

Dávno překonaný, ale stále používaný – spotřeby fenobarbitalu v magistraliter přípravě

Miroslav Turjap¹, Eva Pailová², Jan Juřica^{3,4}

¹Oddělení klinické farmacie, Lékárna Fakultní nemocnice Ostrava

²Oddělení přípravy léčivých přípravků, Lékárna Fakultní nemocnice Ostrava

³Farmakologický ústav, Lékařská fakulta a Ústav farmakologie a toxikologie, Farmaceutická fakulta, Masarykova univerzita Brno

⁴Ústavní lékárna, Masarykův onkologický ústav, Brno

Fenobarbital byl syntetizován německým organickým chemikem Emilem Fischerem v roce 1911. V ČR je registrován a obchodován v tabletové a injekční formě jako antiepileptikum. Přestože je fenobarbital jako hypnosedativum desítky let překonaný, jako surovina pro přípravu individuálně připravovaných léčivých přípravků je stále dostupný a používán v různých obsoletních směsích. Je pravděpodobné, že si předepisující lékaři neuvědomují rizika spojená s jejich užíváním. Článek předkládá stručný farmakologický profil léčiva, uvádí v praxi nejčastěji používané magistraliter receptury, spotřeby suroviny v přípravách a rizika spojená s používáním fenobarbitalu.

Klíčová slova: fenobarbital, individuálně připravovaný léčivý přípravek, obsoletní směsi, lékové interakce, bezpečnost.

Obsolete for many years but still in use – consumption of phenobarbital in compounding pharmacies

Phenobarbital was synthesized by the German organic chemist Emil Fischer in 1911. It is approved and marketed in the Czech Republic as an antiepileptic in tablet and injection form. Although phenobarbital as a hypnosedative has been outdated for decades, it is still available as a substance and used for the individual compounding of various obsolete mixtures. It is likely that prescribers are unaware of the risks associated with their use. The article presents a brief pharmacological profile of phenobarbital, lists the most often used mixtures, substance consumption and risks associated with its use.

Key words: phenobarbital, individual compounding, obsolete mixtures, drug-drug interactions, drug safety.

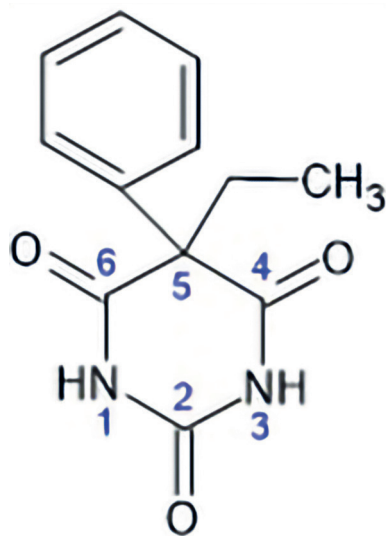
Úvod

Fenobarbital (PB) byl syntetizován německým organickým chemikem Emilem Fischerem v roce 1911 jako hypnotikum. Jeho antikonvulzivní vlastnosti byly objeveny v roce 1912 (náhodně) Alfredem Hauptmannem (1). Éra barbiturátů v léčbě insomnie trvala až do sedmdesátých let 20. století, kdy byly nahrazeny bezpečnějšími benzodiazepiny a chinazoliny. Barbituráty se nicméně dále používaly jako monokomponentní či kombinované hromadně vyráběné léčivé přípravky (HVLP) i jako suroviny k individuální přípravě léčivých přípravků (IPLP, „magistraliter“). Nejrůznější receptury s obsahem barbiturátů lze nalézt např. ve 4. vydání oblíbené a rozšířené publikace Praescriptiones magistrales z roku 1976 (2). I dnes

ji nalezneme v knihovnách mnoha lékáren. V Remedia Compendium, 2. vyd. z roku 1997 (3) je uvedeno šest kombinovaných HVLP s obsahem PB, resp. barbiturátů (Tab. 1), ve 4. vydání z roku 2009 už nalézáme jen Alnagon (4). Jeho registrace byla zrušena v červnu 2011. Důvodem zrušení těchto kombinovaných přípravků byl nepříznivý bezpečnostní profil, vysoké riziko abúzu a dostupnost modernějších, účinnějších a bezpečnějších léčiv. V současnosti je PB dostupný a schválen jako antiepileptikum (HVLP: Phenaemal 100 mg tbl., Phenaemaletten 15 mg tbl., Luminal 200 mg inj.). Vzhledem k profilu NÚ nepatří perorální PB k léčivům volby a používá se zpravidla jen v kombinacích s jinými antiepileptiky u farmakorezistentních pacientů. Mimo schválené indikace je využíván v chronické léčbě

