

### Obsah

Lokální anestetika a svodná anestezie - dokončení .....	1
Dextromethorfan - zneužívání a změna způsobu výdeje .....	2
Metformin – rozšíření indikace a dotazník v souvislosti s nežádoucím účinkem laktátová acidóza .....	3

## LOKÁLNÍ ANESTETIKA A SVODNÁ ANESTEZIE

### *Dokončení z minulého čísla FI*

#### Neuroaxiální (centrální, míšní) blokády

Lokální anestetikum (LA) se aplikuje k míšním strukturám, a podle místa aplikace rozlišujeme anestezii subarachnoidální (slangově spinální) a epidurální<sup>13</sup>. Obě metody mají společné to, že ovlivňují velkou část těla a mohou způsobit i významné oběhové reakce. Příprava k nim i monitorace pacienta je proto stejná, jako u celkové anestezie. Ke kontraindikacím kromě obecných, které jsou shodné s ostatními typy anestezie (známá alergie na použité látky, infekce v místě vpichu, absence vybavení na řešení komplikací a znalost jeho používání), patří i sepe, poruchy hemokoagulace včetně iatrogenních, hypovolemie pacienta, stenóza aorty a spíše z forezních důvodů i některá neurologická onemocnění (sclerosis multiplex). Při zvažování použití metody je vhodné brát v úvahu i délku a rozsah operace. Společné mají i to, že průvodním znakem je hypotenze, která je zapříčiněna blokadou sympatických vegetativních vláken. V čem se obě metody liší je způsob provedení, nástup účinku a množství použitého anestetika.

**Subarachnoidální blokáda** znamená podání LA punkcí vaku pln přímo k nervovým strukturám. Proniknutí do správné oblasti je jasně dáno odkapáváním mozkomíšního moku (MMM) z jehly a volnou aspirací. Podává se většinou 2 – 4 ml dlouhodobě působícího anestetika (0,5 % bupivakainu), někdy s přidávkou čistého morfinu (do 0,25 mg). Nástup je rychlý (do 5 minut), firemní přípravky s obsahem glukózy mají větší hustotu než MMM, a proto polohováním pacienta lze částečně ovlivnit rozsah a lateralizaci blokády. Blokované jsou všechny nervové funkce, tj. je i dobrá svalová relaxace. Mezi nevýhody patří omezení na bederní oblast (punkce pod míchou, která u dospělého člověka končí u 1. bederního obratle), to, že se nepoužívá katetrová technika, takže trvání anestezie je omezeno délkou účinku LA (u 0,5% bupivakainu max. 4 hodiny), a riziko popunkčních bolestí hlavy. Ty vznikají tím, že po punkci se otvor ve vaku pln neuzavře a uniká tudíž MMM. To vede k likvorové hypotenzii, která se projeví při posazení či postavení pacientů krutou bolestí vyzářující ze šíje do frontální oblasti, často spojenou s nauzeou, zvracením někdy i přechodnou ztrátou zraku či sluchu. Pro omezení rizika se používají co nejtenčí jehly se speciálním atraumatickým hrotem a pacientům se doporučuje 12 – 24 hodin po punkci nevstávat. Léčba stačí nejčastěji konzervativní: nevstávat, dostatek tekutin, kofein, běžná analgetika. Při neustupujících potížích se používá takzvaná krevní záplata: epidurálně

se nad původní otvor punkce podá 10 – 20 ml sterilně odebrané krve od pacienta.

