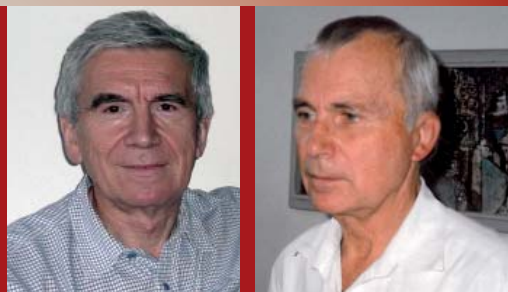


NEKROLOG NA TÉMA ALNAGON (1963-2011)



PROF. MUDR. M. KRŠIAK, DRSC., FCMA
PROF. RNDR. DR. H. C. JAROSLAV KVĚTINA, DRSC., FCMA*

ÚSTAV FARMAKOLOGIE, 3. LÉKAŘSKÁ FAKULTA, UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE;

* ÚSTAV HUMÁNNÍ FARMAKOLOGIE A TOXIKOLOGIE FARMACEUTICKÉ FAKULTY VETERINÁRNÍ A FARMACEUTICKÉ UNIVERZITY, BRNO.

Léčiva mívají svůj zrod, vzestup, vrchol, sestup i konec. Konec přichází, když se stávají zastaralými a objeví se nová, progresivnější.

Jedním z příkladů je půl století starý Alnagon, jehož hromadná výroba končí. Místo něj jsou i v ČR k dispozici lékové formy obsahující lékové kombinace s recentně racionálnější účinností a s méně rizikovými vedlejšími účinky.

Alnagon byl po několik desetiletí oblíbeným a úspěšným československým analgetickým perorálním přípravkem (uplatnění našel i v zahraničí), obsahujícím kyselinu acetylsalicylovou (380 mg), kodein (20 mg), fenobarbital (20 mg) a kofein (80 mg) v jedné tabletě. V době svého vzniku byl Alnagon progresivní v tom, že na rozdíl od většiny tehdejších kombinovaných československých analgetik neobsahoval aminofenazon (amidopyrin) ani fenacetin, které byly kritizovány pro riziko agranulocytózy a nefrotoxicity.

Po uvedení na trh v roce 1963 se Alnagon stal rychle nejužívanějším volně prodejným (OTC) analgetikem. Svědčí o tom jeho strmě stoupající spotřeba (obrázek 1). Pacienti si ho oblíbili nejen pro dobrou analgetickou účinnost, ale někteří i pro jeho určité psychostimulační až euforizující účinky (zřejmě díky vysokému obsahu kofeinu v kombinaci s barbiturátem). Tyto účinky jsme zjistili v experimentu na zvířatech a poté je psychiatr Vojtěchovský prokázal i klinicky. Brzy se však

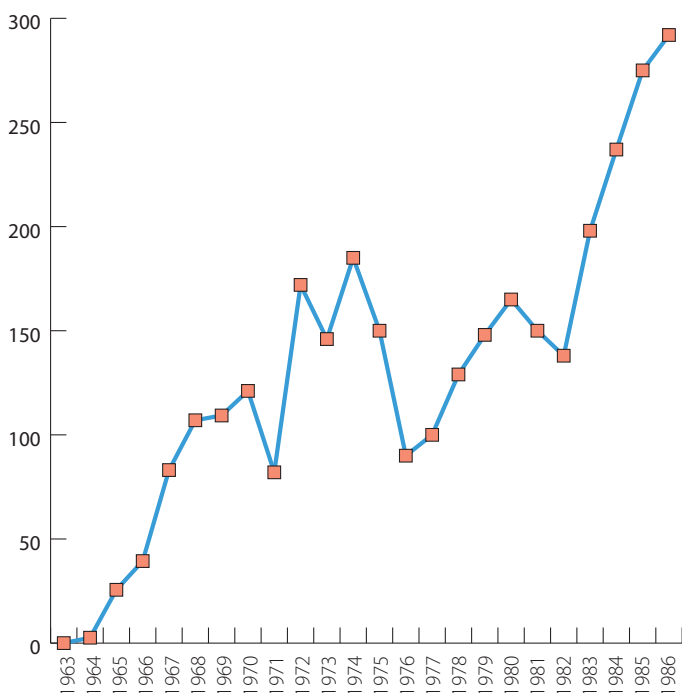
prokázala také návykovost Alnagonu, nejdříve jako takového (tj. v celých tabletách per os), později jako zdroje laicky získávaného kodeinu pro nitrožilní aplikaci. Tablety Alnagonu byly rozpouštěny ve sklenici, přes kapesník byla odfiltrována špatně rozpustná suspenze kyseliny acetylsalicylové, a ostatní rozpustné komponenty si pak toxikomané vstříkali do žíly; z deseti tablet bylo tak možno získat téměř 200 mg kodeinu, což po jeho biotransformaci v játrech odpovídalo asi 20 mg demetylaci vzniklého morfinu (za 3 Kčs ve volném prodeji!).

