

Nesteroidní antirevmatika v léčbě akutní bolesti z pohledu neurologa

Tomáš Nežádal

Institut neuropsychiatrické péče, Praha

Nesteroidní antirevmatika (NSA) mají společný analgetický, antipyretický a ve vyšších dávkách zejména antiflogistický efekt, který tuto skupinu léků odlišuje od dalších neopioidních analgetik. Termín nesteroidní vymezil tyto látky v roce 1960 oproti v revmatologii podávaným steroidům. Jedná se o jedny z nejčastěji užívaných farmak. Pohled neurologa na NSA není nikterak objevný, ale spektrum použití NSA v neurologii je široké, u akutních i chronických bolestivých stavů, od vertebrogenních a radikulárních syndromů k migréně a rozsáhlé skupině dalších bolestí hlavy. Uvedený pohled se snaží v kostce zmapovat postavení NSA mezi dalšími analgetiky, jejich možné nežádoucí účinky a některé běžné neurologické indikace.

Klíčová slova: nesteroidní antirevmatika, nežádoucí účinky, vertebrogenní syndrom, bolesti hlavy.

NSAIDs in the acute pain treatment from the viewpoint of a neurologist

Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) have a common analgesic, antipyretic and at higher doses in particular antiphlogistic effect that differs this pharmacological group from other non-opioid analgesics. The term non-steroidal define these substances in 1960 against the steroids administered in rheumatology. These are some of the most commonly used drugs. Neurologist's view on the NSAIDs is not too revealing, but spectrum of NSAIDs in neurology is wide, with acute and chronic pain conditions, from vertebral and radicular syndromes to migraines and a large group of other headaches. This insight tries to chart the position of NSAIDs among other analgesics, their possible side effects and common neurological indications.

Key words: NSAIDs, side effects, vertebral syndrome, headaches.

Pohled 1. Nesteroidní antirevmatika ve skupině neopioidních analgetik

Do neopioidní skupiny se řadí analgetika, která se neváží na opioidní receptory. Některá mají ještě antipyretický účinek, jiná mají při vhodném dávkování antipyretický i antiflogistický efekt. Na rozdíl od analgetik opioidního typu nejsou návyková, neovlivňují dechové centrum a nepůsobí obstrukci.

Podle chemické povahy a místa účinku se **neopioidní analgetika** dělí do následujících **podskupin: kyselá antipyretická analgetika (synonymum nesteroidní antiflogistika/antirevmatika)**, nekyselá antipyretická analgetika a analgetika bez antipyretického-antiflogistického účinku.

NSA mají středně silný analgetický efekt, který je závislý na velikosti dávky. Další výhodnou vlastností NSA je minimální tolerance a neexistence fyzické závislosti. Prototypem léků této skupiny, ač nyní zařazená na jiném místě ATC-klasifikace, je **kyselina acetylsalicylová**, známá již od konce 19. století. Nejčastěji užívané jsou **ibuprofen** a **diklofenak**, neboť tyto dva léky jsou obecně považovány z celé skupiny NSA za **nejvhodnější** pro léčbu bolesti, **neboť poměr žádoucích k nežádoucím účinkům je nejvyšší**. Všechny NSA mají ve vyšších dávkách také antiflogistické účinky, pro které jsou používány v rámci léčby zánětlivých revmatických onemocnění (**nesteroidní antirevmatika**). NSA působí na periferní úrovni, účinkují ale i v centrálním nervovém systému

a velmi výrazný je jejich účinek v oblasti míšních synapsí. V Tab. 1. jsou uvedena NSA podle zařazení ATC-klasifikaci a přehled jednotlivých látek podle chemického původu.

