mg), Xanax tbl. (0,25, 0,5, 1 a 2 mg, SR 1, 2 a 3 mg), *chlordiazepoxid* – přípravky: Defobin drg. (10 mg), Elenium tbl.obd. (10 mg), *diazepam* – přípravky: Apaurin inj., Diazepam desitin inj., Diazepam desitin rectal tube, Diazepam tbl. (5 a 10 mg), Valium inj., *oxazepam* – přípravek: Oxazepam tbl. (10 mg), *bromazepam* – přípravek: Lexaurin tbl. (1,5 a 3 mg), *clonazepam* – přípravky: Rivotril inj., tbl. (0,5 a 2 mg), *tofisopam* – přípravek: Grandaxin tbl. (50 mg)

Nebenzodiazepinová léčiva: *hydroxyzin*- anxiolytikum se sedativním, antiemetickým a antivertiginózním účinkem a s dobrou tolerancí, přípravek: Atarax tbl.obd. (25 mg), inj., *guaifenesin* - relativně mírný anxiolytický účinek, s minimální toxicitou, s účinky myorelaxačním, sedativním a expektoračním, zvyšuje účinek analgetik, přípravek: Guajacuran inj., drg. (200 mg) /Suchopár, 1999/ , *bupiron* – anxiolytikum bez sedativního, antikonvulzivního a centrálně myorelaxačního účinku. Mechanismem účinku na molekulární úrovni je bupiron parciální agonista na serotoninergních receptorech., *trazodon* - je údajně účinný při anxiózně-depresivních syndromech nepsychotického původu, většinou se však zařazuje mezi antidepresiva. Přípravek: Trittico tbl. /Lüllmann a kol., 2002/

2.2.2.2.2. Benzodiazepiny v terapii nespavosti

Nespavost je jednou z nejčastějších chorob. U chronické nespavosti pečlivě pátráme po etiologii a z hlediska léčby ji rozdělujeme na primární a sekundární při jiné chorobě. Farmakoterapie nespavosti je představována hlavně hypnotiky (benzodiazepiny a hypnotika III.generace) a některými sedativně působícími antidepresivy. /Šonka, 2006/

Nespavost je subjektivně vnímaný úbytek kvality nebo kvantity spánku, případně obojího. Mezi nejčastější projevy nespavosti patří obtížné usínání, nedostatečné udržení kontinuity spánku (časté probouzení) nebo časně ranní probouzení. Zvláštním typem nespavosti je narušení cirkadiální rytmicity např. při časovém posunu (tzv. jet lag) nebo změně pracovní doby. /Lincová a kol., 2002/

Nespavost má různé příčiny:

- nespavost naučená – psychofyziologická
- pseudoinsomnie
- v rámci depresivního syndromu
- v rámci psychotického stavu různé etiologie
- v rámci delirantního stavu
- v rámci stavu spojeného s užíváním či vysazováním psychoaktivních látek (hypnotika benzodiazepinového i non-BD typu, analgetika, drogy)
- bolestivé stavy, pruritus, respirační či kardiální obtíže, vertebrogenní potíže
- organické postižení mozku včetně demence
- užívání medikamentů narušující spánek, např. sympatomimetika, antidepressiva, theophyllin /Borzová, 2005/
- nepříznivé zevní okolnosti a podmínky: hluk, přílišné světlo, nezdravý životní styl, málo fyzické aktivity

Člověk je schopen plné duševní a fyzické výkonnosti pouze, pokud denně spí dostatečně dlouhou dobu. Trvalý nedostatek spánku způsobí tělesné i duševní chátrání. Z toho vyplývá indikační oblast hypnotik. /Lüllmann a kol., 2002/

Pro určení léčby nespavosti je důležitá i její délka. Dle délky trvání dělíme nespavost na akutní (do jednoho měsíce), subchronickou (1-6 měsíců) a chronickou (delší než 6 měsíců). Chronická nespavost bývá dělena na nekomplikovanou a komplikovanou, při níž vzniká tolerance vůči hypnotikům a syndrom závislosti na těchto léčivech a sekundárně depresivní a anxiózní syndrom. /Borzová, 2005/

Zneužívání hypnotik: Je třeba rozlišit dva různé stavy:

Zlozvyk: Týká se pacientů, kteří na hypnotika reagují normálně, kteří si však zvykli užívat je každý večer.

Závislost: BD mají schopnost vyvolat závislost, a to zejména u labilnějších osob, které budou pozitivně přijímat i průvodní anxiolytické účinky BD. /Lüllmann a kol., 2002/

U krátkodobé insomnie (kratší než 1 měsíc) nemocní většinou sami vědí, proč insomnie vznikla (duševní zátěž, anticipace výjimečné situace, bolestivý stav, změna

prostředí). Terapeutický zásah je většinou úspěšný. Aplikace hypnotika zabraňuje přechodu insomnie do chronicity tím, že se nemocný nezačne nespavosti obávat (nevznikne tak psychofyziologická insomnie). Indikace hypnotika je většinou bezproblémová, je však nutné podávat hypnotikum omezenou dobu (maximálně čtyři týdny).

Naopak v případě chronické nespavosti je třeba pečlivě hledat příčinu insomnie. V praktické péči o pacienty s chronickou nespavostí se rozlišuje insomnie jako příznak jiné choroby a tzv. neorganická insomnie, která se vyskytuje bez dalších souvislostí. V případě symptomatické chronické nespavosti je nejvhodnější kauzální léčba. V případě, že to není možné je farmakologická léčba zaměřená na podporu spánku. Při výběru terapie je nutno přihlídnout k faktu, že léčení této insomnie bude dlouhodobé. /Šonka, 2006/

Léky v terapii nespavosti:

Tabulka 8: Přehled farmak s hypnosedativním účinkem /Borzová, 2005/

Skupina	Podskupina	Zástupci
hypnotika	I. generace (obsolentní)	glutethimid
	II. generace	nitrazepam, flunitrazepam, flurazepam, midazolam
	III. generace	zolpidem, zopiclon
anxiolytika	benzodiazepinová	oxazepam, bromazepam, alprazolam
	nebenzodiazepinová	hydroxyzin
antidepresiva	tricyklická	amitriptylin
	SARI	trazodon, nefazodon
	α_2 - adrenoblokátory	mirtazapin
antipsychotika	sedativní (klasická)	chlorpromazin, levomepromazin, chlorprotixen
	II. generace (atypická)	olanzapin, amisulpirid, zotepin
antihistaminika		promethazin, bisulepin

Benzodiazepiny:

BD působí hypnoticky na základě svého anxiolytického a sedativního účinku. (BD zesilují tlumivý účinek inhibičního transmiteru GABA). BD zasahují hlouběji do psychického dění: vědomí se distancuje od zevních vlivů i vnějších prožitků a jejich zpracování, psychické rozpoložení člověka se mění – BD mohou vyvolat pocit uvolnění, ale také lhostejnost, citovou oploštělost. Všechny „klasické“ BD (např. diazepam), mají příliš dlouhodobý účinek, než aby se daly použít jako prostředky pro usnutí nebo pro prospání. Teprve zavedení čtvrtého kruhu do struktury BD zvýšilo metabolickou stabilitu natolik, že vznikla použitelná hypnotika (midazolam, nitrazepam). /Lüllmann a kol., 2002/

Výběr BD se řídí typem insomnie: Při potížích s usínáním se používají krátkce nebo středně dlouho působící hypnotika. Při opakovaném nočním probouzení se používají vyšší dávky krátkce působících hypnotik nebo obvyklé dávky středně dlouho působících hypnotik. Časné probuzení bez nutnosti ranní vigily se řeší dlouhodobě působícími léky. /www.lfhk.cuni.cz, březen 2006/

Zástupci: Rohypnol tbl. (flunitrazepam 1 mg) – již není na trhu, Dormicum (midazolam 7,5 a 15 mg), Gerodorm (cinolazepam 40 mg) /AISLP/

Hypnotika III.generace: Zolpidem, zopiklon, zaleplon

Jsou to látky nebenzodiazepinové chemické struktury. Selektivně obsazují BD vazebné místo (tzv. omega receptor – GABA receptorová podjednotka), které je spojována s čistě hypnotickým působením. Při podání zdravému člověku neovlivňují strukturu spánku. U insomniaka zkracují latenci usnutí, zvyšují efektivitu spánku, prodlužují jeho trvání, zkracují dobu bdělosti během spánku a zlepšují pocit osvěžení nočním spánkem.

