

13 nejčastějších otázek k NSA aneb jak si poradit v praxi?

Management bolesti a preskripce NSA patří mezi běžné činnosti lékařů v nemocniční i ambulantní praxi. Přesto se stále potýkáme s řadou otázek a obav souvisejících s rizikovými skupinami pacientů, potencionálními riziky nežádoucích účinků a lékovými interakcemi. Na 13 nejčastějších otázek kolem užívání NSA odpovídali **MUDr. Ivo Křikava, Ph.D.**, primář Oddělení léčby bolesti FN Brno, odborný asistent Kliniky dětské anestezilogie a resuscitace FN Brno a LF MU, a **MUDr. Petra Gregorová**, primářka Neurologického oddělení, Nemocnice Primaved v Plzni.

1. Jaký vnímáte přínos NSA v porovnání s běžně užívaným paracetamolem?



Paracetamol má jistě v léčbě bolesti své místo, zejména u pacientů, kde NSA považujeme za méně bezpečné převážně z rizika GIT komplikací, dále u pacientů s antikoagulační léčbou. Paracetamol působí centrálně, a protože nemá protizánětlivé účinky, má jeho kombinace s NSA v určitých případech své opodstatnění. Zatímco antipyretický efekt paracetamolu je znát již při jednotlivé dávce 500 mg, jeho analgetický účinek se dostavuje až při 750–1 000 mg v jedné dávce.

Je nutné si uvědomit, že právě NSA oproti paracetamolu a opioidům mají tedy nejen analgetický efekt, ale navíc i protizánětlivý účinek, jehož využití je u některých diagnóz stěžejní (*Opavský J. Bolest v ambulantní praxi. 2011:92-94*).

2. Diskutované téma hepatotoxicita ve spojení s užíváním paracetamolu či NSA, jsou mezi nimi rozdíly?



Hepatotoxicita se může při chybném užití paracetamolu vyskytnout. Nebezpečné jsou zejména kombinace volně dostupného paracetamolu a směsných preparátů paracetamolu s analgetiky (ať už předepisované preparáty s tramadolem nebo volně prodejné s jinými analgetiky). U NSA nebývá hepatotoxicita z pohledu nežádoucích účinků na prvním místě. Výjimkou je nimesulid, který u některých pacientů vykazuje známky hepatotoxicity, zřejmě na podkladě idiosynkratické reakce. Z tohoto důvodu má nimesulid omezení použití v SPC pouze na krátkodobou léčbu akutní bolesti (max. 15 dní) jako lék 2. volby. U paracetamolu je podkladem hepatotoxicity naopak dobře dokumentovaný patofyziologický proces, který se spouští při překročení určité hladiny účinné látky po vyčerpání kompenzačních mechanismů.

3. S jakými riziky v rámci užívání NSA se nejčastěji setkáváte?



Jednoznačně gastrotoxita a vše, co s ní souvisí (gastritida, žaludeční nebo dvanáctníkový vřed). Riziko nežádoucích účinků na GIT narůstá s délkou užívání NSA, s velikostí denní dávky a roli hraje i výběr konkrétního NSA, resp. jeho schopnost blokovat různé izoformy cyklooxygenázy (COX).

Nefrotoxicita se projeví spíše u pacientů s již omezenou funkcí ledvin, a tak je možno tyto nežádoucí účinky omezit již při volbě vhodných analgetik.

Důležité je i pečlivé odebrání anamnézy s důrazem na cílené dotazy na užívání volně prodejných preparátů. Nezřídka se setkávám s pacienty, kteří mají v zavedené léčbě pečlivě vybrané NSA s ohledem na všechny kontraindikace a zároveň přiznávají další užívání volně prodejných NSA ve vyšších dávkách při nedostatečné kontrole bolesti. Zde je namístě edukace pacienta, vysvětlení škodlivosti užívání kombinace různých NSA a nastavení účinnější záchrané medikace při zhoršení bolesti.

4. Vidíte rozdíly mezi jednotlivými NSA z hlediska GIT nežádoucích účinků?



Samozřejmě nejzávažnějším vedlejším účinkem NSA je poškození horní části trávicího traktu, na kterém se podílí míra inhibice izoenzymu COX-1. Dlouhodobí uživatelé NSA mají roční incidenci tzv. PUB (perforations, ulcers, bleeding, tedy GD perforací, vředů a krvácení) 1–4 %. V tomto ohledu jsou bezpečnější koxiby. Na druhou stranu je však třeba upozornit, že koxiby mají zvýšené riziko kardiovaskulárních příhod.

