

Farmakoterapie bolesti

Bolest

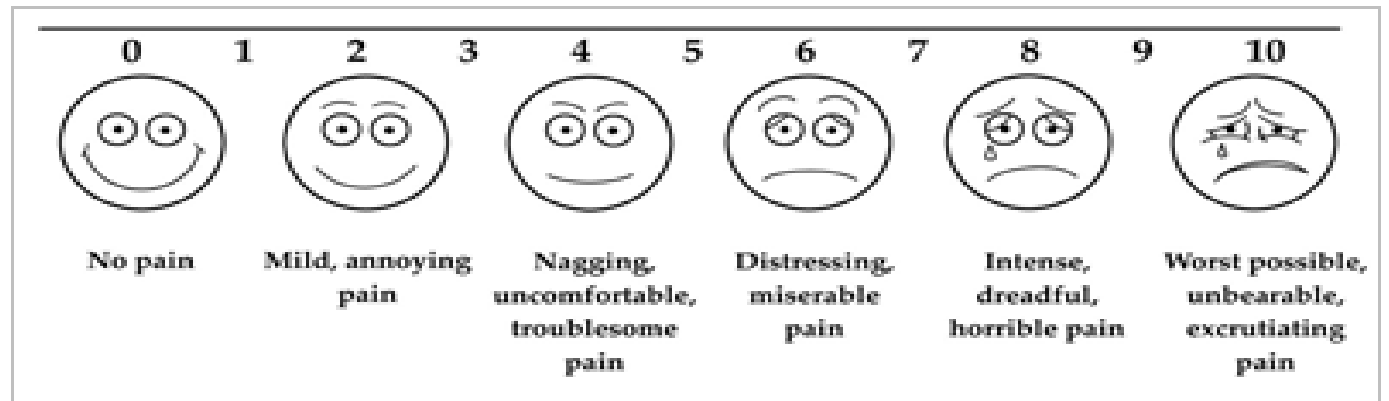
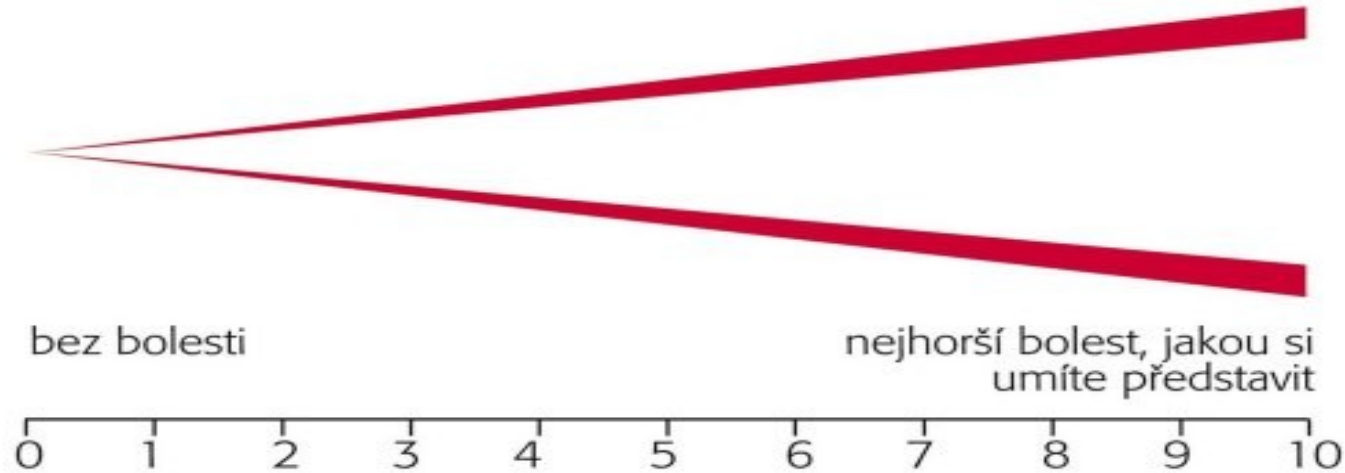
- je nepříjemný smyslový a emoční zážitek spojený se skutečným nebo potenciálním poškozením tkáně, s odezvou v oblasti motorické a vegetativní

Typy bolesti

- Dle délky trvání – akutní
 - chronická
- Dle patofyziologie – nociceptivní (dráždění nociceptorů)
 - neuropatická (dysfunkce PNS či CNS)
 - psychogenní (psychofarmaka)
 - smíšená

Intenzita bolesti

VAS = vizuální analogová škála 1 – 10.