Tab. 1. Kombinované hromadně vyráběné léčivé přípravky s obsahem PB v roce 1997 (3)

Obchodní název	Léková forma	Složení
Alnagon	tablety	kyselina acetylsalicylová 380 mg, kofein 80 mg, kodein 20 mg, PB 20 mg v 1 tabletě
Bellaspon	dražé	ergotamin 0,3 mg, belladonnae radice alcaloidea 0,1 mg, PB 20 mg v 1 dražé
Contraspan	perorální kapky	belladonnae tct. 300 mg, papaverin 30 mg, PB 20 mg, kafr 2,5 mg, absinthii tct. 50 mg, valerianae tct. 150 mg, chamomillae tct. 200 mg v 1 ml roztoku (30 kapek)
Dinyl	tablety	aminofenazon 200 mg, fenacetin 200 mg, alobarbitál 18 mg, butobarbitál 12 mg, kofein 50 mg v 1 tabletě
Spasmoveralgin Neo	tablety	propyfenazon 150 mg, papaverin 30 mg, PB 20 mg, efedrin 5 mg, kodein 15 mg, atropin 0,5 mg v 1 tabletě
Eunalgit	rektální čípky, injekce	aminofenazon 440 mg, alobarbitál 60 mg v 1 čípku/2 ml inj. roztoku

Obr. 1. Struktura fenobarbitalu (s označením pozic na pyrimidinovém skeletu)

u Crigler-Najjarova syndromu druhého typu (porucha metabolismu bilirubinu). V i. v. formě má své využití v léčbě konvulzivního status epilepticus u dětí (5) nebo off-label např. u refrakterního deliria tremens (6). Je také lékem volby u novorozeneckých záchvatů. Jako surovina pro přípravu IPLP je PB stále dostupný a používán.

Farmakologické vlastnosti

PB je dlouhodobě působící barbiturát s antiepileptickými a hypnosedativními účinky. Váže se na specifické místo receptorového komplexu GABA_A (tzv. barbiturátové místo), které je lokalizované mimo benzodiazepinové místo. Tím mohou barbituráty aktivovat GABA_A-receptorový komplex i při absenci kyseliny γ-aminomáselné, zatímco benzodiazepiny přítomnost této kyseliny nezbytně potřebují. Barbituráty snižují excitabilitu postsynaptických membrán tak, že prodlužují dobu otevření chloridových kanálů. Tím se liší od benzodiazepinů, které se rovněž vážou na GABA_A-receptorový komplex, ale jen zvyšují frekvenci otevírání chloridového kanálu. PB má i další mechanismy účinku – ovlivňuje sodíkové a vápníkové kanály a snižuje uvolňování glutamátu. Těmito mechanismy se vysvětluje zvýšení záchvatovitě práhu a snížení šíření záchvatovité aktivity z místa vzniku. Hypnosedativní efekt je pravděpodobně výsledkem snížení aktivity ascendentního retikulárního aktivačního systému mozkového kmene prostřednictvím zesílení GABA-ergní inhibice vazbou PB na GABA_A-receptorový komplex (7). Struktura PB je znázorněna na obrázku 1. Hypnosedativní a některé další vlastnosti jsou podmíněny přítomností alkyl- nebo aryl- skupin v pozici 5, bez nich daná struktura

Tab. 2. Vybrané farmakokinetické parametry fenobarbitalu u dospělých (8, 9, 12, 13). Indukce tučně vyznačených enzymů snižuje koncentraci příslušných substrátů o ≥ 50 %