Zolpidem je imidazopyridin. Jeho biologická dostupnost je 70 %, vylučován je ve formě inaktivních metabolitů močí a stolicí. Zopiklon je ze skupiny cyklopyrolonů. Biologická dostupnost je 80 %, metabolizován je převážně játry a vylučován z 80 % ledvinami jako aktivní a inaktivní metabolity. Zaleplon se liší od zolpidemu a zopiklonu hlavně velmi krátkým účinkem. Je nejselektivnějším hypnotikem.

Hypnotika III.generace nevykazují následující den reziduální účinek. Z hlediska rizika závislosti je lze považovat za podstatně méně riziková než většinu BD, nicméně i na ně se závislost může vytvořit. /Šonka, 2006/

Zástupci: Zolpidem (5 a 10 mg): Stilnox tbl., Hypnogen tbl., Zolpidem-Ratiopharm tbl., Zolpinox tbl., Eanox tbl., Zonadin tbl.

Zopiklon (7,5 mg): Zopiclon-Slovakofarma tbl.

Zaleplon (5 a 10mg): Sonata tbl. /AISLP/

2.2.2.2.3. Benzodiazepiny jako myorelaxancia

Centrální myorelaxancia snižují klidový tonus svalů, a to do velké míry bez omezení jejich volní kontrakce. V této indikaci je nejužívanější *tetrazepam*, případně diazepam nebo klonazepam. /Lincová a kol., 2002/

Zástupci: Diazepam tbl. (5 a 10 mg), Myolastan (tetrazepam 150 mg)

2.2.2.2.4. Benzodiazepiny jako antiepileptika

Termínem antiepileptika označujeme farmaka vhodná k symptomatické terapii různých forem epilepsie, protože zvyšují křečový práh (snižují křečovou pohotovost) a přitom nesnižují excitabilitu jiných motorických funkcí. Jedním možným mechanismem účinku je zesílení inhibičního působení GABAergních neuronů. /Lüllmann a kol., 2002/

BD jsou využívány ke krátkodobé terapii akutních stavů. Klonazepam je lékem volby při myoklonických záchvatech, případně generalizovaných záchvatech typu absence a tonicko-klonických křečích, hlavně v dětském věku. Nevýhodou je, že na jeho působení vzniká relativně rychle tolerance. Nitrožilně je vhodným lékem při status epilepticus. Ke zvládnutí status epilepticus se rovněž používá nitrožilně (případně rektálně) podaný diazepam nebo lorazepam. /Lincová a kol., 2002/

2.2.2.2.5. Benzodiazepiny v dalších indikacích

V anesteziologii mají BD tyto indikace: sedativně-anxiolytická příprava pacienta na operační den (např. perorálním podáním diazepamu), úvod do celkové anestezie intravenózním podáním rychle působícího a rychle eliminovaného benzodiazepinu (např. midazolamu)

K anxiolýze v akutní medicíně (např. po infarktu myokardu, u těžce zraněných v průběhu transportu), kde záleží na rychlém a silném účinku, představuje vhodné opatření parenterální podání diazepamu.

BD se mohou dále používat jako pomocné prostředky při psychosomatických onemocněních, kde umožňují přechodné „psycho-somatické“ rozpojení. To vysvětluje jejich indikace v interní medicíně a příbuzných oborech.

U akutních abstinčních příznaků, při závislosti na alkoholu nebo omamných látkách, kdy je třeba intravenózně podat vysoké dávky, jsou vhodné látky s bezprostředním účinkem, např. diazepam, klonazepam. Také při jiných stavech zvýšené motorické dráždivosti, např. při křečích u intoxikací, je možné tyto látky podat jako centrálně působící myorelaxancia. /Lüllmann a kol., 2002/

3. EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST

3.1. Cíl práce

Tato studie navazuje na již několik let probíhající výzkum, jehož cílem je přispět ke zmapování reálné situace ve výdeji a spotřebě léčivých přípravků s návykovým potenciálem. Jedná se zejména o léky ze skupiny analgetik a benzodiazepinů - jde o léky, které nepodléhají zákonným ustanovením o omamných a psychotropních látkách, ale jsou vydávány na lékařský předpis běžného typu. Jsou tedy snáze dostupné pro klienty s náklonností k lékové závislosti. V průběhu jednoho roku je sledován výdej potenciálně návykových léků v lékárně.

3.2. Metodika

Práce sleduje výdej potenciálně návykových léků v průběhu roku 2005 v lékárně Platan v Semilech.

Jedná se o menší lékárnou základního typu, která se nachází v budově polikliniky. Na poliklinice ordinují dva praktičtí lékaři, alergolog, psychiatr, neurolog, endokrinolog, kardiolog, dětský lékař, gynekolog, oční lékař, otorhinolaryngolog, revmatolog, kožní lékař, několik zubařů a funguje zde protialkoholická poradna. V blízkosti lékárny jsou ordinace pediatra a dalších praktických lékařů. V Semilech je oblastní nemocnice, s odděleními chirurgie, ortopedie, interny, kožní oddělení a ORL oddělení. V nemocnici fungují ambulance diabetologie, urologie, onkologie, plicní ambulance a ambulance pro léčbu bolesti. V Semilech je také penzion pro důchodce s pečovatelskou službou, jehož klienti často navštěvují sledovanou lékárnou. Pacienti mají k dispozici dvě lékárny, umístěné nedaleko od sebe.

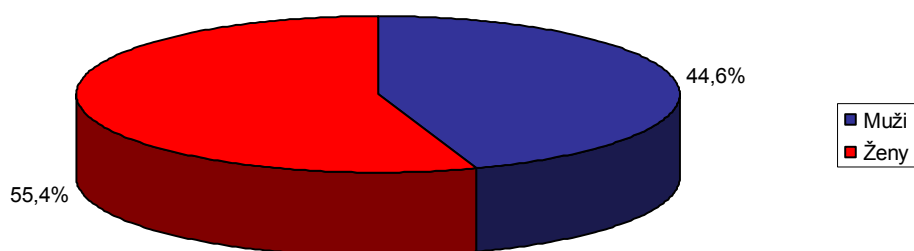
Semily jsou bývalé okresní město v Libereckém kraji, žije zde přibližně 9000 obyvatel. Spádová oblast je poměrně velká, nejbližší větší města jsou Jilemnice a Turnov. Lékárna ročně vydá přibližně 60000 receptů.

3.3. Výsledky

3.3.1. Rozdělení klientů

Lékárnu navštívilo v průběhu osmi let přibližně 30000 lidí. Větší část zákazníků tvoří ženy (55,4 %), nejvíce klientů je ve věku 50 – 60 let.