**Epidurální blokáda** znamená podání LA do epidurálního prostoru, který je mezi stěnou páteřního kanálu a míšními obaly. Prostor obsahuje řídké tukové vazivo a venózní plexy. Výhodou epidurální analgezie je to, že není omezena jen na bederní oblast, ale dá se podat od sakrální oblasti až po cervikální oblast, ačkoliv nejčastější je bederní (pro operaci i pooperační analgezií) a hrudní přístup (většinou pouze pro analgezií). Další výhodou je možnost ponechání katetru v epidurálním prostoru pro pokračující anestezii či analgezií. Detekce epidurálního prostoru je jen nepřímá. Používají se speciální Tuohyho jehly, které mají hrot upravený tak, aby směřoval při zavádění katetru kranálně. Metoda visuté kapky využívá toho, že v epidurálním prostoru je podtlak, který se tam přenáší z pleurálního prostoru. Před posledním pevným odporem průniku jehly (*ligamentum flavum*) se z jehly vytáhne mandrén a do hubice jehly se zavěsí ze stříkačky tenkou jehlou kapka. Ta po průniku do epidurálního prostoru vsákne dovnitř. Nyní se spíše používá metoda ztráty odporu: místo kapky se na jehlu nasadí speciální stříkačka s malým odporem na pístu naplněná vodou nebo vzduchem. Proniknutí do epidurálního prostoru je signalizováno náhlým poklesem odporu na pístu. Nástup účinku je pomalý, asi 15 – 20 minut a množství použitého anestetika relativně velké, většinou 14 – 20 ml. To s sebou nese dvě rizika: při nechtěném podání subarachnoidálně hrozí totální míšní blokáda s hypotenzí, bradykardií a zástavou dýchání, při intravazálním podání pak toxická reakce. Proto se celková dávka nepodává najednou, ale nejprve se podá testovací dávka a teprve po bezproblémových 2 – 3 minutách frakcionovaně zbytek. Při epidurální anestezii nebývají postiženy všechny nervové funkce stejně. Vždy je přítomna blokáda sympatiku a je potlačeno vnímání bolesti, chladu a tepla, už méně pocit tlaku a nejméně motorická funkce. Je vhodné na to pacienty upozornit. Někdy se této vlastnosti využívá v léčbě bolesti, kdy při použití LA v nízké koncentraci často s přidávkou morfinu či sufentanilu je zachována normální hybnost, ale potlačeno vnímání bolesti. Typicky se tento postup využívá v porodnické analgezií či léčbě bolestí po operaci.

Speciálním typem epidurální blokády je kaudální blokáda používaná pro perioperační analgezií u dětí: LA se podá do epidurálního prostoru obyčejnou jehlou a stříkačkou cestou *hiatus sacralis*. Protože tukové vazivo je u dětí velmi řídké, lze touto cestou zavést speciální katetr až k hrudní oblasti.

Tabulka 1. Minimální intervaly podání léků před a po provedení neuroaxiální blokády<sup>11/</sup>

Léčivá látka	Minimální interval podání před	Minimální interval podání po
Acetylsalicylová kyselina do 150 mg	bez omezení	bez omezení
Standardní heparin	4 hodiny	1 hodina
Nízkomolekulární hepariny (profylakt. dávka)	12 hodin	2 – 4 hodiny
Warfarin	5 dní (INR < 1,2)	bez doporučení
Protidestičkové látky: klopidogrel tiklopidin abiximax eptifibatid prasugrel tikaglerol	7 dní 14 dní 1 – 2 dny 4 – 8 hodin 7 – 10 dní 3 – 5 dní	bez doporučení bez doporučení měsíc měsíc bez doporučení bez doporučení
Trombinové inhibitory: dabigatran rivaroxaban apixaban	48–96 hod. (při kreat. clearance <50 ml/min) 48 hod. 48 hod.	6 hod. bez doporučení bez doporučení
Fondaparinux	36 hod.	6 hod. (12 po vytažení katetru)
Trombolýza	není známo, blokáda se obecně nedoporučuje	10 dní

### Neuroaxiální anestezie a léky ovlivňující hemokoagulaci

Vzhledem k riziku vzniku spinálního hematomu (viz dále) je třeba dodržet bezpečný časový interval od podání léků ovlivňujících koagulaci a následnou manipulaci s katetrem. Kromě vlastní punkce platí stejná pravidla i pro vytažení epidurálního katetru. Až jedna třetina epidurálních hematomů vzniká právě až po extrakci katetrů pro kontinuální epidurální analgezii.