Parametr	Hodnota
Nástup účinku	PO: ≥ 60 minut
Trvání účinku	PO: 10–12 h
Distribuční objem	0,6 l/kg
Vazba na plazmatické proteiny	48 %
Biotransformace	CYP2C9, méně přes CYP2C19 a CYP2E1, a dále UGT1A4
Efekt na metabolismus/transport léčiv	induktor: CYP3A4, CYP2B6, UGT1A1 , CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19
Biologický poločas	≈ 79 h (rozmezí 53–118 h), ustálený stav dosažen za 15–30 dnů
Exkrece	ledvinami (25 % v nezměněné podobě); feces (minimálně)
Terapeutické referenční rozmezí (Léčba epilepsie)	10–40 µg/ml, TDM silně doporučeno, lze stanovit z plazmy, ze slin

(kyselina barbiturová) postrádá centrálně tlumivé vlastnosti. Oxidace radikálů na C5 je také nejdůležitější krok při biotransformaci barbiturátů a ukončuje jejich biologickou aktivitu. Thiobarbituráty vznikají záměnou kyslíku (vázaného na uhlík v pozici 2) za síru a jsou více lipofilní než oxybarbituráty. Příkladem je thiopental, využívaný především v anesteziologii. Obecně strukturální modifikace, které zvyšují lipofilitu molekuly, zkracují trvání účinku, urychlují nástup účinku, zvyšují eliminaci cestou metabolizace a zvyšují hypnotický potenciál molekuly (8).

K denní sedaci se v minulosti používalo dávkování zhruba 30–120 mg PB rozdělených do 2–3 dávek (9), při insomnii uváděl např. doc. Vinař dávkování 100 mg hodinu před ulehnutím (10). Antiepileptické udržovací dávkování se pohybuje v rozmezí 1–3 mg/kg/den a individualizuje se dle klinické odpovědi a terapeutického monitorování hladin léčiva (TDM) (11).

Farmakokinetika PB je lineární. Po perorálním užití je PB rychle absorbován s t_{max} 2–4 hodiny a biologickou dostupností > 90 %. PB je v organismu široce distribuován a snadno prochází placentou. Je extenzivně metabolizován játry na dva hlavní neaktivní metabolity. PB samotný je aktivním metabolitem jiného antiepileptika, primidonu. Po opakovaném podávání PB dochází k indukci vlastního metabolismu. Biologický poločas léčiva je velmi dlouhý. Vylučován je převážně ledvinami, z toho asi 25 % v nezměněné podobě. Tato hodnota se zvyšuje až na 50 % při alkalizaci moči či osmotické diuréze. PB je částečně dialyzovatelný. Biotransformace je rychlejší u mladších jedinců oproti seniorům či dětem. Jaterní a renální insuficience prodlužují biologický poločas léčiva (8). Jde o léčivo s úzkým terapeutickým rozmezím, kde je

v léčbě epilepsie silně doporučováno TDM (12). Další farmakokinetické parametry fenobarbitalu jsou uvedeny v tabulce 2.

Nežádoucí účinky

Barbituráty mají vysokou toxicitu. Mohou způsobit zmatenost, poruchy vědomí, paradoxní stavy excitace, poruchy paměti, deprese, sexuální dysfunkci, mohou tlumit dýchací centrum, potlačit vykašlávací reflex, zvýšit náchylnost k infekcím hrudníku. Podobně jako benzodiazepiny narušují spánkovou architekturu. Mohou se objevit zažívací obtíže nebo hypotenze, vzácně poruchy krvetvorby, poškození jater nebo ledvin, vzácně závažné kožní reakce (7). Mezi dlouhodobé nežádoucí účinky patří vznik tolerance na účinek (ne na toxicitu) a fyzická závislost. Riziko vzniku závislosti existuje již po několika týdnech každodenního používání a roste s dávkou a dobou expozice. Při náhlém vysazení se mohou objevit abstinenční příznaky: halucinace, tremor rukou, anxieta, epileptické paroxysmy, poruchy srdečního rytmu (14). Při předávkování hrozí poškození dechového centra a selhání krevního oběhu. Barbituráty nemají specifického antagonistu a předávkování i PB samotným může být letální (na rozdíl od benzodiazepinů). PB je spojován se sníženými hladinami folátu, riboflavinu, pyridoxinu a kyanokobalaminu a může tak přispívat k hyperhomocysteinemii. Ta je dávana do souvislosti se zvýšeným rizikem kardiovaskulárních onemocnění, hluboké žilní trombózy, demence a jiných neuropsychiatrických obtíží. PB indukuje metabolismus endogenního vitamínu D na inaktivní metabolity a snižuje absorpci kalcia. Chronické použití je tedy spojeno se zvýšeným rizikem osteoporózy (9). Může také snižovat hladiny tyreoidálních hormonů (15). PB je v guidelines Americké geriatrické společnosti, tzv. Beersových kritériích, označen jako léčivo potenciálně nevhodné ve stáří (16).