Graf 1: Rozdělení klientů

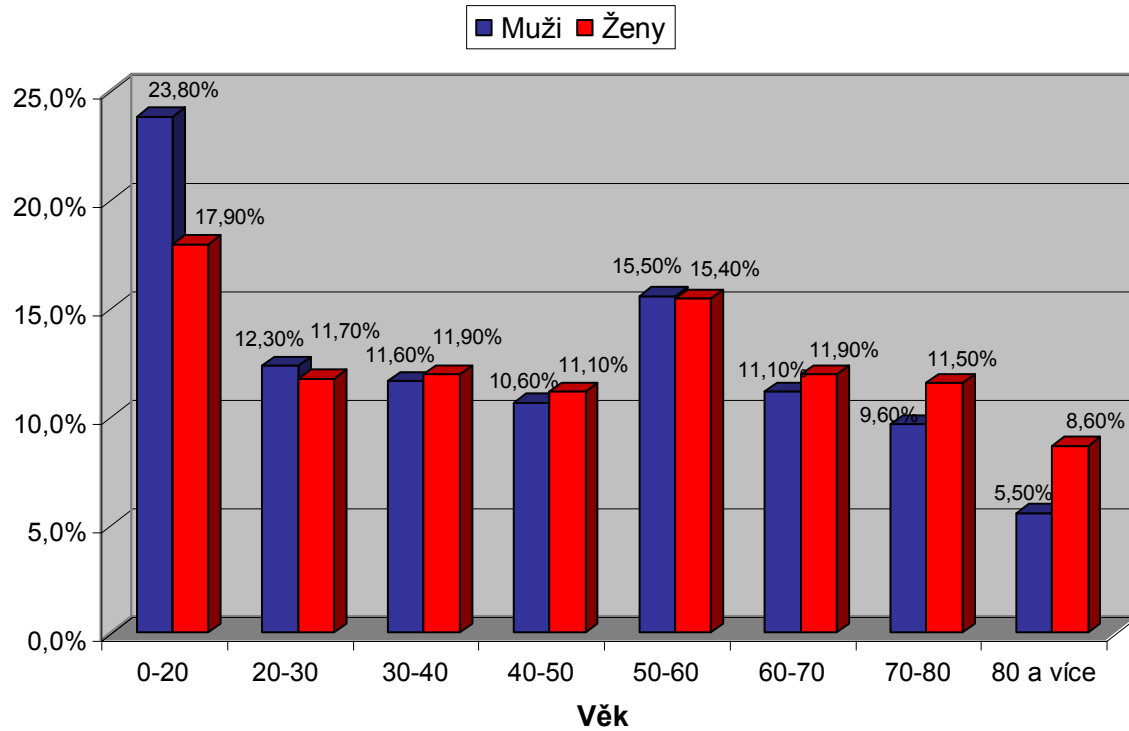


Tabulka 9: Věkové rozvrstvení zákazníků

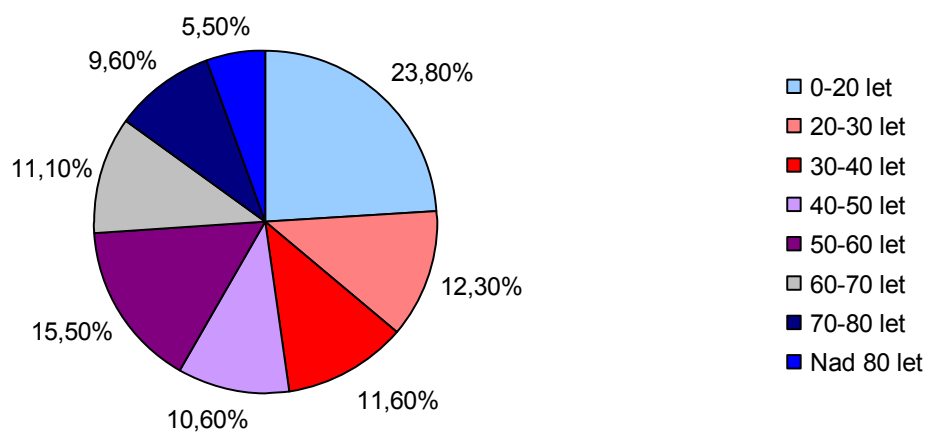
Věk	Muži	% (v daném ročníku)	Ženy	% (v daném ročníku)
0 – 20	3190	51,6 %	2994	48,4 %
20 - 30	1656	45,8 %	1959	54,2 %
30 - 40	1555	44,0 %	1980	56,0 %
40 - 50	1428	43,5 %	1854	56,5 %
50 - 60	2085	44,8 %	2567	55,2 %
60 - 70	1495	42,9 %	1992	57,1 %
70 - 80	1283	40,0 %	1922	60,0 %
Nad 80	734	34,2 %	1409	65,8 %

Následující grafy ukazují věkové rozvrstvení zákazníků a porovnávají zastoupení mužů a žen v jednotlivých věkových skupinách.

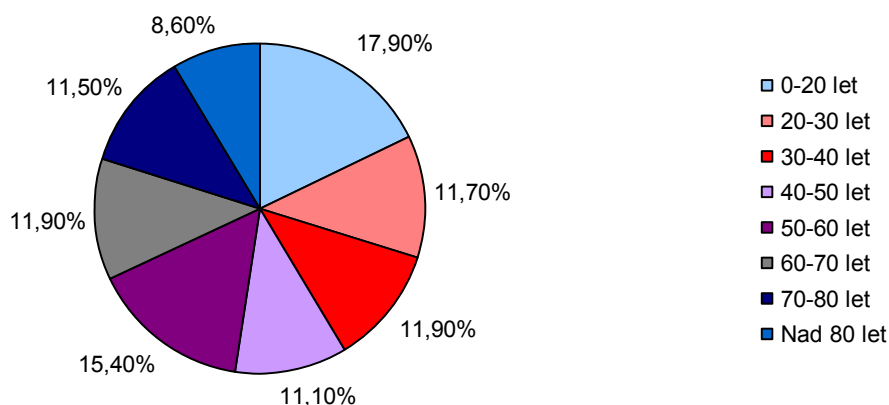
Graf 2: Porovnání věkových skupin zákazníků



Graf 3: Porovnání věkových skupin zákazníků- muži



Graf 4: Porovnání věkových skupin zákazníků – ženy



3.3.2. Vydané léky

Během roku 2005 bylo v lékárně vydáno celkem 66050 receptů, to je průměrně 5504 receptů za měsíc. Nejvíce receptů bylo vydáno v březnu a v dubnu, nejméně v červenci a v srpnu. Kolik receptů bylo expedováno v jednotlivých měsících ukazuje následující tabulka.

Tabulka 10: Vydané recepty

Měsíc	Celkový počet receptů	%
Leden	5413	8,19
Únor	5747	8,70
Březen	6427	9,74
Duben	6204	9,39
Květen	5840	8,84
Červen	5895	8,93
Červenec	4222	6,39
Srpen	4294	6,50
Září	5306	8,03
Říjen	5194	7,86
Listopad	5814	8,80
Prosinec	5694	8,63

Mezi nejčastěji předepisované léky s potenciálem vzniku závislosti v této lékárně patří anxiolytické preparáty Neuro1, v síle 0,25 a 1 mg, Lexaurin 1,5 a 3 mg a Frontin v síle 1 mg a hypnosedativní přípravky Hypnogen a Stilnox. Léky proti bolesti jsou ve srovnání s benzodiazepinovými léčivy vydávány méně často. Např. za rok 2005 bylo vydáno 380 balení Alnagonu, 211 balení Tramalu tbl. 50 mg a 849 balení Neuro1 1 mg. Tabulka 11 shrnuje celkové počty vydaných balení vybraných léků během celého roku.