Známky spinálního hematomu jsou přetrvávající motorická blokáda či anestezie přes standardní dobu účinku, bolest v zádech nebo vystřelující podél dermatomů. Diagnóza je pomocí CT či magnetické rezonance a jediná léčba je urgentní chirurgická dekomprese optimálně do 8 hodin od vzniku příznaků. Po 14 hodinách je neurologické poškození zpravidla nevratné<sup>11/</sup>.

Další závažné komplikace neuroaxiálních metod jsou epidurální absces a syndrom arteria spinalis. Spinální absces se vyvíjí relativně pomalu s příznaky lokální a radikulární bolesti, slabosti, poruchy čítí a inkontinencí moči a stolice. Syndrom arteria spinalis anterior není typickou komplikací neuroaxiální anestezie. Příčinou je to, že mícha je přibližně ze dvou třetin zásobena okysličenou

krví relativně tenkou *arteria spinalis anterior*. Při poklesu krevního tlaku, poloze pacienta vedoucí k jejímu zúžení či náhlém hyperkoagulačním stavu dojde k míšní ischemii. Příznaky odpovídají transverzální míšní lézi, prognóza nebývá dobrá.

### Závěr

Metody lokoregionální anestezie v současnosti zažívají v perioperační péči i léčbě bolesti boom s tím, jak se zvýšila dostupnost ultrazvuku. Při znalosti farmakologie jednotlivých látek a dodržování správné praxe jde o postupy účinné s minimem komplikací. Je třeba si uvědomit, že nástup anestezie nastává vždy až po určité době, dostatečně dlouho počkat a ověřit si mírnou stimulací, že anestezie již nastoupila. Zbytečný spěch a nedostatek komunikace s pacientem mohou diskreditovat i tu nejlepší metodu.

### Literatura

- Mach D. Lokoregionální metody analgezie. In Málek J, Ševčík P a kol. Léčba pooperační bolesti. 3. vydání. Mladá Fronta, Praha 2014, s. 53 - 79.
- Michálek P. Lokoregionální anestezie. In Málek J. a kol. Praktická anesteziologie, 2. vydání. Grada 2016, Praha, s. 105 – 119.

## DEXTROMETHORFAN - ZNEUŽÍVÁNÍ A ZMĚNA ZPŮSOBU VÝDEJE

*Převzato ze Zpravodaje nežádoucí účinky léčiv 3/2017*

Dextromethorfan (DXM) je D-isomer levorfanolu (derivátu morfinu). Patří mezi opioidy, u nichž se využívá centrální antitusický efekt zprostředkovaný působením DXM na sigma opioidní receptory v prodloužené míše.

Léčivé přípravky obsahující DXM jsou v doporučeném dávkování (jednotlivá dávka maximálně 30 mg, denní dávka maximálně 120 mg) indikovány k symptomatické léčbě suchého, dráždivého

a neproduktivního kašle u dětí, dospívajících a dospělých. V případě, že jsou užívány v doporučeném dávkování, představují bezpečné antitusikum, které ve srovnání s morfinem nepůsobí analgeticky ani neovlivňuje dechové centrum.

Ve vysokých dávkách působí DXM a jeho metabolit dextrorfan jako antagonist NMDA receptorů, slabý agonista mí opioidních receptorů a má afinitu k serotoninovým receptorům.

Dle literárních zdrojů jednorázové požití 100-400 mg DXM působí lehčí až středně těžkou intoxikaci projevující se euforií, nekontrolovatelným smíchem, excitací, mydriázou, nystagmem, pocením, nauzeou a zvracením. Při požití dávky 400-600 mg jsou v klinickém obraze halucinace, zkreslené vnímání reality, ataxie, záseky v chůzi, agitovanost nebo extrémní somnolence. Požití dávky 600-1500 mg zvráží disociativní psychotický stav, projeví se paranoia, kóma a smrt.