Lékové interakce

PB je známý polyvaletní induktor biotransformačních enzymů. Je silným induktorem CYP3A4, CYP2B6 a UGT1A1 a dále induktorem CYP1A2, CYP2C9 a CYP2C19 (12). Méně informací máme k dispozici o indukci transportních systémů. PB produkuje velké množství potenciálně závažných lékových interakcí, uvážíme-li, že enzym CYP3A4 je odpovědný za téměř 50 % metabolických reakcí běžně užívaných léčiv. Pokud je mateřská látka účinnou složkou a cestou CYP3A4 vznikají neaktivní metabolity, potom dochází vlivem PB ke snížení efektu léčiva. U citlivých substrátů CYP3A4 může dojít k poklesu hladin i o 90 % a selhání léčby. Zvláště závažné je to u léčiv, kde efekt není snadno a časně měřitelný či pozorovatelný a současně selhání léčby může vážně ohrozit zdraví či život pacienta. Jde např. o početnou skupinu „malých molekul“ v onkologických indikacích či další léčiva. Pokud je mateřská látka proléčivo a/nebo cestou CYP 3A4 vznikají klinicky významné aktivní metabolity, potom zpravidla opět dochází k významným změnám účinku. Závisí to na samotném charakteru léčiva, jak jsou eliminovány tyto aktivní metabolity, jaká je jejich aktivita v porovnání s mateřskou látkou, jaké procento cirkulujícího léčiva v organismu tvoří, zda mají stejný nebo jiný účinek než mateřská látka, zda je léčivo metabolizováno více cestami apod. Příkladem může být opět celá řada onkologických léčiv (17). Enzymová indukce vyžaduje obvykle nejméně několikadenní souvislé podávání, aby se rozvinula. Vzniká podstatně pomaleji než inhibice,

která může být klinicky významná po jediné dávce inhibitoru. U PB lze maximum indukce očekávat za ≥ 2 týdny. Po vysazení může indukce přetrvávat další 2–4 týdny (18). Jde o efekt závislý na dávce. Např. rifampicin splňuje definici silného induktora ($\downarrow$ koncentrace citlivého substrátu o ≥ 80 %, tzn. 5x) při dávce ≥ 450 mg/den. U PB tyto údaje nemáme k dispozici. Velkým rizikem je fakt, že interakce fenobarbitalu a potažmo jakékoli složky IPLP zůstávají nerozpoznány, protože interakční nástroje z pochopitelných důvodů neanalyzují automaticky interakce IPLP. Nelze než souhlasit s PharmDr. Suchopárem, předním expertem na lékové interakce, že nejzávažnější je taková léková interakce, o které netušíme. Klinický význam indukčního efektu může být vzhledem k dávce PB ve směsích, způsobu užívání těchto směsí a mnoha dalším proměnným variabilní. Přesto je toto riziko nepřijatelné, uvážíme-li, že je použití PB v těchto směsích vždy neúčelné a neracionální. Přehled závažných lékových interakcí PB je uveden v tabulce 3.

Fenobarbital a příprava IPLP v ČR

Na základě praktických zkušeností z našeho pracoviště (FN Ostrava) jsme oslovili kolegy z několika spřátelených nemocničních lékáren a sdružených laboratoří a požádali je, aby nám sdělili nejčastější magistraliter přípravy s obsahem PB a spotřebu suroviny za předchozích 12 měsíců. Byly to (kromě FN Ostrava) FN Olomouc, FN Brno, FN u sv. Anny v Brně, Fakultní Thomayerova nemocnice, FN Královské Vinohrady, FN Bulovka, Městská nemocnice Ostrava, Slezská nemocnice Opava, Nem. České Budějovice, Masarykova nem. Ústí nad Labem, Nemocnice Nový Jičín, Nemocnice Frýdek Místek, Galenika (lékárna Fagron – soustředěná příprava IPLP) a laboratoře e-laborator.cz (soustředěná příprava léčiv Dr. Max).