Tabulka 11: *Léky vydané v roce 2005*

Účinná látka	Přípravek	Vydaná balení za rok
Bromazepam	Lexaurin 1,5 mg	724
	Lexaurin 3 mg	296
Alprazolam	Neuro1 0,25 mg	774
	Neuro1 1 mg	849
	Frontin 1 mg	330
Zolpidem	Hypnogen 15 tbl	733
	Stilnox 20 tbl	455
Diazepam	Diazepam 5 mg	343
	Diazepam 10 mg	313
Midazolam	Dormicum 7,5 mg	224
Tramadol	Tramal 50 mg cps	211
Analgetická směs	Alnagon	380

Léky uvedené v tabulce 11 byly předepsány na celkem 2968 receptech, to je 4,49% z celkového počtu receptů vydaných v průběhu roku 2005. Nejvíce receptů bylo na přípravek Lexaurin 1,5 mg (bromazepam) – 517. Celkový počet receptů na vybrané léky a průměrný počet balení daného léku na jeden recept shrnuje následující tabulka.

Tabulka 12: Počet receptů vydaných na sledované léky

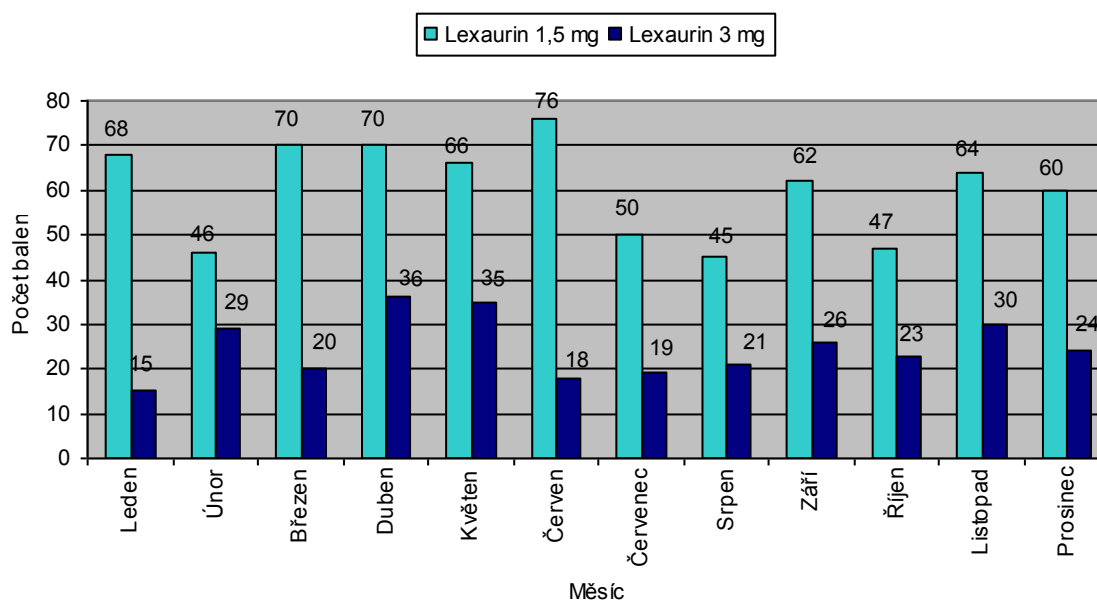
Přípravek	Počet receptů	Průměrný počet balení na 1 receptu
Lexaurin 1,5 mg	517	1,40
Lexaurin 3 mg	164	1,80
Neurol 0,25 mg	430	1,80
Neurol 1 mg	355	2,39
Frontin 1 mg	262	1,26
Hypnogen 15 tbl.	349	2,10
Stilnox 20 tbl.	207	2,20
Diazepam 5 mg	214	1,60
Diazepam 10 mg	162	1,93
Dormicum 7,5 mg	77	2,91
Tramal tbl. 50 mg	126	1,67
Alnagon	105	3,62

3.3.2.1. Anxiolytické léky

Lexaurin tbl.

Během roku 2005 bylo vydáno celkem 1020 balení přípravku Lexaurin, slabších 1,5 mg tablet 724 balení, silnějších 3 mg tablet 296 balení. Graf 5 porovnává počty balení vydaných v jednotlivých měsících.

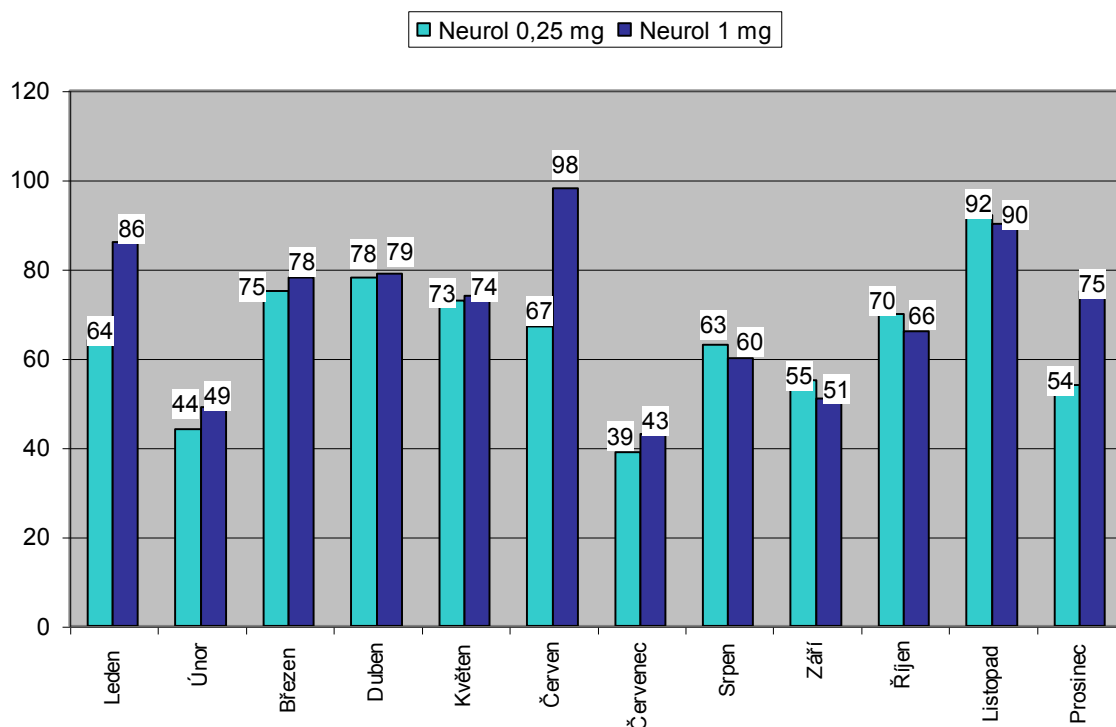
Graf 5: Lexaurin tbl.



Neurol tbl.

