

Spojených státech amerických, Singapuru, Švédsku, Velké Británii, Austrálii a Japonsku, naopak v Německu, Španělsku, Brazílii a v České republice jde o běžně užívané léčivo.

Mezi nejobávanější klinicky významné nežádoucí účinky patří po desetiletí výskyt agranulocytózy (absolutní počet neutrofilů  $< 0,5 \times 10^9/l$ ), aplastické anémie, trombocytopenické purpury a hemolytické anémie. Tato reakce je nepředvídatelná a její vznik souvisí pravděpodobně s genetickou predispozicí v HLA systému (7), některé práce poukazují na možnost vzniku toxických prekurzorů pro granulocyty po opakovaných intravenózních aplikacích (8). Epidemiologické studie ukazují, že toto riziko je velmi nízké (1 : 1 000 000) a zejména krátkodobé užívání toto riziko nezvyšuje. Riziko úmrtí je velmi nízké, 20–25 úmrtí u 100 milionů exponovaných osob, což je 20x menší než u diklofenaku (9). Podstatné je, že agranulocytóza bývá reverzibilní. Jejím klinickými projevy jsou horečka, pharyngitis, zvýšená sedimentace, které se mohou objevit po 7–14 dnech užívání s latencí až 3 měsíců. U známé neutropenie ( $< 1,5 \times 10^9/l$ ) není podávání metamizolu vhodné.

Pro praktické užívání metamizolu je třeba upozornit na riziko vzácné, ale těžké anafylaktoidní reakce, kterou tento lék může vyvolat. Proto by neměl být podáván u závažného astma bronchiale, polyvalentních alergiků a anamnézy bronchospasmu po salicylátech, ibuprofenu a paracetamolu. Riziko alergické reakce je zvýšené u parenterálního podání (8). Nejčastějšími klinickými projevy jsou urtika, angioedém a bronchospasmus.

Pokud je metamizol podáván rychlou intravenózní infuzí zvyšuje se riziko hypotenzní reakce, zejména u pacientů dehydratovaných a hypovolemických. Na rozdíl od nesteroidních antiflogistik nevykazuje metamizol gastrointestinální a kardiovaskulární toxicitu.

Koncem roku 2020 vydala EMA (Evropská agentura pro léčivé přípravky) a SÚKL (Státní ústav pro kontrolu léčiv) informační dopis o možné hepatotoxicitě indukované podáváním metamizolu. Poškození jater bylo pozorováno jako převážně hepatocelulárního charakteru s nástupem za několik dnů až několik měsíců po zahájení léčby. Známky a příznaky zahrnovaly zvýšení jaterních enzymů s nebo bez žloutenky, často v kontextu s dalšími hypersenzitivními reakcemi (např. kožní vyrážka,

krevní dyskrázie, horečka a eozinofilie), nebo byly doprovázeny známkami autoimunitní hepatitidy. U některých pacientů se poškození jater opakovalo po opětovném zahájení léčby. Mechanismus metamizolem indukovaného poškození jater není zcela znám, nicméně dostupná data naznačují alergickoimunitní reakci. Na základě kumulativních marketingových zkušeností trvajících téměř 100 let a rozsahu expozice pacientů je výskyt metamizolem indukovaného poškození jater považován za velmi vzácný, nicméně přesnou frekvenci výskytu nelze určit (10).

### Neopioidní analgetika, nesteroidní antiflogistika

Nesteroidní antirevmatika (NSA) se vyznačují silnou analgetickou potencí. V praxi jsou velmi oblíbená, navíc volně prodejná bez preskripce. Podkladem jejich účinku je inhibice syntézy prostaglandinů prostřednictvím cyklooxygenáz 1 a 2 (COX-1, COX-2), která je zodpovědná za protizánětlivý a analgetický účinek a současně způsobuje významné vedlejší nežádoucí účinky na organismus. NSA negativně ovlivňují:

- gastrointestinální systém (NSA gastropatie, NSA kolopatie),
- jaterní a ledvinné funkce (snížení glomerulární filtrace),
- trombocyty (COX-1 – proagregace, COX-2 – antiagregace),
- kardiovaskulární systém (COX-1 – vazokonstrikce, COX-2 – vazodilatace).

Obávanou komplikací koxibů je výskyt akutního koronárního syndromu, avšak toto riziko je spjato s celou skupinou NSA a zvyšuje se s dobou užívání. U astmatiků se často setkáváme s bronchiální hyperreaktivitou po podání NSA. Mezi rizikové faktory vzniku nežádoucích účinků patří i věk nad 65 let, současná léčba kortikoidy a antikoagulancii. K prevenci NSA gastropatie je doporučeno podávání NSA s inhibitory protonové pumpy, u kardiovaskulárního rizika je to kombinace NSA s nízkou dávkou aspirinu (100 mg/den) (11). EMA a SÚKL přijaly doporučení pro bezpečné užívání NSA (12):

- všechna NSA používat v co nejmenší dávce,
- všechna NSA používat nejkratší nutnou dobu,

- nutno respektovat kontraindikace a rizikové faktory podání NSA,
- nekombinovat NSA navzájem, ani různými cestami podání,
- je třeba se vyhnout dlouhodobému pravidelnému podávání všech NSA.

### Nová kombinovaná analgetika

- paracetamol s tramadolem
- paracetamol s ibuprofenem
- paracetamol s dexketoprofenem

Kombinovaná analgetika s nesteroidními antiflogistiky mají své místo zejména v léčbě bolesti akutní. V případě bolesti chronické je možné jejich krátkodobé užívání v případech akutních zhoršení chronického bolestivého stavu.

V současné době je u nás dostupná fixní kombinace **tramadolu a paracetamolu** ve dvou silách, IR (immediately release) a SR (slow release) formách. Jediný Zaldiar má kromě tabletové formy i formu effervescentní tablety s rychlejším nástupem účinku. V roce 2018 byla pozastavena Státním ústavem pro kontrolu léčiv registrace léčiva Doreta Prolong 75 mg/650 mg, které je jedinou SR formou kombinace paracetamol/tramadol. Důvodem bylo hlášení úmyslného i náhodného předávkování ze Švédska s rizikem závažné hepatotoxicity (13). V únoru 2021 (SÚKL 2021) bylo u daného léčiva ukončeno pozastavení registrace, byl upraven vnější obal k odlišení od IR formy a analgetikum s prodlouženým uvolňováním je opět na trhu. U pacientů je tato forma velmi oblíbená pro dlouhodobý účinek a podávání ve dvou denních dávkách. Praktické využití kombinace paracetamol/tramadol nacházíme při řešení akutních i chronických bolestivých stavů: vertebrogenní algický syndrom (nociceptivní charakter), osteoartrické bolesti, bolesti zubů, traumatická bolest, pooperační bolest, průlomová bolest s pozvolným nástupem epizody bolesti a průlomová bolest mírné až střední intenzity předvídatelná (nejčastěji spojená s pohybovou aktivitou). Přípravek se užívá v jednotlivé dávce 1–2 tablety u kombinace paracetamol 325 mg / tramadol 37,5 mg a 1 tableta paracetamol 650 mg / tramadol 75 mg v intervalu 4–6 hodin (u SR formy