Preferenční inhibitory cyklooxygenázy COX-2 (aceklofenak, nimesulid a meloxicam) mají nižší výskyt GIT nežádoucích účinků, ale i pro ně je vředová choroba žaludku kontraindikací (*Pareek A, et al. Efficacy and safety of aceclofenac in the treatment of osteoarthritis: a randomized double-blind comparative clinical trial versus diclofenac – an Indian experience. Current Medical Research and Opinion 2006;22(5):977-988*).

Jistě záleží na jednotlivých preparátech, jejich farmakokinetice, denní dávce a délce podávání.

Riziko výskytu gastropatie je dáno systémovým účinkem NSA, tzn. že nezáleží na formě podání léčivého přípravku, tudíž parenterální nebo rektální aplikace nesnižují riziko poškození GIT (*Suchý D, Hromádka M. Bolest. 2015;18(2):81-87*).

Prokázané snížené riziko GIT nežádoucích účinků mezi běžně užívanými NSA má aceklofenak (*Final Variation Assessment Report – EMA/SÚKL 2014, SOS final report 2012/Castellsague et al. Drug safety 2012*).

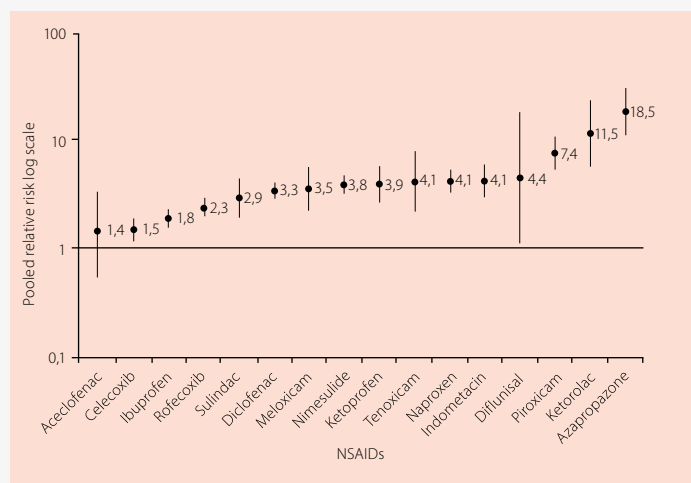
5. Doporučila byste v rámci profylaxe GIT užívat spolu s NSA i PPI?



U neselektivních NSA téměř vždy ano, zvláště v případech, kdy jejich užívání přesahuje několik dní.

Avšak dle výsledků observačních studií mohou inhibitory protonové pumpy zvyšovat celkové riziko fraktur o 10–40 % a hypomagnesemii. Toto riziko vnímám především u starších pacientů (SPC léčivých přípravků obsahujících PPI). V každém případě je vhodné volit rovnou účinné NSA s nízkým rizikem GIT poškození.

Graf 1. Porovnání GIT rizika mezi běžně užívanými NSA (Castellsague et al. Drug Saf. 2012;35(12):1127-1146)



6. Na co by měli lékaři myslet při léčbě NSA u starších pacientů?



U starších pacientů je klíčové odebrání anamnézy a klinické vyšetření pacienta. Diabetes a hypertenze mohou mít vztah k nefropatii, dále pak cévní onemocnění, ať už ischemického (CMP, IM, ICHS) nebo hemoragického typu (CMP), dále pak vředová choroba gastroduodena v předchorobí a její možný vztah k užívání NSA. A to je jen velmi stručný výčet těch nejdůležitějších onemocnění. Ve farmakologické anamnéze se často setkáváme s polypragmazií, a tak bych se zaměřil na výčet všech užívaných léků, včetně těch volně prodejných. Často je nezbytné cílené dotazování na užívání jednotlivých léků, u předepisovaných léků nám často pomůže nahlédnutí do Lékového záznamu. Při vyšetření pacienta bych se zaměřil na klinicky zjevné známky srdečního selhávání, krvácivé projevy, minimálně bych formou dotazování vyloučil známky krvácení do GIT (barva stolice, meléna).

7. Jaký je Váš názor na kardiovaskulární riziko při užívání NSA?



Z kardiologického hlediska v r. 2004 vedl vyšší výskyt IM a CMP při dlouhodobém užívání rofecoxibu k jeho stažení z trhu. Stále platí doporučení EMA, které pokládá koxiby za kontraindikaci u nemocných s anamnézou IM a CMP. Kardiovaskulární riziko NSA

je dáno jejich systémovým účinkem, konkrétně mírou inhibice cyklooxygenáz. Z toho vyplývá, že každé NSA má nějaké kardiovaskulární riziko.