Přípravku Neurol bylo v průběhu roku 2005 vydáno celkem 1663 balení - 1 mg tablet 849 balení, 0,25 mg tablet 774 balení. 0,5 mg tablety a preparáty s prodlouženým uvolňováním léčivé látky nejsou předepisovány často, za celý rok bylo vydáno pouze 15 balení 0,5 mg tablet a 25 balení přípravků s retardovanými tabletami (7x 0,5 mg tbl.SR, 14x 1 mg tbl.SR, 4x 2mg tbl.SR). Následující graf porovnává počty expedovaných balení častěji užívaných přípravků Neurol 0,25 mg a Neurol 1 mg, průměrně bylo těchto preparátů vydáno měsíčně 135,25 balení.

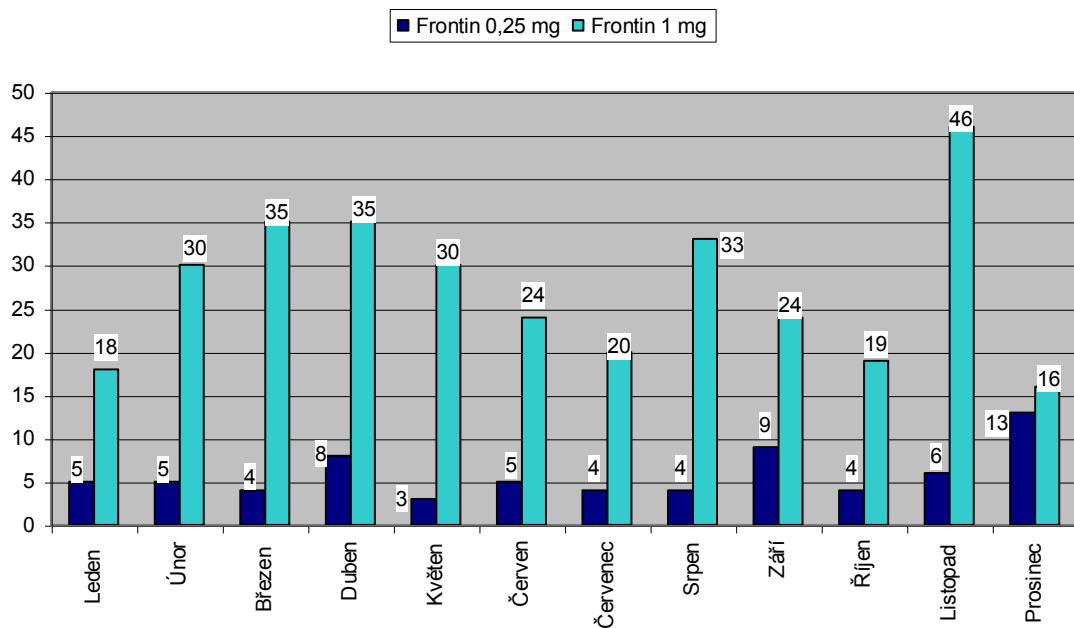
Graf 6: *Neurol tbl.*



Frontin tbl.

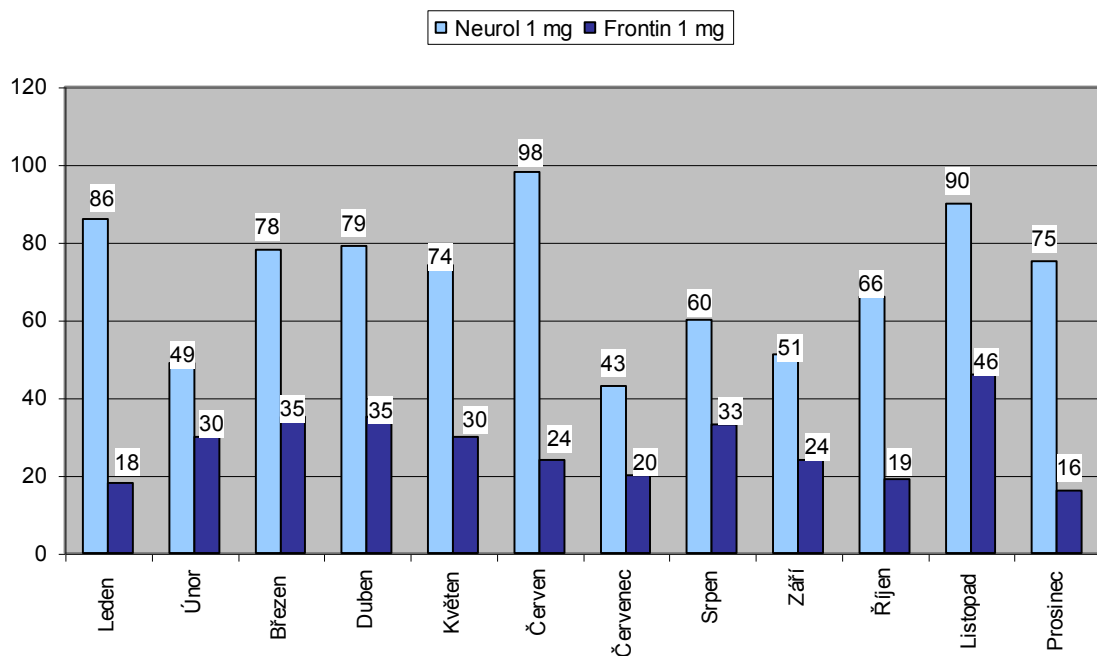
Frontin se stejnou účinnou látkou jako Neurol (alprazolam) patří mezi často vydávané léky s potenciálem vyvolání závislosti, není však předepisován tak často jako Neurol. V roce 2005 bylo expedováno celkem 410 balení přípravku Frontin tbl. – 70 balení nejslabších 0,25 mg tablet (balení po 30 tabletách), 5x 0,5 mg tablety (30 tablet v balení), 1x 100 tabletové balení 0,5 mg tablet, 330x 30 tabletové balení 1 mg tablet a 4x 100 tabletové balení 1 mg preparátu. Graf 7 ukazuje kolik balení 0,25 mg a 1 mg tablet (balení po 30 tbl.) bylo vydáno v jednotlivých měsících roku 2005.

Graf 7: Frontin tbl.



Následující graf porovnává výdej přípravků Neurol 1 mg tbl. a Frontin 1 mg tbl.

Graf 8: Frontin - Neurol



3.3.2.2. Hypnosedativní léky

Hypnogen tbl.

V roce 2005 bylo vydáno celkem 745 balení přípravku Hypnogen, 733 patnácti-tabletového balení, 7 sedmi-tabletového a 5 sto-tabletového balení. Celkem bylo vydáno 11544 tablet – to je měsíčně 962 tablet. V tabulce 13 je uvedeno kolik balení po 15 tabletách bylo předepsáno v průběhu roku. Průměrně bylo vydáno každý měsíc 61,1 patnácti-tabletového balení Hypnogenu.

Tabulka 13: *Hypnogen 15 tbl.*

Měsíc	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Počet vydaných balení	52	60	71	75	86	65	61	46	43	51	55	68

Stilnox tbl.