Nekyselá antipyretická analgetika nemají kyselý charakter a jsou jen z malé části vázána na bílkoviny plazmy. Nedochází tedy k jejich kumulaci v zánětlivé tkáni a nepůsobí protizánětlivě. Skupina nekyselých antipyretických analgetik je ve srovnání s předchozí poměrně málo početná. Nejpoužívanějšími zástupci této skupiny jsou paracetamol a metamizol. **Čistě analgetický účinek bez antipyretického a antiflogistického efektu** mají substance flupirtin a nefopam, přípravky s těmito účinnými látkami však u nás nejsou registrovány (1).

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Tomáš Nežádal, Ph.D., nezadal@gmail.com

Institut neuropsychiatrické péče, Křížkova 22, 186 00 Praha

Převzato z: Med. praxi 2017; 14(3): 142–146

Článek přijat redakcí: 19. 2. 2017

Článek přijat k publikaci: 22. 3. 2017

Tab. 1. Zjednodušené zařazení NSA podle ATC

M01A – Nesteroidní antirevmatika	
Skupina	Farmaka (a některé obchodní názvy)
Butylpyrazolidiny	fenylbutazon, kebumon (nejsou registrovány)
Deriváty kyseliny octové a příbuzné	indometacin (<i>Indometacin supp.</i>), diklofenak (<i>Diclofenac Duo, Dolmina</i>), aceklofenak (<i>Biofenac</i>)
Oxikamy	piroxiham (<i>Flamexin</i>), lornoxikam (<i>XeFo Rapid</i>), meloxikam (<i>Movalis, Recoxa</i>)
Deriváty kyseliny propionové	ibuprofen (<i>Apo-ibuprofen, Ibalgin</i>), naproxen (<i>Nalgesin</i>), ketoprofen (<i>Ketonal</i>), kyselina tiaprofenová (<i>Surgam</i>), dexketoprofen (<i>Dexoket</i>)
Fenamáty	nejsou registrovány
Koxiby	celekoxib (<i>Aclixa, Celebrex</i>), etoricoxib (<i>Arcoxia</i>), parecoxib (<i>Dynastat – i. v., i. m.</i>)
Jiné	glukosamin (<i>Dona</i>), nimesulid (<i>Aulin, Coxtral, Nimesil</i>), diacerein (<i>Artrodar</i>)
M02A – Nesteroidní antirevmatika pro lokální požití	
Salicylát (diethylamini salicylas + myrtecinum – <i>Algesal</i>), piroxiham (<i>Hotemin krém</i>), ketoprofen (<i>Prontoflex spray, Keplat náplast</i>), naproxen (<i>Emoxen gel</i>), ibuprofen (<i>Dolgit gel</i>), diklofenak (<i>Almiral gel, Flector náplast</i>), indometacin (<i>Elmetacin spray</i>), nimesulid (<i>Aulin gel</i>)	
N02B – Neopioidní analgetika	
Kyselina acetylsalicylová a deriváty	kyselina acetylsalicylová (ASA: <i>Acylpyrin, Aspirin, Godasal, Stacyl</i>), natrium-salicylát i. v.
Pyrazolony	propyfenazon (součást <i>Saridonu</i>), sodná sůl metamizolu (<i>Novalgin</i>)
Anilidy	fenacetin, paracetamol (<i>Paralen, Panadol</i>)

Pohled 2. Mechanismus účinku NSA

Většina NSA působí **jako neselektivní inhibitory enzymu cyklooxygenázy (COX)**, obou izoenzymů: **cyklooxygenázy-1 (COX-1)** a **cyklooxygenázy-2 (COX-2)**, tato inhibice je kompetitivní a reverzibilní (s výjimkou ireverzibilního působení ASA na COX-1). COX katalyzuje tvorbu prostaglandinů a tromboxanu z kyseliny arachidonové. **COX-1** reguluje množství normálních fyziologických procesů. Jedním z nich je ochrana žaludeční sliznice, kde prostaglandiny hrají protektivní roli a jeho inhibice je spojena s možnými gastrointestinálními nežádoucími účinky. **COX-2** je fakultativně expri-mován v místě zánětu a právě jeho inhibice je žádoucím terapeutickým cílem NSA. S tímto vědomím byly vyvinuty selektivní inhibitory COX-2 (koxiby), ale na druhou stranu u nich bylo později prokázáno zvýšené riziko kardio-vaskulárních poruch (2).