8. Jaká NSA a na základě čeho volíte u pacientů, kteří jsou současně léčeni antikoagulancii/antitrombotiky?



Zde bych volil GIT šetřící NSA nebo, bude-li pacient splňovat indikační skupinu, perorální koxib. Vypadá to sice jako protimluv, kdy pacient léčený pro vyšší riziko trombotické příhody dostane ještě navíc GIT šetřící NSA, které může riziko dále zvýšit. Pokud má ale pacient dobře zavedenou antikoagulační nebo antitrombotickou léčbu, je už riziko další trombózy malé ve srovnání s výrazně vyšším rizikem fatální krvácivé příhody (GIT) v případě nasazení neselektivního NSA.

9. Co je potřeba u těchto pacientů průběžně monitorovat, aby pro ně léčba NSA byla přínosná a zároveň bezpečná?



Především by měla být monitorována antikoagulační léčba, je-li to možné (warfarin), a není-li to možné (v běžné praxi u NOAC), pak je nutné sledovat, nejsou-li přítomny krvácivé projevy.

Většina našich pacientů s chronickou bolestí má řadu komorbidit a polypragmazií. Dle mého názoru je nejzřejmější myslet na to, že NSA (stejně jako všechny léky) mohou způsobovat nežádoucí účinky a interagovat s některými jinými současně užívanými léky. Při každé nové mimořádné interní situaci (zvýšení tlaku, kardiální dekompenzace, zhoršení renálních parametrů, krvácivé projevy) doporučuji jako první provést revizi užívaných léků a doptat se na jejich skutečné užívání, respektive jejich nadužívání.

10. Co byste doporučila vašim kolegům, lékařům, v rámci léčby bolesti a zánětu u pacientů s hypertenzí?



NSA mohou zvyšovat krevní tlak (TK) i u jinak normotenzních jedinců. U hypertoniků mohou snižovat účinek řady antihypertenziv (diuretik, betablokátorů a ACE inhibitorů) a vést ke zvýšení hodnot TK. Je nutné na to myslet a případně upravit léčbu TK.

11. Je třeba zvláštní opatrnosti u diabetiků?



Zde platí to, co bylo řečeno již dříve. Sám diabetes není kontraindikací podávání NSA, ale může vést k diabetické nefropatii. Zajímá bych se tedy o dlouhodobou kompenzaci diabetu, a především renální funkce (glomerulární filtrace, resp. kreatininová clearance, minimálně alespoň hladina kreatininu).

12. Jak přistupovat k léčbě bolesti a zánětu u astmatických pacientů?



U většiny NSA je kontraindikováno užívání u astma bronchiale, které vzniklo v souvislosti s podáváním NSA nebo salicylátů. Často se setkávám s pacienty s dobře kompenzovaným astmatem s minimem záchvatů a dobrou snášenlivostí NSA, tedy bez vztahu k podávání NSA.

Z tohoto pohledu není astma bronchiale absolutní kontraindikací podávání NSA a řada pacientů je dobře snáší.

13. Existuje za vás ideální NSA?



Otázkou je, co bychom měli považovat za ideální NSA. Zde bych použil analogii s jinými farmaky. Tak jako dosud nemáme ideální lokální anestetikum, jehož účinek nastoupí rychle, trvá dlouho a není toxické, tak nemáme ani ideální opioid, který utlumí jakoukoliv bolest, aniž by zároveň tlumil dechovou aktivitu a navíc nezpůsobí

zácpu a není návykový. Zrovna tak zřejmě nebudeme mít nikdy ideální NSA, které nám výborně utlumí zánětlivou bolest a zároveň bude zcela bez rizika nežádoucích účinků. Navíc zde budeme mít vždy variabilitu mezi pacienty. Někomu pomůže krátkodobé užití ibuprofenu, někomu obrátí život k lepšímu dlouhodobé užívání aceklofenaku, někoho pak postaví na nohy intramuskulární podání diklofenaku. Z mého pohledu se v dnešní době se současnou úrovní vědomostí blíží k ideálnímu NSA skupina GIT šetřících NSA (např. aceklofenak, nimesulid, meloxikam). Poskytují dobrou úlevu od zánětlivé bolesti při relativně nízkém riziku nežádoucích účinků na GIT (ve srovnání s neselektivními NSA) a zároveň nepřinášejí takové obavy z rizika kardiovaskulárních příhod jako je tomu u koxibů.

V obecné rovině doporučuji podávání NSA jen po nezbytně nutnou dobu, v nejnižší účinné dávce. U chronické bolesti bych doporučoval zvolit GIT šetřící NSA a pochopitelně respektování kontraindikací jednotlivých preparátů.

Zpracování tohoto textu bylo podpořeno společností Gedeon Richter Marketing ČR, s. r. o.