Marně se tehdy dlouhá léta volalo po omezení výdeje Alnagonu pouze na předpis. Až nástup Gorbačova a jeho snaha omezit alkoholismus a jiné toxikomanie snad přispěla k tomu, že Alnagon definitivně přestal být volně prodejným. Postupně se tato analgetická směs stala neperspektivní jednak pro přítomnost barbiturátu, který indukuje isoenzymů CYP-450 zvyšuje riziko lékových interakcí, a jednak tím, že způsobuje gastrické obtíže. Ty vyvolává přítomnost kyseliny acetylsalicylové, a to nejen jako důsledek neselektivní inhibice tvorby prostaglandinů, ale i uvolněním kyseliny octové, ke kterému částečně dochází v lékové formě již během skladování, ale zvláště pak po rozpadu lékové formy v žaludku. Tyto nežádoucí účinky platí zejména pro seniory, u kterých s přibývajícím věkem riziko závažných gastrointestinálních nežádoucích účinků po nesteroidních antiflogistikách strmě stoupá a ještě se zvyšuje, pokud si pacient přidá další kyselinu acetylsalicylovou (jako preventivní antiagregans) anebo jiné nesteroidní antiflogistikum z volného prodeje.

Vždy, když končí nějaké analgetikum, jsou z toho někteří pacienti nešťastní. V účinnosti analgetik jsou totiž velké individuální rozdíly, a když si někdo konečně najde to své „pravé“, nerad a někdy obtížně hledá náhradu. Není divu, že se pak nabízí jako atraktivní náhražka „magistraliter příprava“ dané směsi (obrázek 2). Magistraliter příprava pevných lékových forem je ovšem určitým anachronismem, nemusí vždy odpovídat svou stabilitou a standardností složení. I při pečlivém dodržení lékopisných pravidel záleží doplňující pomocné látky při magistraliter přípravě tablet na libovůli konkrétního lékárníka a v případě lékové formy kapslí je jejich plnění poznamenáno nezbytnou reprodukční variabilitou. Jeho magistraliter malo- či velkovýroba je tedy neperspektivní cestou, a to i pro zastaralost složení a rizika uvedená výše. Je tedy nasnadě najít odpovídající (nebo dokonce lepší) náhradu. Bylo tomu tak i v minulosti. Pamětníci si mohou vzpomenout, jaké zklamání způsobil konec jiného oblíbeného kombinovaného analgetika Algeny v první polovině sedmdesátých let minulého století, a přitom dnes jej už snad nikdo nepostrádá.

Naskytá se tedy otázka, čím Alnagon nahradit. Logicky by mělo jít o jinou analgetickou směs, která bude stejně účinná a přitom bezpečnější, případně i jinak výhodnější (např. dostupností, cenou). Protože v Alnagonu šlo o kombinaci opioidu s neopioidním analgetikem, přicházejí v úvahu jiné kombinace podobného typu. Modernějším kode-

Obrázek 1. Spotřeba Alnagonu v Československu v milionech tablet za rok.





Obrázek 2. Fotografie reklamy na přípravu Alnagonu ve výloze (pražská lékárna).

inovým kombinovaným analgetikem je Ultracod, obsahující 500 mg paracetamolu a 30 mg kodeinu v 1 tabletě pro perorální aplikaci. K dispozici jsou i další přípravky obsahující kombinace kodeinu s paracetamolem pro perorální aplikaci, a to Korylan, Panadol Ultra a Talvosilen. Na rozdíl od Alnagonu tyto přípravky neobsahují barbiturát ani kofein (ani kyselinu acetylsalicylovou). Přitom kombinace kodeinu nebo jiných opioidů s paracetamolem mají na rozdíl od Alnagonu solidní průkaz vyšší pravděpodobnosti analgetického účinnosti. Metaanalýzy výsledků rigorózních klinických studií (považované za nejvyšší stupeň EBM – medicíny založené na důkazech) přinesly přesvědčivý doklad toho, že kombinace kodeinu nebo jiných opioidních analgetik s paracetamolem mají výhodný aditivní až synergický účinek a významně vyšší analgetickou účinnost, než jsou-li tyto látky podány samotné. Pro velmi dobrou analgetickou účinnost kombinací paracetamolu s opioidy svědčí nejen výsledky četných kontrolovaných klinických studií, ale i skutečnost, že tyto kombinace patří mezi nejčastěji předepisovaná analgetika v USA.

Tyto přípravky jsou určeny především pro akutní bolest. Dlouhodobější podávání může být pro přítomnost kodeinu provázeno zácpou,

kteřou by bylo třeba řešit. Navíc by to pro ambulantní pacienty představovalo i finanční zátěž, protože kodeinové analgetické kombinace nemají úhradu ze zdravotního pojištění a nezapočítávají se do limitu. Potenciální problémy se zácpou a chybění úhrady však jsou i u Alnagonu. Menší riziko zácpy by mohly mít kombinace tramadolu s paracetamolem – Zaldiar nebo Doreta. Fixní kombinace tohoto typu mají také průkaz synergie a vyšší analgetické účinnosti. Obě představují další možné náhrady za Alnagon.

Závěrem je třeba opět připomenout velké individuální rozdíly v účinnosti analgetik. Možná, že někteří pacienti zaměřeni na Alnagon budou u kombinací opioidů s paracetamolem postrádat účinky kyseliny acetylsalicylové nebo psychotropní působení (kofeinu a barbiturátu), na které byli zvyklí u Alnagonu. Teoreticky se zde sice nabízí kombinace 1 tbl Ataralginu + 1 tbl 500 mg kyseliny acetylsalicylové nebo 200 mg ibuprofenu, ale zjednodušené doporučení takovýchto „ad hoc mišungů“ by bylo nad rámec populárně vzdělávací stati.

Shrňme tedy, že zastaralý Alnagon končí a měl by být nahrazován modernějšími a bezpečnějšími analgetickými kombinacemi.