Ve specifickém případě paracetamolu je účinek méně jasný, předpokládá se, že některý jeho metabolit vychytává hydroxyperoxidové radikály, které jsou nutné k aktivaci cyklooxygenázy. Inhibice cyklooxygenázy (COX-2 a podle novějších poznatků i COX-3) se odehrává v CNS, je slabá, reverzibilní, ale nekompetitivní (3). **Paracetamol nebyl zařazen mezi NSA** pro jeho malý lokální antiflogistický účinek.

NSA působí **analgeticky** tak, že snižují vznik mediátorů bolesti (prostaglandin PGE2 a prostacyklin PCI2) v zánětlivém či nádorovém ložisku.

Tyto látky senzibilizují nociceptivní neurony, jejich A a C vlákna na mediátory bolesti, kterými jsou například bradykinin, histamin a serotonin. Mimo tento dominantní mechanismus jsou popisovány analgetické účinky NSA i v zadních rožích míšních a jejich nadřazených strukturách. NSA též interagují s endokanabinoidním systémem (4). U dny pak NSA kromě inhibice prostaglandin-syntetázy snižují fagocytózu urátu (5).

Horečka je způsobena zvýšením hladiny PGE2, který ovlivňuje aktivitu neuronů v termoregulačním centru hypotalamu. **Antipyretický účinek** léků této skupiny je tak vysvětlen blokádou cyklooxygenázy na úrovni hypotalamu, kde byla zaznamenána i zvýšená hematoencefalická propustnost.

Substance řazené do skupiny NSA se v krvi výrazně váží na plazmatické bílkoviny. Tyto chemické a fyzikální vlastnosti jsou zásadní pro jejich intenzivní **protizánětlivý (antiflogistický) účinek**. Ve formě vázané na plazmatické proteiny jsou transportovány do zánětlivé tkáně, kde je zvýšená kapilární permeabilita pro bílkoviny s navázanými léčivy. Díky sníženému pH v zánětlivé tkáni se antiflogistika uvolní z vazby na bílkovinu a v této formě procházejí 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 celém organismu (1).

Podle biologického poločasu eliminace můžeme NSA dělit do tří skupin:

- krátký biologický poločas (3–6 hodin) mají ibuprofen, diklofenak, indometacin;
- středně dlouhý naproxen, kyselina tiaprofenová a nimesulid, které se podávají 2krát denně;
- s dlouhým biologickým poločasem piroxiham a meloxikam lze podávat pouze 1krát denně.

Pohled 3. Možné komplikace a nežádoucí účinky léčby NSA

Nejčastějším a potenciálně závažným nežádoucím účinkem NSA je **poškození gastrointestinálního (GI) traktu**. Negativní vliv inhibice COX-1 na tvorbu ochranných PG způsobuje zvýšení sekrece žaludeční kyseliny, snížení sekrece bikarbonátu a tvorby hlenu. Zvyšuje se koncentrace ionizovaných forem NSA v epitelu, což může vést až k jeho atrofizaci. Možné poškození má různou intenzitu od mírné dyspepsie (10–20 % pacientů) po žaludeční nebo duodenální vřed s rizikem život ohrožující perforace. U některých nemocných může ke krvácení dojít i bez předchozí bolesti. Přibližně u 20 % nemocných užívajících denně NSA lze endoskopicky zjistit erozi sliznice nebo vředy. Kolem 60 % nemocných vyšetřovaných pro GI krvácení užívá NSA (1). Kromě obtíží z horní části trávicího traktu se mohou vyskytnout i střevní obtíže. Nedávné fibroskopické studie prokázaly, že přes 50 % pacientů užívajících NSA má alespoň malé poškození mukózy v tenkém střevě (6). Indometacin, ketoprofen a piroxiham se zdají mít větší negativní vliv, naopak nízké dávky ibuprofenu a diklofenaku nejmenší. Opatrnost při podávání je na místě i u pacientů se zánětlivým střevním onemocněním (Crohnova choroba nebo ulcerózní kolitida).