Riziko zneužívání a závislosti nebylo v době uvedení přípravků s DXM na český trh zaznamenáno v praxi. SÚKL však začal dostávat hlášení o možném riziku zneužívání monokomponentních léčivých přípravků v pevných lékových formách pro halucinogenní účely v ČR od r. 2015, převážně u věkové skupiny dospívajících a mladších dospělých, postupně ve stále větším rozsahu.

Nejdřív přicházela hlášení od nezdravotnických pracovníků (rodiče dětí, pedagogové, metodici prevence, protidrogoví koordinátoři, policie). S ohledem na obtížnost detekování případů zneužívání u volně prodejných léčivých přípravků zdravotnickými pracovníky začal SÚKL spolupracovat s psychiatrickými pracovišti a s Toxikologickým informačním střediskem, které provozuje konzultační linku týkající se intoxikací pro zdravotnické i nezdravotnické pracovníky.

V roce 2015 obdržel SÚKL 2 hlášení, v roce 2016 10 hlášení, během roku 2017 postupně 101 hlášení. V současné době tedy SÚKL eviduje celkem 113 případů podezření na závažné nežádoucí účinky spojené se zneužitím/zneužíváním těchto přípravků.

Z hlášení nežádoucích účinků je patrné, že zneužívající jsou převážně dospívající a mladí dospělí, další méně početnou skupinou jsou psychiatrickí pacienti. V mnoha případech je popisováno opakované zneužívání, někdy se vznikem závislosti, jiné případy se týkají společného zneužívání celou skupinou dospívajících. V některých případech je hlášeným nežádoucím účinkem život ohrožující stav, častým důsledkem je hospitalizace. Kromě použití léčivých přípravků obsahujících DXM jako halucinogenu jsou zaznamenány další okruhy problémů v zdravotní péči: problém samoléčby depresivních stavů, zvýšené riziko interakcí, případy závislosti a syndromu z vysazení, riziko poškození pacienta

nevhodnou léčbou při nezjištěném zneužívání léčivých přípravků obsahujících DXM, projevy bromizmu při dlouhodobém užívání vysokých dávek.

V r. 2016 při evropském hodnocení bezpečnosti pro přípravky obsahující DXM (PSUSA/00001009/201511) bylo riziko zneužívání u věkové skupiny dospívajících a mladších dospělých potvrzeno jako celoevropský problém. Držitelé rozhodnutí o registraci monokomponentních přípravků obsahujících DXM mají povinnost ho sledovat a aktualizovat bod 4.4 SPC. Harmonizovat způsob výdeje celoevropsky však nebylo možné, způsob výdeje je v členských státech EU považován za národní záležitost, a je tedy v kompetenci národních regulačních autorit.

V ČR jsou nyní registrovány monokomponentní (obsahující pouze léčivou látku DXM) i polykomponentní (obsahující kromě DXM i další léčivé látky) léčivé přípravky s obsahem DXM, v pevných lékových formách (tablety, pastilky) i v tekutých lékových formách (sirup, perorální roztok).

Protože závažné případy zneužívání v ČR byly zaznamenány u monokomponentních přípravků obsahujících DXM v pevné lékové formě (tablety, pastilky) ve značném rozsahu, SÚKL od 15.8.2017 zavedl změnu způsob výdeje u těchto přípravků: Stopex na suchý kašel 30 mg tablety a Meddex Vicks pastilky na suchý kašel s medem, které mohou být nadále vydávány pouze na lékařský předpis.

U ostatních léčivých přípravků s DXM nebyla dosud zaznamenána hlášení zneužívání. Avšak v případech, kdy jsou nyní monokomponentní přípravky obsahující DXM v pevné lékové formě dostupné pouze v režimu výdeje na lékařský předpis, není možné vyloučit zneužívání a vznik závislosti i u ostatních přípravků s DXM, nyní vydávaných bez lékařského předpisu. Proto SÚKL zahájil přehodnocení možného rizika zneužívání i u těchto přípravků.