Přípravy s PB byly prakticky stejné na všech oslovených pracovištích. Jde o různé varianty kolitických prášků, protikřečových prášků, analgetické směsi a antimigrenózní směsi. Tyto jsou uvedeny v tabulce 4. Jak lze předpokládat, přípravy jsou obdobami v minulosti používaných HVLP nebo jde o receptury, které lze nalézt např. v historických receptářiích (2). Jiné přípravy jsou dle oslovených pracovišť co do spotřeby PB zanedbatelné. Mnohá pracoviště připravují kolitickou nebo i analgetickou směs předem do zásoby. Na druhou stranu např. FN Olomouc s doposud vysokou spotřebou PB tento na základě doporučení klinických farmaceutů vyřadila z příprav. Na jmenovaných lékárenských pracovištích bylo za předchozích 12 kalendářních měsíců na popisované přípravy spotřebováno přes 20 kg fenobarbitalu. Toto množství představuje např. více než milion tobolek s obsahem 20 mg fenobarbitalu. Zajímavý je i dílčí údaj ze sdružených e-laboratoří, které realizují veškeré IPLP přípravy řetězce Dr. Max. Zde bylo spotřebováno přes 13,5 kg fenobarbitalu. Z rozmístění pracovišť je zřejmé, že se použití PB neomezuje pouze na Moravskoslezský kraj, kde se nachází pracoviště autorů. I z tohoto malého vzorku pracovišť lze usuzovat, že přípravy jsou stále časté. Proto jsme dále oslovili společnost Fagron a Dr. Kulich Pharma, největší dodavatele magistraliter surovin do českých lékáren, abychom zjistili celkové spotřeby PB v ČR. Tyto společnosti dodaly dohromady za předchozích 12 kalendářních měsíců do lékáren v ČR zhruba 74 kg fenobarbitalu. To teoreticky představuje cca 3,7 mil. tobolek s obsahem 20 mg fenobarbitalu či např. 370 000