Vznik a vedení bolesti

- poškození tkáně → produkce mediátorů bolesti → působení na nerv. zakončení (**nociceptory**) → vedení vzruchu do mozkových buněk → **BOLEST**.

Mediátory bolesti:

- bradykinin, histamin, ACH, substance P, K⁺ ionty, ↓pH
- prostaglandiny → zvyšují citlivost nociceptorů

Endogenní látky tlumící bolest (endogenní opioidy + biogenní aminy):

- endorfiny, enkefaliny, dynorfiny, propiomelanokortiny (POMC), dopamin, 5-HT, noradrenalin

Vedení bolesti

Tříneuronová senzorká dráha

1) nociceptory → zadní rohy míšni

Nociceptory - těla leží ve spinálních gangliích

hl. transmittery: **substance P**, neurokinin A, glutamát

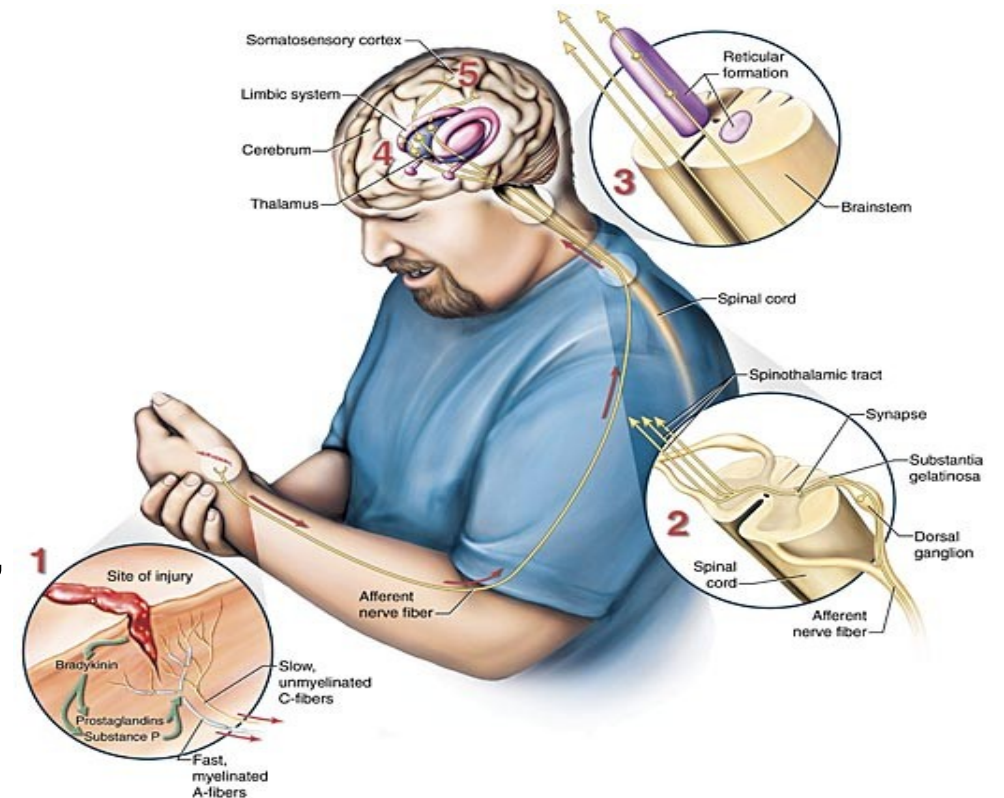
2) mícha → thalamus ascendtní dráhy

Spinothalamický trakt – ostrá, dobře lokalizovaná bolest

Spinoretikulothalamický trakt – tupá, špatně lokalizovaná

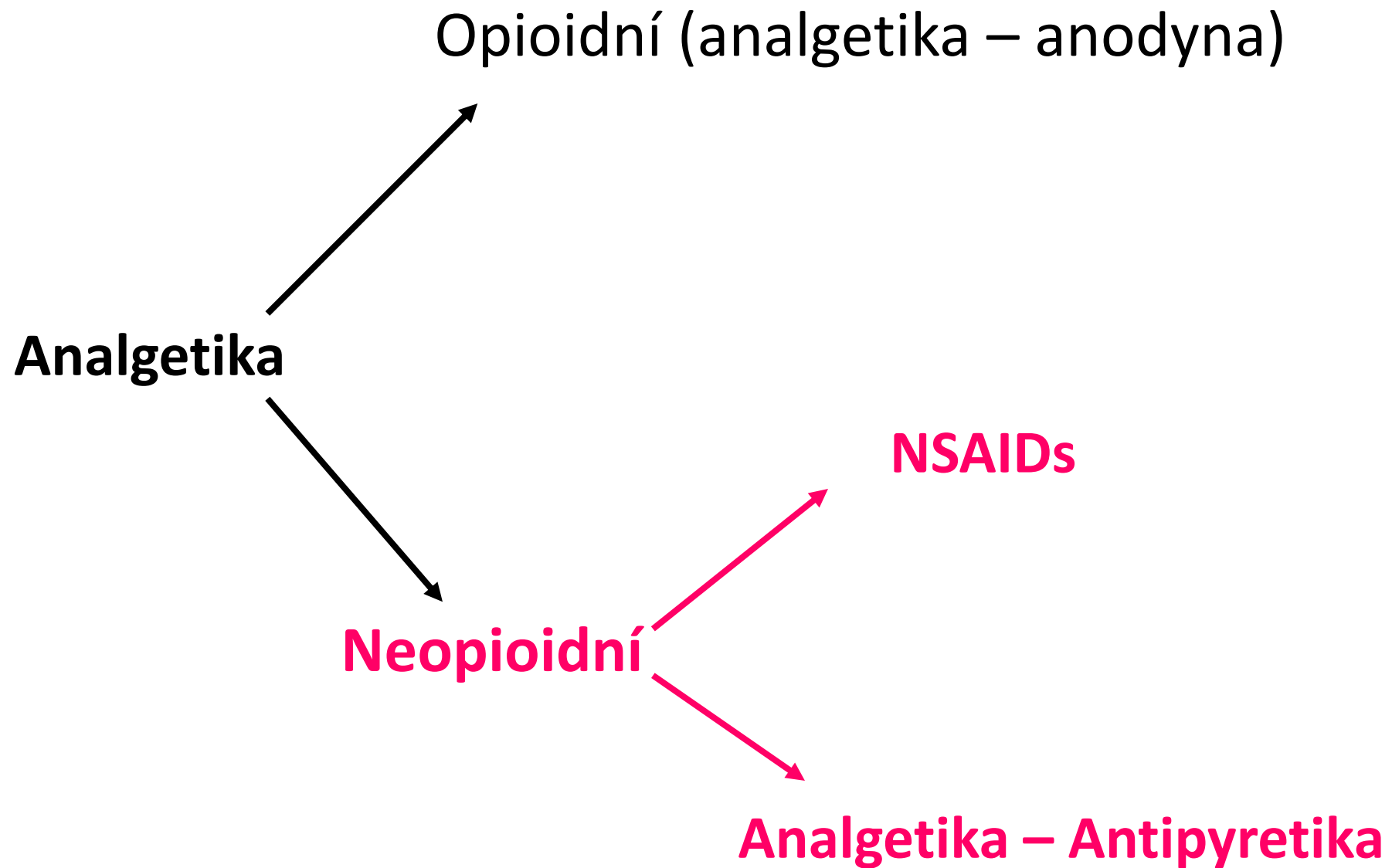
3) thalamus → mozková kůra thalamokortikální dráhy

- lokalizace, zdroj, původ bolesti + koordinovaná odpověď na bolest



Ovlivnění bolesti

- Analgetika
- Lokální anestetika
- Celková anestetika
- Adjuvantní léčba (např. antidepresiva, antimigrenika, antipsychotika, antiepileptika, kortikoidy, kofein...)