Žádáme lékaře o opatrnost při preskripci přípravků s obsahem DXM mladistvým a mladším dospělým a o nahlášení případů zneužívání přípravků s DXM, se kterými by se setkali ve své klinické praxi.

---

## METFORMIN – ROZŠÍŘENÍ INDIKACE A DOTAZNÍK V SOUVISLOSTI S NEŽÁDOUCÍM ÚČINKEM LAKTÁTOVÁ ACIDÓZA *Převzato ze Zpravodaje nežádoucí účinky léčiv 3/2017*

Metformin, samostatně nebo v kombinaci s jinými léčivy, se považuje za první volbu při léčbě diabetes mellitus typu 2 a je široce užívaný v celé Evropské unii.

Během pravidelného hodnocení bezpečnosti přípravků obsahujících metformin se ukázaly rozdíly v doporučeních pro podávání pacientům se sníženou funkcí ledvin v textech doprovázejících přípravky v jednotlivých zemích Evropské unie (EU) i mezi

jednotlivými přípravky. Proto si nizozemská léková agentura vyžádala přehodnocení Evropskou agenturou pro léčivé přípravky (EMA) za účelem sjednocení doporučení pro používání u pacientů s poškozením ledvin.

Po vyhodnocení vědecké literatury, dostupných klinických dat, epidemiologických studií a klinických doporučení dospěla EMA k závěru, že pro velkou populaci pacientů se středně sníženou

GFR ml/min.	Celková maximální denní dávka (bude rozdělena do 2-3 denních dávek)	Další skutečnosti ke zvážení
60-89	3000 mg	V souvislosti se zhoršením funkce ledvin může být zváženo snížení dávky
45-59	2000 mg	Před zahájením léčby metforminem mají být znovu vyhodnoceny faktory, které mohou zvyšovat riziko laktátové acidózy. Úvodní dávkou je nejvýše polovina maximální dávky.
30-44	1000 mg	
<30		Metformin je kontraindikován

funkcí ledvin (glomerulární filtrace =**GFR=30-59ml/ min**) může být užívání metforminu ku prospěchu, a tudíž by neměl být u těchto pacientů kontraindikován. Proto dochází k aktualizacím textů, kde se uvolňuje kontraindikace v případě poškození ledvin. Pro pacienty s GFR < 30 ml/ min zůstává metformin i nadále kontraindikován.

Rychlost glomerulární filtrace má být vyšetřena před zahájením léčby přípravky s obsahem metforminu a následně minimálně každý rok. U pacientů se zvýšeným rizikem další progresy poruchy funkce ledvin a u starších pacientů má být renální funkce vyšetřována častěji, např. každých 3-6 měsíců.

Nebezpečnou a závažnou komplikací při užívání léků obsahujících metformin je **laktátová acidóza**. Důvodem pro omezení používání metforminu u pacientů se sníženou renální funkcí byla právě obava z jejího vzniku. Zhoršené ledvinové funkce způsobují akumulaci metforminu v organismu, čímž se riziko laktátové acidózy zvyšuje. Metformin není jediným rizikovým faktorem, mezi další patří kardiovaskulární příhody, poškození plic a jater, sepe nebo nadměrná konzumace alkoholu. Pro získání více informací o příčinné souvislosti mezi metforminem a vznikem laktátové acidózy a o vlivu dalších rizikových faktorů bylo výstupem evropského přehodnocení, kromě výše zmíněného uvolnění kontraindikace u přípravků obsahujících metformin, také vytvoření cíleného **dotazníku** zaměřeného na laktátovou acidózu. Dotazník sbírá

základní informace o renálních funkcích, základních hematologických hodnotách v souvislosti s laktátovou acidózou a o případných dalších rizikových faktorech u pacientů s laktátovou acidózou léčených metforminem. Dotazník je určen k doplnění každého iniciálního hlášení nežádoucího účinku laktátová acidóza. Dotazník je online dostupný na stránkách SÚKL (<http://www.sukl.cz/dotaznik-metformin-a-laktatova-acidoza>).