Tab. 3. Závažné lékové interakce PB

	Celkové hodnocení interakce	
Skupina léčiv	DrugAgency: 5 nebo 6 a/nebo Lexi-Interact: X	DrugAgency: 4 a/nebo Lexi-Interact: D
Cytostatika – perorálně užívané molekuly	abemaciclib, abirateron, akalabrutinib, alpelisib, axitinib, bosutinib, brigatinib, ceritinib, dabrafenib, dasatinib, darolutamid, enkorafenib, entrectinib, erlotinib, exemestran, everolimus, fostamatinib, gefitinib, gilteritinib, ibrutinib, idelalisib, imatinib, ixazomib, kabozantinib, kapmatinib, kobimetinib, krizotinib, lapatinib, larotrectinib, lorlatinib, midostaurin, neratinib, nilotinib, nindetanib, olaparib, osimertinib, palbociclib, pazopanib, pemigatinib, ponatinib, regorafenib, ribociclib, seliperkatinib, selumetinib, sirolimus, sorafenib, sotorasib, sunitinib, tamoxifen, trabectedin, thalidomid, tucatinib, upadacitinib, vandetanib, venetoklax, vismodegib, vemurafenib	afatinib, cyproteron-acetát, enzalutamid, pralsetinib, talazoparib
Jiná cytostatika	bortezomib, doxorubicin, irinotekan, kabazitaxel, sacituzumab govitekan, trabectedin, vinflunin	etoposid, karmustin, paklitaxel, thiotepa
Antiretrovirotika	atazanavir, dolutegravir, doravirin, elvitegravir, etravirin, fostemsavir, kabotegravir, kobicistat, rilpivirin, tenofovir a fixní kombinace s těmito molekulami	biktegravir, lopinavir/ritonavir, maravirok, nevirapin a fixní kombinace s těmito molekulami
Antivirotika pro léčbu virové hepatitidy C	elbasvir/grazoprevir, sofosbuvir/velpatasvir ±voxilaprevir, glekaprevir/pibrentasvir	
Jiná antivirotika	letermovir, nirmatrelvir/ritonavir, remdesivir	maribavir
Antiinfektiva	bedachilin, isavuconazol, itraconazol, chloramfenikol, klaritromycin, prazikvantel, posakonazol, vorikonazol	klindamycin
Kardiovaskulární léčiva	atorvastatin, apixaban, bosentan, dabigatran, diltiazem, dronedaron, eplerenon, felodipin, finerenon, ivabradin, macitentan, nifedipin, nimodipin, rivaroxaban, simvastatin, tikagrelor	cilostazol, edoxaban, kanagliflozin, karvediol, lerkaniidipin, nitrendipin, propafenon, verapamil, warfarin
Neuro- a psychofarmaka	aripiprazol, brexpiprazol, buspiron, kanabidiol, kariprazin, konopí, lurasidon, ozanimod, ponesimod, kvetiapin, siponimod, vortioxetin, zolpidem, zopiklon	alprazolam, bupropion, dexmedetomidin, felbamát, hydroxyzin, kломethiazol, klozapin, lamotrigin, midazolam PO, nortriptylin, oxybát, paroxetin, perampanel, pitolisant, risperidon, sertindol, stiripentol, trazodon
Různá	apremilast, Aprepitant, avanafil, buprenorfin slg., cinakalcet, eliglustat, fentanyl (nas., slg., TTS), fesoterodin, fosnetupitant, HAK (některé), lumakaftor/ivakaftor, ivakaftor/tezakaftor/elexakaftor, naloxegol, netupitant, oxykodon, pirfenidon, roflumilast, rimegepant, sildenafil, tofacitinib, takrolimus, tolaptan, upadacitinib	alfentanil, buprenorfin TTS, cyklosporin, darifenacin, deferasirox, dexametazon, fentanyl inj., finasterid, HAK (některé), ketokonazol, kodein, linagliptin, methotrexát, metoklopramid, metylprednison, mifepriston, pethidin, piritramid, prednison, repaglinid, ropeginterferon alfa-2b, solifenacin, sufentanil, tadalafil, tramadol

Celkové hodnocení lékové interakce dle DrugAgency: 6 – velmi závažná interakce + kontraindikace v SPC, 5 – velmi závažná interakce, 4 – závažná interakce. Celkové hodnocení lékové interakce dle Lexi-Interact: X – avoid combination, D – consider therapy modification TTS – transdermální terapeutický systém, HAK – hormonální antikoncepce. V případě rozdílného hodnocení DrugAgency a Lexi-Interact je uvedena vyšší z hodnot. Uvedeny jsou molekuly obchodované v ČR k 11/2023 dle SÚKL

Tab. 4. Nejčastější IPLP přípravy s obsahem PB

Tradiční název směsi/složení	Množství v 1 cps/čípku [g]	Komentář
Kolitické prášky (tobolky)		
Phenobarbitalum	0,01–0,03	Interakce PB se složkami směsi: PB – kodein (celkové hodnocení interakce dle databáze Lexicomp: D) – PB zvyšuje tlumivý účinek kodeinu na CNS. PB může snížit sérovou koncentraci kodeinu a zvýšit jeho biotransformaci. Vzhledem k více metabolickým cestám a vzniku několika aktivních, neaktivních i toxických metabolitů kodeinu je celkový efekt PB na bezpečnost a účinnost kodeinu neznámý. Obě složky mohou způsobit závislost. Kodein je jako antidiarhoikum překonaný, má bezpečnější a účinnější varianty. Papaverin je jako spasmolytikum GIT překonaný, má bezpečnější a účinnější varianty.
Codeini phosphas hemihydricus	0,01–0,03	
Calcii carbonas	0,2–0,5	
± belladonnae folii extractum siccum normatum	0,015	
± papaverini hydrochloridum	0,02–0,05	
± bismuthi subnitratis	0,2–0,5	
Protikřečové prášky (tobolky) (křeče dolních končetin)		
Chinini hydrochloridum	0,1–0,3	Interakce mezi složkami směsi: chinin – fenobarbital (Lexicomp: D) – chinin může zvýšit koncentraci PB (↑AUC PB o 81 % a c _{max} o 53 % ve studii na zdravých dobrovolnících). Mechanismus není znám. PB může snížit koncentraci chininu. Varování (Quinine US Boxed Warning): přestože byl u chininu popsán určitý efekt na noční křeče nohou, není v této indikaci doporučen. Léčivo může způsobit závažné nebo i potenciálně život ohrožující NÚ (srdeční arytmie, trombocytopenii, hemolyticko-uremický syndrom/trombotickou trombocytopenickou purpuru (HUS/TTP) a závažné hypersenzitivní reakce). Závažné NÚ se ve studiích vyskytovaly u 2–4 % pacientů. Rizika převažují možný benefit. Chinin dále může působit klinicky významné lékové interakce – je inhibitorem efluxního transportéru Pgp, může prodlužovat QT interval, může způsobit významnou hypoglykémii (19, 20).
Phenobarbitalum	0,01–0,03	
Papaverini hydrochloridum	0,02–0,05	