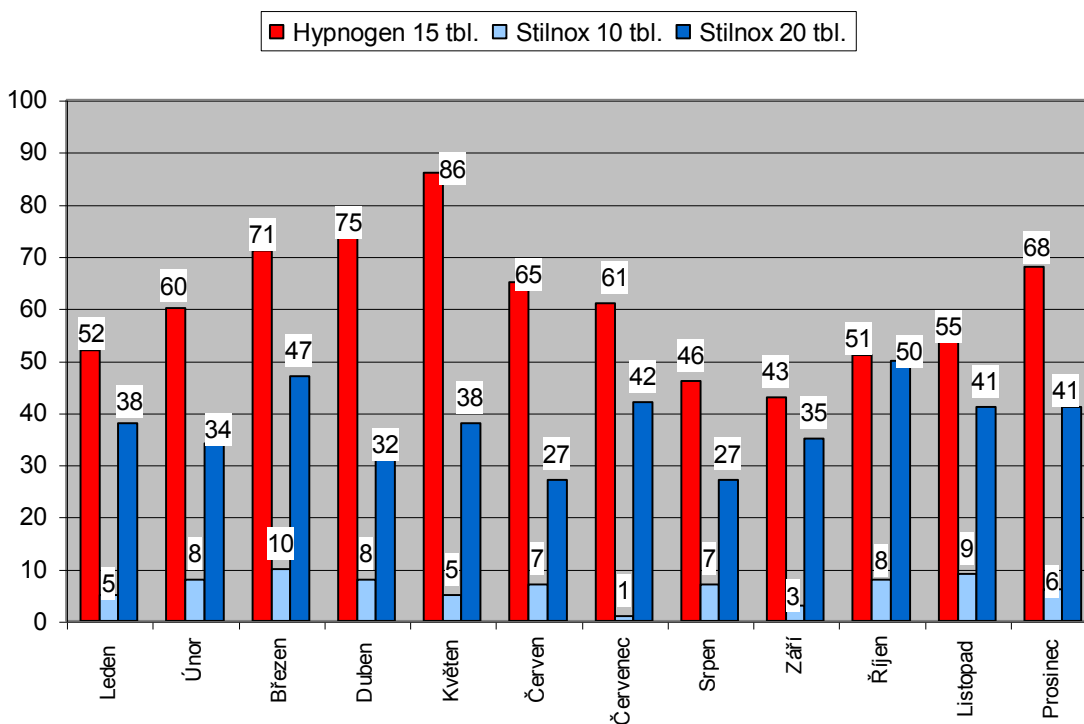
Stilnoxu bylo předepsáno celkem 532 balení, 77 menšího balení po deseti tabletách a 455 většího dvaceti-tabletového balení (celkem 9870 tablet, průměr na měsíc 822,5 tablet). Kolik balení bylo expedováno v jednotlivých měsících je porovnáno v následující tabulce. Každý měsíc bylo v průměru vydáno 6,4 menšího balení a 37,9 většího balení Stilnoxu.

Tabulka 14: *Stilnox tbl.*

Měsíc		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Počet vydaných balení	10 tbl.	5	8	10	8	5	7	1	7	3	8	9	6
	20 tbl.	38	34	47	32	38	27	42	27	35	50	41	41

Porovnání výdeje přípravků Stilnox (10 a 20 tablet) a Hypnogen (15 tablet) zobrazuje následující graf.

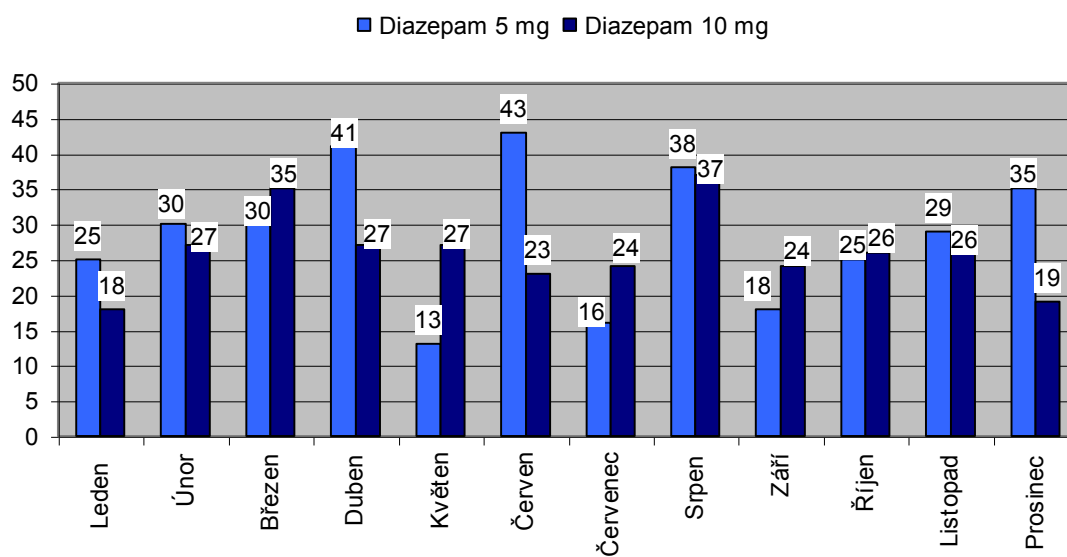
Graf 9: *Stilnox - Hypnogen*



Diazepam tbl.

Přípravku Diazepam tbl. bylo vydáno v průběhu roku 2005 celkem 656 balení, slabších 5 mg tablet 343 balení a silnějších 10 mg tablet 313 balení. Porovnání výdeje slabšího a silnějšího preparátu v jednotlivých měsících zobrazuje graf 10.

Graf 10: *Diazepam tbl.*



Dormicum tbl.

V roce 2005 bylo v lékárně expedováno celkem 238 balení přípravku Dormicum, 15 mg tablet pouze 14 balení, slabších 7,5 mg tablet 224 balení. Počty vydaných balení 7,5 mg preparátu zobrazuje následující tabulka.

Tabulka 15: *Dormicum 7,5 mg*

Měsíc	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Počet vydaných balení	27	16	8	25	20	22	13	11	23	15	28	16

3.3.2.3. Analgetické léky

Alnagon tbl.

V průběhu roku 2005 bylo expedováno celkem 380 balení Alnagonu, to je v průměru každý měsíc 31,67 vydaných balení. Kolik Alnagonu se vydalo v jednotlivých měsících zobrazuje tabulka 16.

Tabulka 16: *Alnagon tbl.*

Měsíc	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Počet vydaných balení	23	42	30	31	37	22	45	19	43	27	21	40

Tramal cps.

Nejčastěji předepisovaným preparátem s účinnou látkou tramadol je přípravek Tramal cps. 50 mg, za rok 2005 bylo vydáno 211 balení tohoto přípravku.

Silnější 100, 150 a 200 mg tablety nejsou předepisovány tak často, během roku jich bylo vydáno: Tramal ret. 100 mg 10 tbl. – 18 balení, Tramal ret. 100 mg 30 tbl. – 57 balení, Tramal ret. 150 mg 10 tbl. – 40 balení, Tramal ret. 150 mg 30 tbl. – 57 balení, Tramal ret. 200 mg 10 tbl. – 12 balení, Tramal ret. 200 mg 30 tbl. – žádné balení.

Tramadolu ve formě kapek (přípravky Tramal gtt. 10ml a 96 ml) bylo vydáno 67 menších balení a 14 balení větších 96 ml kapek. Tramadol ve formě čípků je předepisován

spíše výjimečně, v roce 2005 bylo expedováno 14 balení čípků Tramal 100mg 5supp. Injekčního preparátu Tramal amp.100 mg/1ml byly vydány 2 balení v průběhu roku 2005, slabších 50 mg/ml injekcí bylo vydáno pouze 1 balení.

V tabulce 17 je uvedeno, kolik balení přípravku Tramal cps. 50 mg 20 cps. bylo vydáno v jednotlivých měsících roku 2005.