Tab. 2. Zvýšené riziko gastrointestinálních nežádoucích účinků při užívání NSA

Skupiny pacientů se zvýšeným rizikem GI nežádoucích účinků při užívání NSA
Vředová choroba v anamnéze
GI nežádoucí účinky NSA v anamnéze
Pacienti starší 50 let s pozitivní rodinnou anamnézou onemocnění GIT
Pacienti starší 65 let
Zánětlivé střevní onemocnění (Crohnova nemoc, ulcerózní kolida)
Syndrom dráždivého tračníku
Současné podávání kortikoidů nebo antikoagulancií
Kouření, abúzus alkoholu a drog

V těchto případech je bezpečnější paracetamol nebo kombinace léků s obsahem kodeinu (který rovněž příznivě zpomaluje střevní motilitu) (7). Rizikové skupiny pro GI nežádoucí účinky jsou uvedeny v Tab. 2.

Možnosti redukce gastrointestinálních NÚ:

- podání co nejnižší dávky po co nejkratší dobu,
- **určitý vliv má úprava lékové formy: zrychlení vstřebávání v žaludku** – kombinace ASA s glycinem (Godasal), **enterosolventní tablety**, které se vstřebávají v distálnějších částech trávicího ústrojí například u ASA (Stacyl), **retardované formy**, např. diklofenaku nebo ketoprofenu, **rektální** (indometacin), **transdermální** (skupina M02A) nebo **parenterální** formy (infuzní nebo intramuskulární podání) – musíme si však být vědomi, že i parenterální podání léků může být z hlediska GI nežádoucích účinků rizikové,
- **přidání gastroprotektiva** – zejména blokátoři protonové pumpy – omeprazol nebo pantoprazol, které jsou účinnější než H₂-blokátoři (ranitidin nebo famotidin, který se užívá spíše parenterálně), syntetický analog prostaglandinu (misoprostol) není v ČR v této indikci registrován (1),
- **podání preferenčních inhibitorů COX-2:** meloxicam nebo nimesulid a **specifických inhibitorů COX-2:** celecoxib nebo etorikoxib (rofekoxib – Vioxx a valdecoxib – Bextra byly celosvětově staženy z distribuce pro vyšší výskyt kardiovaskulárních nežádoucích účinků, viz níže), jejichž gastrointestinální nežádoucí účinky jsou vzhledem k vysoké selektivitě k COX-2 minimalizovány,
- **eradikace infekce *Helicobacter pylori***, pokud je přítomna.

NSA jsou spojeny s vyšší incidencí **poškození ledvin** (kolem 10 % pacientů) (1). Blokáda PGE₂ a PGI₂ vede k vazokonstrikci v oblasti ledvin a poklesu glomerulární filtrace. Zvyšuje se hladina angiotensinu II, což změny dále akcentuje. Může tak dojít ke snížení exkrece sodíku a následné retenci tekutin, k akcentaci arteriální hypertenze či kardiální dekompenzaci. V kombinaci nepříznivých faktorů a při podání dalších nefrotoxicích léků může stav přejít až v renální insuficienci.

Vzácněji může vzniknout intersticiální nefritida nebo papilární/tubulární nekrózy, jak bylo potvrzeno biopsií. **Zvýšené riziko** poškození ledvin tak mají starší pacienti, pacienti s hypovolemií, anamnézou onemocnění ledvin, arteriální hypertenzí nebo srdeční insuficiencí, léčení diuretiky a/nebo inhibitory ACE („triple whammy effect“), nízkomolekulárními hepariny. Kombinace NSA s vyšší dávkou fenacetinu nebo paracetamolu může vést k analgetické nefropatii (8).