Tab. 4. Nejčastější IPLP přípravy s obsahem PB (pokračování)

Tradiční název směsi/ složení	Množství v 1 cps/čípku [g]	Komentář
Čípky na migrénu		
Ergotamini tartras	0,001–0,002	Interakce mezi složkami směsi: paracetamol + PB (Lexicomp: C) – zvýšení toxicity paracetamolu (zvýšená tvorba toxického metabolitu NAPQI). Diazepam + PB (Lexicomp: C): zvýšení útlumu CNS, dechového centra, extrémně dlouhý biologický poločas obou léčiv, diazepam má aktivní metabolity. Interakce má i farmakokinetickou složku, s neznámým celkovým efektem. Výrazný závislostní potenciál obou složek. Negativní vliv na kognici u obou složek. Pády. Ergotamin + PB: Ergotamin je substrát CYP3A4. Možné snížení koncentrací ergotaminu. Efekt ergotaminu jako antimigrenika nejistý, biologická dostupnost per rectum velmi nízká (≈ 5 %) a variabilní, existuje účinnější a bezpečnější léčba (21).
Coffeinum	0,1–0,3	
Phenobarbitalum	0,02–0,04	
± paracetamolum	0,2–0,5	
± diazepamum	0,005–0,01	
± indometacinum	0,1	
Analgetická směs – tobolek		
Codeini phosphas hemihydricus	0,02	Interakce mezi složkami směsi: PB – kodein (Lexi: D) – popis viz výše. Variabilní efekt kodeinu jako analgetika díky polymorfnímu metabolismu. Závislostní potenciál obou léčiv. GIT toxicita kys. acetylsalicylové, zejména u seniorů. Jako analgetikum překonána. Identické složení jako Alnagon.
Coffeinum	0,08–0,1	
Phenobarbitalum	0,02	
Acidum acetylsalicylicum	0,38	

balení dříve velmi oblíbeného Alnagonu. Námi oslovená pracoviště představují v objemu spotřeb asi 27 %. Více než 50 kg bylo tedy spotřebováno dalšími pracovišti.

Závěr

IPLP s fenobarbitalem jsou již desítky let překonané, nesou s sebou riziko mnohých nežádoucích účinků, vzniku fyzické závislosti, abúzu a potenciálně závažných lékových interakcí. Současná spotřeba PB v těchto přípravách je znepokojivou zprávou. Jeho používání může nejen zvyšovat náklady na konkomitantní léčbu, ale i vést k jejímu selhání. V případě onkologických léčiv metabolizovaných primárně

CYP3A4 to může znamenat např. snížení celkového přežití. Lékové interakce jsou často předepisujícími lékaři přehlíženy z důvodu neznalosti složení a/nebo vlastností složek magistraliter směsí či nepoužívání interakčních nástrojů. V současnosti není žádný medicínský důvod k používání fenobarbitalu v těchto a podobných IPLP, a proto jsou všechna rizika s ním spojená jen těžko akceptovatelná. Z pohledu farmakologa a farmaceuta je zarážející, že jsou přípravy s PB (kromě čistě analgetických směsí) stále v plné výši hrazeny z VZP. Autoři doporučují kolegům farmaceutům a lékařům zasadit se o eliminaci fenobarbitalu z těchto příprav. Pojišťovny by přípravy s fenobarbitalem neměly hradit.