Tabulka 17: *Tramal cps.*

Měsíc	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Počet vydaných balení	26	9	15	10	11	18	18	9	27	21	19	28

3.4. Souhrn výsledků

Rozdělení klientů:

- větší část klientů tvoří ženy (55,4 %), menší část muži (44,6 %)
- mezi pacienty nejčastěji navštíví lékárnu muži ve věku 50 až 60 let (0-20 let 23,8 %, 20-30 let 12,3 %, 30-40 let 11,6 %, 40-50 let 10,6 %, 50-60 let 15,5 %, 60-70 let 11,1 %, 70-80 let 9,6 %, nad 80 let 5,5 %)
- pacientky navštěvující lékárnu jsou také nejčastěji ve věku 50 až 60 let (0-20 let 17,9 %, 20-30 let 11,7 %, 30-40 let 11,9 %, 40-50 let 11,1 %, 50-60 let 15,4%, 60-70 let 11,9 %, 70-80 let 11,5 %, nad 80 let 8,6 %)
- za rok bylo vydáno 66050 receptů, nejvíce v březnu (6427)

Anxiolytika:

- Lexaurin byl předepsán na 681 receptech, vydáno bylo 724 balení 1,5 mg a 296 balení 3 mg tablet za rok
- Neurolu bylo vydáno 774 balení 0,25 mg a 849 balení 1 mg tablet, Frontinu bylo vydáno 70 balení 0,25 mg a 330 balení 1 mg tablet za rok

Hypnosedativa:

- Hypnogenu bylo předepsáno 733 balení po 15 tbl, Stilnoxu po 20 tbl 455 balení, Stilnoxu po 10 tbl 77 balení za rok
- za rok bylo vydáno 343 balení Diazepam 5 mg a 313 balení Diazepam u10 mg
- přípravku Dormicum 7,5 mg bylo vydáno 224 balení a 15 mg tablet 14 balení za rok

Analgetika:

- Alnagonu bylo vydáno 380 balení za rok

-nejvíce vydávanou lékovou formou přípravku Tramal byly 50 mg cps v balení po 20, bylo expedováno 211 balení za rok

4. DISKUZE

Zneužívání analgetik

Spotřeba analgetik je v České republice vysoká a podle statistických údajů stále stoupá. Totéž signalizují i současné zahraniční statistiky. Mezi nejčastěji předepisovanými léky se u nás v první „padesátce“ z analgetik umístil tramadol; v USA byl hydrokodon se značným náskokem dokonce na prvním místě. Ve statistických údajích Všeobecné zdravotní pojišťovny se analgetika za rok 2001 umístila jako první.

Počet uživatelů analgetik narůstá, v roce 2001 byly ženy více než polovinou (52 %) nových uživatelů. Práce J.Tomkové (2005) ukazuje, že léky řazené do skupiny analgetických směsí jsou z 80% předepisovány ženám a léky řazené mezi opioidy jsou ženám předepisovány z 69%. Z průzkumů také vyplynulo, že na opioidních analgetících se s větší pravděpodobností stávají závislími ženy, svobodní dospělí a lidé starší 35 let.

V lékárně v Semilech je výdej analgetických léků nižší než výdej léků ze skupiny benzodiazepinů (anxiolytických i hypnotických léků) – týká se pouze léků na recept. Nejčastěji předepisovanými analgetiky je Alnagon (analgetická směs) a Tramal (účinná látka tramadol). Dle sledování J.Tomkové, spotřeba Alnagonu i Tramalu od roku 2001 klesá (Alnagon 2001-2003 o 20 %), Alnagon je i přesto druhým nejvydávanějším lékem ze sledované skupiny léků (dle počtu vydaných balení).

Na zvyšující se počet uživatelů analgetik má zřejmě vliv skutečnost, že bolest se vyskytuje jako civilizační onemocnění (bolesti hlavy, zad, zubů, menstruační bolesti, hledání úlevy v užívání vysokých dávek analgetik místo mnohdy účinné, avšak náročnější, změny životního stylu...) – na výběr je i široká škála volně prodejných analgetických preparátů, jednosložkových i kompozitních preparátů, cenově dostupných.

Zneužívání benzodiazepinů

Benzodiazepiny jsou nejvíce používanou a předepisovanou skupinou psychofarmak pro svou okamžitou a značně specifickou účinnost a relativní bezpečnost při předávkování. Ze zahraničních údajů je známo, že jsou BD často nadužívány a zneužívány zvláště staršími lidmi (25% osob starších 60 let nadužívá BD v Německu, 11% obyvatelstva USA je užívá v každém věku). Evropa je největším spotřebitelem BD a to dokonce i 3x vyšším než USA. BD byly třetí nejčastěji užívanou drogou (22 %) ve Velké Británii v roce 2002

U nás i v USA byl nejčastěji předepisovaným benzodiazepinem alprazolam. Mezi nejčastěji předepisovanými léky se v první „padesátce“ umístily hned tři preparáty ze skupiny BD – NeuroL, Oxazepam a Lexaurin.

Vyšší pravděpodobnost vzniku závislosti je mezi ženami středního věku, žijícími odloučeně, s nižším vzděláním, nezaměstnanými nebo v domácnosti. Větší počet závislých byl zaznamenán mezi pacienty užívajícími benzodiazepiny s krátkým poločasem, při užívání vyšších dávek nebo při dlouhodobém užívání. /Tomková, 2005/

V lékárně v Semilech výrazně převažuje výdej anxiolytických BD preparátů výdej analgetických léků, je i vyšší než výdej hypnosedativ. Z BD preparátů je nejvydávanějším přípravkem NeuroL (alprazolam), na druhém místě Lexaurin (bromazepam), dále Diazepam a Dormicum (midazolam).

Dle dlouhodobého sledování J.Tomkové je nejčastěji vydávaným lékem ze sledované skupiny (od roku 2002) NeuroL 0,25, druhým nejvydávanějším lékem je Alnagon a třetím Lexaurin 3 mg. V lékárně v Semilech je z přípravků s účinnou látkou alprazolam nejvydávanější NeuroL 1, z přípravků s účinnou látkou bromazepam je téměř 2,5x častěji předepisován slabší Lexaurin 1,5. Alnagon je šestým nejvíce vydávaným lékem ze sledované skupiny 12 zmíněných přípravků. Na třetím místě je hypnosedativní přípravek Hypnogen (zolpidem).

Ze skupiny sledovaných léčiv je nejvíce vydávanou látkou v semilské lékárně alprazolam, následuje zolpidem, dále bromazepam a diazepam. Léky s alprazolamem jsou vydávány 3x častěji než léky s diazepamem a téměř 2x častěji než léky s bromazepamem.

5. ZÁVĚR

Spotřeba léků je v České republice obecně vysoká. Z celostátních statistických údajů vyplývá, že nárůst spotřeby hypnotik od roku 1993 do roku 2000 byl velmi výrazný, přibližně trojnásobný. /Tomková, 2002/ Odhaduje se, že ve vyspělých zemích je pravidelně užívá okolo 10% populace. /Fendrich, 2002/ Otázka nadužívání léků vyvstává také při pozorování rostoucí spotřeby analgetik, jak naznačují statistické výsledky sledující spotřebu léčiv v České republice. Spolehlivých údajů o spotřebě léků s návykovým potenciálem je u nás málo, chybí jejich hlubší rozbor a analýza vztahů ke skutečným počtům léčených na závislost, na orgánová poškození jako následky, na důsledky forenzní (např. nehody, sebevražednost apod.).