Kardiovaskulární nežádoucí účinky byly popsány později. Souvisí s užíváním selektivních inhibitorů COX-2, které mohou inhibovat i kardioprotektivní efekt současně podávané ASA. U rofekoxibu se prokázala ve studii VIGOR výrazně nižší frekvence GI nežádoucích účinků ve srovnání s naproxenem, ale bylo zjištěno potenciální kardiovaskulární riziko, potvrzené ve studii APPROVe se statisticky signifikantním zvýšením incidence infarktu myokardu oproti placebo (9), které vedlo k celosvětovému stažení z distribuce v říjnu 2004. Menší riziko infarktu myokardu a cerebrovaskulárních příhod existuje u nových selektivních COX-2 inhibitorů i starších antiflogistik, nejméně u naproxenu, netýká se ASA. Obdobná je situace i u městnavého srdečního selhání s mírou rizika 1,2–1,3 pro naproxen a ibuprofen, 1,7 pro rofekoxib a celecoxib a 2,1 pro diklofenak (10). Ve srovnání s placebem způsobila léčba koxiby nebo diklofenakem přibližně 3 velké cévní příhody (koronární, cerebrovaskulární) na 1 000 léčených za rok, z nichž jedna způsobila úmrtí. V populaci pacientů s vysokým kardiovaskulárním rizikem byla četnost velkých cévních příhod 7–8/1 000, z nichž 2 způsobily úmrtí (11). Užívání diklofenaku je proto stejně jako u koxibů kontraindikováno u pacientů s prokázaným městnavým srdečním selháním (NYHA klasifikace II–IV), dále ischemickou chorobou srdeční, periferním arteriálním nebo cerebrovaskulárním onemocněním. Pacienti s významnými rizikovými faktory pro kardiovaskulární příhodu (např. hypertenze, hyperlipidemie, diabetes mellitus, kouření) mohou být léčeni diklofenakem až po důkladném zvážení lékařem, a to v co nejnižších dávkách (SÚKL, 2013) (11, 12).

Ve studii SALT v 57 transplantačních centrech v sedmi evropských zemích byl zjišťován **výskyt akutního jaterního selhání** s nutností transplantace jater spojené s užíváním nimesulidu (pro dříve předpokládanou hepatotoxicitu). Četnost akutního jaterního selhání u osob expo-

novaných NSA byla velmi nízká (40 případů/200 milionů osob) a srovnatelná u pacientů léčených nimesulidem, ibuprofenem, diklofenakem i ketoprofenem. Přibližně dvojnásobný počet případů byl však zjištěn u pacientů, kteří užívali paracetamol v terapeutických dávkách (13).

Fotosenzitivita je často přehlíženým nežádoucím účinkem více NSA, nejčastěji u derivátů propionové kyseliny, ale i piroxikamu, diklofenaku (cave lokální použití). Ibuprofen se minimálně absorbuje, a proto je brán jen jako slabě fotosenzitivizující (1).

NSA hypersenzitivní kožní reakce zahrnují celou škálu postižení od urtiky přes makulopapulární exantém po Stevens-Johnsonův syndrom, nebo se mohou objevit i astmatické příznaky (historicky „aspirin-induced asthma“).

Bolesti hlavy i jiné centrální NÚ (slabost, závrať, deprese, tinnitus) pozorujeme u indometacinu. Mezi chronické nežádoucí účinky můžeme zařadit **myelotoxicitu** také u indometacinu, varováním je předchozí snížení leukocytů a později trombocytů (1). Existuje možnost **erекtilní dysfunkce** u pravidelného užívání NSA podle observačních studií (14).

V těhotenství je lékem první volby paracetamol. NSA nepatří mezi přímé teratogeny, nejsou však doporučována a jsou kontraindikována ve 3. trimestru, neboť bylo popsáno předčasné uzavření fetálního ductus arteriosus. V případě nutnosti NSA je možné relativně bezpečně jednorázově nebo krátkodobě užít ibuprofen do 30. týdne těhotenství. Vyšší dávky ASA mohou způsobit neonatální krvácení.