Zkušenosti odborné veřejnosti z každodenní klinické praxe jsou neocenitelným zdrojem informací umožňujícím lépe zhodnotit roli metforminu a dalších rizikových faktorů v rozvoji laktátové acidózy, proto bychom chtěli požádat zdravotnické pracovníky o spolupráci a vyplnění dotazníku při každém podezření na nežádoucí účinek laktátové acidózy v souvislosti s užíváním metforminu. Za spolupráci velmi děkujeme. Čas věnovaný vyplnění dotazníku bude nápomocný pro lepší poznání rizika laktátové acidózy a tím také zjištění lepší možnosti, jak tomuto velmi závažnému nežádoucímu účinku předcházet.

**Informační zdroje:**

SPC Glucophage: <http://www.sukl.cz/modules/medication/download.php?file=SPC106215.pdf&type=spc&as=glucophage-xr-spc>  
 Hodnotící zpráva výboru CHMP: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Referrals\\_document/Metformin\\_31/WC500218638.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Metformin_31/WC500218638.pdf)  
 Informace na webu SÚKL: <http://www.sukl.cz/metformin-ukonceni-evropskeho-prehodnoceni>

Postup, jakým jsou naše články připravovány: témata navržená redakční radou jsou zpracovávána vybranými odborníky z oboru a procházejí recenzí a event. dopracováním oponenty a redakční radou. Autor má možnost vlastního kritického pohledu, ale články reprezentují i názor redakční rady. Nadále proto nebudeme autory uvádět, v posledním čísle každého ročníku však naleznete souhrnné poděkování všem, kteří pro nás články do příslušného ročníku napsali. Podobně pracují i ostatní nezávislé lékové bulletiny (např. britský DTB), sdružené v Mezinárodní společnosti lékových bulletinů (ISDB), jejímž řádným členem jsou Farmakoterapeutické informace od roku 1996.

Farmakoterapeutické informace jsou vydávány Státním ústavem pro kontrolu léčiv a distribuovány jako příloha Časopisu českých lékárníků a Zdravotnických novin.

Materiál publikovaný ve FI nemůže být používán pro žádnou formu reklamy, prodeje nebo publicity, ani nesmí být reprodukován bez svolení.

**Šéfredaktor:** MUDr. Marie Alušíková, CSc.

**Odborní redaktoři:** MUDr. Tomáš Boráň, MUDr. Martina Kotulková

**Výkonný redaktor:** RNDr. Blanka Pospíšilová, CSc.

**Redakční rada:** Prof. MUDr. Š. Alušík, CSc., IPVZ; Prof. MUDr. Z. Doležel, CSc., FN Brno; Doc. MUDr. J. Fanta, DrSc., FN Bulovka; PharmDr. M. Halačová, PhD., Nemocnice na Homolce, Doc. MUDr. F. Málek, PhD. Nemocnice na Homolce; Doc. MUDr. B. Seifert, PhD., Ústav všeobecného lékařství 1. LF UK; Prof. MUDr. T. Vaněk, CSc., FNKV; Prof. MUDr. J. Živný, DrSc., VFN.

**Poradní sbor:** Doc. MUDr. A. Hahn, CSc., FNKV; Doc. MUDr. K. Hynek, CSc., VFN; Prof. MUDr. F. Perlík, CSc., VFN; Doc. MUDr. E. Růžičková, CSc., VFN; Prof. MUDr. J. Švihovec, DrSc., 2. LF UK; Prof. MUDr. P. Vavřík, CSc., VFN; MUDr. V. Vomáčka, FTN.

Náklad 12 000 výtisků ISSN 1211-0647

Korespondenci zasílejte na adresu: Redakce FI, Státní ústav pro kontrolu léčiv, Šrobárova 48, 100 41 Praha 10

**Na internetu naleznete FI na domovské stránce SÚKL ([www.sukl.cz](http://www.sukl.cz)).**