LITERATURA

1. Yasiri Z, Shorvon SD. How phenobarbital revolutionized epilepsy therapy: the story of phenobarbital therapy in epilepsy in the last 100 years. *Epilepsia*. 2012;53:26-39.

2. Modr Z. *Praescriptiones magistrales*, 4. vydání. Praha: Avicenum; 1976.

3. Suchopár J, et al. *Remedia Compendium*, 2. vyd. Praha: Panax; 1997.

4. Suchopár J, et al. *Remedia Compendium*, 4. vyd. Praha: Panax; 2009.

5. Wilfong A. Management of convulsive status epilepticus in children. [Internet] In: Uptodate, Nordli DR, Torrey SB (Ed.), Wolters Kluwer [cited Nov 30 2023]. Available from: <https://www.uptodate.com>. Subscription required.

6. Hoffman RS, Weinhouse GL. Management of moderate and severe alcohol withdrawal syndromes. [Internet] In: Uptodate, Schwarz E (Ed.), Wolters Kluwer [cited Nov 30 2023]. Available from: <https://www.uptodate.com>. Subscription required.

7. Švihovec J, Bultas J, Anzenbacher P, et al. *Farmakologie*. Praha: Grada Publishing; 2018.

8. Mihic SJ, Mayfield J. Hypnotics and Sedatives. In: Brunton LL, Knollmann BC, eds. *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 14e. New York, NY: McGraw-Hill Education; 2023.

9. Phenobarbital: Drug information. [Internet] Lexicomp app version 7.9.5. UpToDate Inc. [cited 30 Nov 2023]. Subscription required.

10. Vinař O. *Psychofarmaka II*. Praha: Spofa; 1977.

11. SmPC Phenaemal. [Internet] Available from: <https://prehledy.sukl.cz/prehledy/v1/dokumenty/62571> [cited Nov 30 2023].

12. Hiemke C, Bergemann N, Clement HW, et al. Consensus Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring in Neuropsychopharmacology: Update 2017. *Pharmacopsychiatry*. 2017;14(10):0043-116492.

13. Patsalos PN, Spencer EP, Berry DJ. Therapeutic Drug Monitoring of Antiepileptic Drugs in Epilepsy: A 2018 Update. *Therapeutic drug monitoring*. 2018;40(5):526-48.

14. SmPC Luminal. [Internet] Available from: <https://prehledy.sukl.cz/prehledy/v1/dokumenty/62564>. [cited Nov 30 2023].

15. Han Y, Yang J, Zhong R, et al. Side effects of long-term oral anti-seizure drugs on thyroid hormones in patients with epilepsy: a systematic review and network meta-analysis. *Neurological sciences*. 2022;43(9):5217-27.

16. 2023 American Geriatrics Society Beers Criteria Update Expert Panel. American Geriatrics Society 2023 updated AGS Beers Criteria® for potentially inappropriate medication use in older adults. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2023;71(7):2052-81.

17. Wang F, Zhang X, Wang Y, et al. Activation/Inactivation of Anticancer Drugs by CYP3A4: Influencing Factors for Personalized Cancer Therapy. *Drug Metabolism and Disposition*. 2023;51(5):543-59.

18. Suchopár J, Prokeš M, Suchopár Š. Lékové interakce, svazek 1b – Obecné aspekty lékových interakcí. 1. vyd., Praha: DrugAgency, a.s.; 2023.

19. Winkelman JW. Nocturnal leg cramps. [Internet] In: Uptodate, Targoff IN, Shefner, JM (Ed.), Wolters Kluwer. Available from: <https://www.uptodate.com>. Subscription required.

20. Quinine: Drug information. Lexicomp app version 7.9.5. UpToDate Inc. [cited Nov 30 2023]. Subscription required.

21. Schwedt TJ, Garza I. Acute treatment of migraine in adults. [Internet] In: Uptodate, Swanson JW (Ed.), Wolters Kluwer [cited Nov 30 2023]. Available from: <https://www.uptodate.com>. Subscription required.