Pohled 4. Neurologické indikace NSA

Vertebrogenní bolestivé syndromy

Akutní bolest páteře (vertebrogenní syndrom) **trvá v průměru od 1 dne do 3 měsíců**. Delší trvání je hodnoceno již jako chronická bolest. Často dochází k dráždění nervového kořene (radikulární syndrom). Nejčastější příčinou algického syndromu páteře je v podstatě trauma – natažení svalů, úponů a ligament s doprovodnými mikroskopickými trhlinami v těchto tkáních, které působí lokální zánět a bolest.

NSA jsou tedy logickou první volbou léčby pro svůj analgetický i protizánětlivý efekt během prvního týdne po začátku obtíží. Terapie by měla být zahájena nasycovací dávkou a dále

podáváním v pravidelných intervalech. Při sazení léčby si musíme být vědomi uvedených nežádoucích účinků. Doba trvání léčby by neměla překročit 3–4 týdny. Léky užíváme zpravidla v monoterapii nebo v kombinaci s dalšími analgetiky podle **třístupňové stupnice WHO** (13): 1. Monoterapie nebo kombinace léků z různých skupin neopioidních analgetik (např. NSA + paracetamol), 2. Kombinace NSA, neopioidních a opioidních analgetik (tramadol), 3. Kombinace NSA/neopioidního analgetika a opiátu (oxycodon, morfin).

Na počátku terapie nebo při mírnější bolesti jsou na řadě volně prodejné (OTC) nesteroidní antiflogistika (aspirin, ibuprofen, naproxen, diklofenak 25 mg a dexketoprofen), v počáteční dávce 3–4x denně. Vhodná je kombinace s myorelaxanciem, s OTC guaifenesinem. K dispozici je široká plejáda lokálních forem NSA většiny dostupných perorálních NSA ve formě krému (pozn. Algesal s výhodou, že není fotosenzitizující), gelu, spreje nebo náplasti. **Nedosáhne-li se účinku těmito přípravky**, volíme NSA vázaná na předpis lékaře, jsou k dispozici **retardované formy** diklofenaku, ketoprofenu nebo GI lépe tolerovaného aceklofenaku, který je dostupný i v rozpustné formě. Terapii lze kombinovat s rektálním podáním indometacinu nebo intermitentní aplikací diklofenaku či ketoprofenu intramuskulárně. **Šetrnější ke GI traktu** jsou preferenční inhibitory COX-2 nimesulid a meloxicam s dlouhým poločasem, a selektivní COX-2 inhibitor celecoxib, s vědomím možných kardiovaskulárních komplikací u rizikových pacientů. Při paravertebrálních spasmech NSA kombinujeme s myorelaxancii, například tizanidinem (Sirdalud), u kterého byl prokázán i mírný gastroprotektivní účinek. Pouze na předpis revmatologa nebo ortopeda (REV, ORT) jsou vázány piroxikam, etorikoxib, diacerein a glukosamin. Všechna rizika a omezení NSA jsou uvedena výše v textu. Nesmíme také zapomenout, že v kombinaci s ASA (většinou z antiagregační indikace) je

kontraindikováno současné pravidelné užívání ibuprofenu, nimesulidu, celecoxibu, naproxenu, indometacinu a piroxikamu. V těchto případech lze užít diklofenak nebo ketorolak (v ČR není k dispozici) nebo analgetika mimo NSA, nejčastěji paracetamol. Výjimečně lze užít ibuprofen jednorázově nejméně 2 hodiny po užití ASA. V případě současného podávání warfarinu jsou NSA kontraindikována vzhledem k riziku krvácení a analgeticky se užívá metamizol nebo tramadol. Při přetrvávání bolesti déle než 2–3 týdny nebo při silnější bolesti zvážíme infuzní analgetickou terapii ve stacionári nebo při hospitalizaci se současnou fyzioterapií. Z NSA je k dispozici natrium-salicylát 1 g v 10 ml a diklofenak v kombinaci s orfenadrinem (*Neodolpasse*). V infuzní formě jsou možné další kombinace s guaifenesinem, kortikoidy, metamizolem, tramadolem nebo samostatný paracetamol. Při neúspěchu NSA nastupují léky z dalších skupin analgetik včetně opioidů, antidepresiva nebo pregabalin.