Relativní dostupnost léků s návykovým potenciálem, zejména benzodiazepinů a analgetických kombinací, které patří celosvětově i u nás k nejčastěji předepisovaným, je zřejmě faktorem usnadňujícím jejich zneužití. Typická je velká spotřeba léků proti bolestem, na uklidnění či na dobrý spánek. /Tomková, 2002/

Jedním z problémů je, že závislost na lécích je záludná věc. Lidé se bojí závislosti na drogách a znají závislosti na alkoholu. Ale jen velmi málo vědí o závislosti na lécích. Přitom právě do ní snadno sklouznou, aniž to zpozorují. Vždyť jim přece tabletky předepsal lékař. /Veselý, 2006/ Žijeme v kultuře "léku na každou nemoc" ("a pill for every ill"), takže nemocní i lékaři předpokládají, že každé vyšetření musí být zakončeno vystavením receptu. Lékaři někdy svádějí vnitřní boj mezi snahou o poskytnutí úlevy od nepříjemných obtíží a potřebou stanovit jisté hranice. /www.drogy-net.cz/

Lékové závislosti jsou nejspíše podceňovány a není jim věnována dostatečná pozornost ve srovnání s jinými zneužívanými látkami (alkohol, nelegální drogy...). Problém je i v nízké informovanosti pacientů, kteří často předepsání léků vyžadují, po předchozí „dobré“ zkušenosti, kdy užití anxiolytického, hypnotického či analgetického léku se jeví jako nejrychlejší, nejefektivnější a nejjednodušší řešení problému. Nevědí nebo si neuvědomují, že léky mají potenciál návykovosti, že mohou způsobit poškození organismu, že problém nespavosti či stresu nevyřeší, ale pouze oddálí a nejspíš ještě zvýrazní. Do doby, kdy pacienti nezačnou toto vnímat jako problém, kdy nebude skutečnost, že stres lze řešit jednou pilulkou, společností tolerována a považována za běžný jev, se pravděpodobně nic nezmění.

6. LITERATURA

1. Adam Z., Ševčík P., Vorlíček J., Mistrík M. a kol., *Kostní nádorová choroba*, Grada, Praha, 2005, str.129 – 143
2. Adam Z., Vorlíček J., Koptíková J., *Obecná onkologie a podpůrná léčba*, Grada, Praha 2003, str.618 – 639
3. Borzová C.: *Léčba nespavosti u pacientů s depresí*, Remedias, 6/2005, str.491 – 493
4. Bureš J.: *Základy vnitřního lékařství*, Galén, Praha, 2003, str.36 – 37
5. Doležal T.: *Lékové profily – tetrazepamum*, Remedias, 12/2002, str.226-228
6. Fendrich Z. a kolektiv: *Farmakologie pro farmaceuty*, Karolinum Praha, 2002, str.156-207
7. Fialová D.: *Užívání a zneužívání předepisovaných léčiv*, Medical Tribune,4.2006, str.8, www.drogy-net.cz
8. Fišerová M: *Historie, příčiny a léčení drogových závislostí*, www.lf3.cuni.cz, listopad 2006
9. Hakl M., Hřib R.: *Farmakologická léčba chronické nenádorové bolesti*, Praktické lékařství , 2/2005, str. 68-70
10. Chrobák L., Martínková J.: *Hemostáza a její ovlivnění farmakem* , Státní pedagogické nakladatelství, Praha, 1990, str.25
11. Kalina K. a kol: *Drogy a drogové závislosti I.*, mezioborový přístup.Národní monitorovací středisko pro drogy a drogové závislosti, Úřad vlády ČR. 2003; str. 96 – 105; str. 114 – 118; str. 151 – 192; s. 299; s. 366
12. Katzung B.G.: *Základní a klinická farmakologie*, H&H nakladatelství a vydavatelství, Jinočany, 1994; 1072 s.
13. Klener P.: *Klinická onkologie*, Galén, Praha 2002, str. 312
14. Klener P.: *Vnitřní lékařství*, Galén, Praha, 2001, str. 196
15. Kozák J. a kol.: *Metodické pokyny pro farmakoterapii bolesti*, Bolest, 7/2004, str.49
16. Kršiak M.: *Žádoucí interakce analgetik*, Praktické lékařství, 1/2006, str.15-17
17. Lanás A.: *Gastrointestinální komplikace léčby nesteroidními protizánětlivými látkami*, Medicína po promoci, 9/2005, str.46
18. Lee J.B., Katayama S.: *Inflammation and nonsteroidal anti-inflammatory drugs*, W B Saunders Company, 1992, str. 405
19. Libiger J., Švestka J.: *Psychiatrie*, Tigis, Praha, 2004; str.883

20. Lincová D., Farghali H. et al.: *Základní a aplikovaná farmakologie*, Galén, Praha, 2002; 601 s.
21. Lüllmann H., Mohr K., Ziegler A.: *Atlas farmakologie*, Grada ,Praha, 1994; str.375
22. Lüllmann H., Mohr K., Wehling M.: *Farmakologie a toxikologie* , Grada, Praha 2002, str.309-335, 387 – 393
23. Marek J. a kol.: *Farmakoterapie vnitřních nemocí*, Grada, Praha, 1998, str.639, 663 – 678
24. Martínková J., Hrnčíř Z., Krupař V., Květina J.: *Farmakologie bolesti a zánětu*, Univerzita Karlova, Praha, 1984, str.9
25. Martínková J., Chládek J., Mičuda S., Cermanová J., Grim J.: *Obecná farmakologie*, Olga Čermáková, Hradec Králové, 2001, str.45-54.
26. Miloschewsky D.: *Analgetika – minimum pro praxi*, Triton, Praha, 1999; 152 s.
27. Plevová J.: *Lékové profily – diazepamum*, Remedia, 5/1997, str. 274-275
28. Suchopár J. a kol.: *Remedia Compendium*, Panax Co, Praha, 1999, str.235 – 249
29. Šonka K., Nevšímalová S.: *Moderní farmakoterapie nespavosti*, Praktické lékařství, 1/2006, str. 7-9
30. Štětkářová I.: *Neuropatická bolest a její léčba*, Lékařské listy, 6/2006, str.10.
31. Tomková J., Gajdoš J., Višňovský P.: *Analýza preskripce léčiv s návykovým potenciálem podle výdeje v lékárně*. Alkohol. Drog. Závisl. 2002; 37: s.85-90.
32. Tomková J.: *Preskripce léků s rizikem vzniku závislosti ve stáří II.*, 2005, str.93-105
33. Vanžura M., Višňovský P.: *Nebezpečia zneužívania analgetických liekových kombináci*. Slov. Lekár 12/ 2002 , str.430
34. Vanžura M., Višňovský P.: *Nebezpečí zneužívání benzodiazepinů*. Alkohol. Drog. Závisl. 2002; 37, str.101-106.
35. Veselý Petr: *Zdravé rady*, Styl, 2006, str.12
36. Višňovský P., Bečková I.: *Farmakologie drogových závislostí*. Praha, Karolinum. 1999; str.112
37. Waberžinek G., Procházková H.: *Léčba migrény – současné trendy*, Praktické lékařství, 2/2005 , str.71-73
38. www.drogy-info.cz, únor, 2006
39. www.drogy-net.cz, listopad 2006
- 40 .www.lfhk.cuni.cz, březen 2006

41. www.lf3.cuni.cz/drogy, únor 2006
42. www.mednews.cz , leden 2004
43. www.rxlist.com, únor 2006
44. www.sananim.cz, únor 2004
45. www.zdn.cz, únor 2006