Bolesti hlavy

V léčbě záchvatů **migrény** jsou indikována NSA. Z patofyziologického hlediska je účinek NSA vysvětlován pravděpodobnou účastí prostaglandinů a zvýšenou agregabilitou trombocytů v patogenezi migrény. Acetylsalicylová kyselina i indometacin blokují extravazaci plazmy v dura mater vyvolanou neuropeptidy (15). Nimesulid silně penetruje do CNS a tlumí tvorbu substance P. NSA podáváme i v případě kontraindikace nebo intolerance triptanů (16). Efekt některých ASA, ibuprofenu, naproxenu a diklofenaku byl prokázán kontrolovanými studiemi, zatímco u dalších látek z této skupiny (indometacin, ketoprofen, nimesulid) byly provedeny pouze menší studie, ale klinická praxe ukazuje rovněž vysokou efektivitu ve zvládnutí akutního záchvatu (17). V roce 2014 byly prezentovány výsledky retrospektivní italské studie u 741 osob s migrénou. Nejčastěji předepisovaná NSA byly nimesulid, ketoprofen a ibuprofen

a byl zjištěn signifikantně vyšší počet pacientů s kompletní úlevou od bolesti (72 %, 67 % a 59 %) ve srovnání s těmi, kteří měli úlevu jen částečnou nebo žádnou (18). S výhodou se užívají rozpustné formy NSA (ASA, nimesulid), rychle se vstřebává dexketoprofen a při zvrazení volíme čípky (indometacin, diklofenak). Kofein v kombinovaných přípravcích snižuje dávku NSA nutnou k úlevě od bolesti, ale bývá zdrojem návykové bolesti hlavy, obdobně jako kombinace NSA s barbituráty.

Při menstruační migréně lze užít krátkodobou 10denní nebo při pravidelné menstruaci kratší perimenstruační profylaxi NSA, se studiemi u naproxenu a nimesulidu (19).

Tenzní typ bolesti hlavy (TTH) je nejčastěji se vyskytujícím typem primární bolesti hlavy. Základními léky v terapii TTH jsou podle guidelines NSA (ibuprofen, ketoprofen, ASA, naproxen, diklofenak a nimesulid) a paracetamol (20). Pro příklad ketoprofen je účinný již od 12,5 až 25 mg. V dávce 100 mg ketoprofenu bylo v brněnském souboru prokázáno zlepšení v 69 % záchvatů (21). Oblíbený je rovněž nimesulid vzhledem k relativně malému množství nežádoucích účinků. Efekt indometacinu je specifickým vodítkem v diagnostice **chronické paroxysmální hemikranie**.

Neuropatická bolest

Efekt perorálních NSA v léčbě neuropatické bolesti nebyl ve studiích prokázán (22). Obdobně nejsou NSA indikována pro léčbu neuralgií, vyjma sekundárních při jasné příčině ORL nebo stomatologické v akutním krátkodobém podání.

Závěr

Nesteroidní antirevmatika jsou často užívanou rozsáhlou heterogenní skupinou analgetik, která mají svůj nesporný význam v léčbě akutní bolesti, ale zároveň musíme myslet na jejich potenciální nežádoucí účinky.

LITERATURA

- Adam F, Fojtík Z. Neopioidní analgetika – farmakologie a léčebné využití. Postgraduální medicína 2006; 3: 277–286.
- Knights KM, Arduino A, Mangoni AA, Miners JO. Defining the COX Inhibitor Selectivity of NSAIDs: Implications for Understanding Toxicity. Expert Rev Clin Pharmacol 2010; 3(6): 769–776.
- Hinz B, Cheremina O, Brune K. Acetaminophen (paracetamol) is a selective cyclooxygenase-2 inhibitor in man. FASEB J 2008; 22(2): 383–390.
- Fowler CJ. The contribution of cyclooxygenase-2 to endo-

- cannabinoid metabolism and action. Br J Pharmacol. 2007; 152(5): 594–601.
- Cronstein BN, Sunkureddi P. Mechanistic aspects of inflammation and clinical management of inflammation in acute gouty arthritis. J Clin Rheumatol 2013; 19(1): 19–29.
- Higuchi K, Umegaki E, Watanabe T, et al. Present status and strategy of NSAIDs-induced small bowel injury. J Gastroenterol 2009; 44(9): 879–888.
- Shah SB, Hanauer SB. Treatment of diarrhea in patients with

- inflammatory bowel disease: concepts and cautions. Rev Gastroenterol Disord. 2007; 7(Suppl 3): 3–10.
- Thomas MC. Diuretics, ACE inhibitors and NSAIDs – the triple whammy. Med J Aust 2000; 172(4): 184–185.
- Baron JA, Sandler RS, Bresalier RS, et al. Cardiovascular events associated with rofecoxib: final analysis of the APPROVe trial. Lancet 2008; 372(9651): 1756–1764.
- Gislason GH, Rasmussen JN, Abildstrom SZ, et al. Increased Mortality and Cardiovascular Morbidity Associated with

Use of Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs in Chronic Heart Failure. Arch Intern Med 2009; 169(2): 141–149.

11. Coxib and traditional NSAIDs Trialists Collaboration. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials. Lancet. 2013. Aug 31; 382(9894): 769–779.

12. Krum H, Swergold G, Gammaitoni A, et al. Blood pressure and cardiovascular outcomes in patients taking nonsteroidal antiinflammatory drugs. Cardiovasc Ther. 2012; 30(6): 342–350.

13. Gulmez SE, Larrey D, Pageaux GP, et al. Transplantation for Acute Liver Failure in Patients Exposed to NSAIDs or Paracetamol. The Multinational Case Population SALT Study. Drug Saf 2013; 36: 135–144.

14. Shiri R, Koskimäki J, Häkkinen J, et al. Effect of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drug Use on the Incidence of Erectile Dysfunction. J Urol 2006; 175(5): 1812–1816.

15. Rokyta R, Kršiak M, Kozák J. Bolest. Praha: Tigris 2006: 684 s.

16. Buzzi MG, Sakas DE, Moskowitz MA. Indometacin and acetylsalicylic acid block neurogenic plasma protein extravasation in rat dura mater. Eur J Pharmacol 1989; 165: 251–258.

17. Niedermayerová I. Nimesulid v léčbě akutních bolestivých stavů v ordinaci praktického lékaře. Med praxi 2015; 12(2): 72–76.

18. Affaitati G, Fabrizio A, Lopopolo M, et al. Use of NSAIDs for migraine attacks: Results from retrospective analysis in

Italian headache center. Presented in 15th World Congress on Pain, Buenos Aires, October 6–11, 2014.

19. Giacomazzo M, Gallo MF, Guidi V, et al. Nimesulide in the treatment menstrual migraine. Drugs 1993; 46(Suppl. 1): 140–141.

20. Bendtsen L, Evers S, Linde M, et al. EFNS guideline on the treatment of tension-type headache. Report of an EFNS task force. Eur J Neurol 2010; 17: 1318–1325.

21. Mastík J, Novotná I, Fasouli S. Ketoprofen v léčbě chronické bolesti hlavy. Bolest 2003; 6(Suppl. 2): 14.

22. Moore RA, Chi CC, Wiffen PJ, Derry S, Rice AS. Oral nonsteroidal anti-inflammatory drugs for neuropathic pain. Cochrane Database Syst Rev 2015; (10): CD010902.