Strategie léčby dle intenzity

1. stupeň (VAS 0-4)

neopioidní analgetika ± adjuvantní léčba

2. stupeň (VAS 4-7)

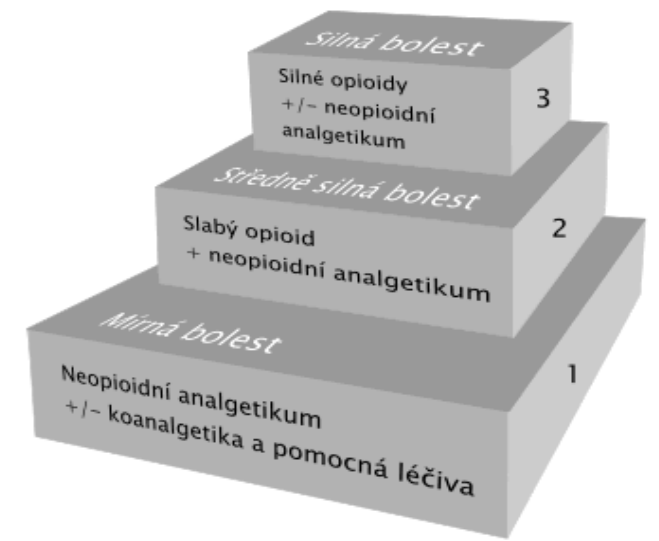
bolest přetrvává, zesiluje,

slabá opioidní analgetika ± neopioidní analgetika ± adjuvants

3. stupeň (VAS 7-10)

bolest přetrvává, zesiluje, není indikace pro jinou léčbu

silná opioidní analgetika ± neopioidní analgetika ± adjuvantní léčba ± slabá opioidní analgetika



Analgetický žebříček WHO

**Opioidní analgetika =
Anodyna**

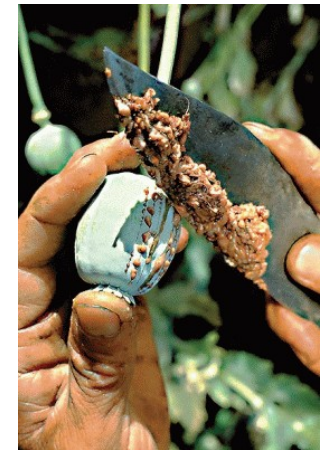
Analgetika – anodyna

zaschlá šťáva z makovic → opium (morfin, kodein, papaverin)

MÚ: vazba na opioidní receptory (spřaženy s G proteiny)
→ **hyperpolarizace** (inhibice vedení nervového signálu)
+ ↓ **uvolnění neurotransmiterů** (ACH, NA, 5-HT...)

látky endogenní, přírodní (opiáty), polosyntetické, syntetické

opiáty/opioidy



Opioidní receptory

Výskyt: CNS, nervové pleteně střeva + močový měchýř

μ [mí]

- silné analgetické působení
- supraspinální a spinální analgezie, sedace, útlum dechu, ↓ motility GIT a řasinek, mióza, euforie, psychická a fyzická závislost

κ [kappa]

- spinální a periferní analgezie, sedace, mióza, ↓ motility GIT a řasinek, spíše dysforie (+ nižší účinnost než μ)

δ [delta]

- spinální analgezie, útlum dechu, ↓ motility GIT

σ [sigma] – halucinace (není opioidní receptor, ale některé opioidy ho stimulují)

Rozdělení opioidů

Podle receptorových účinků:

1. Čistí agonisté:

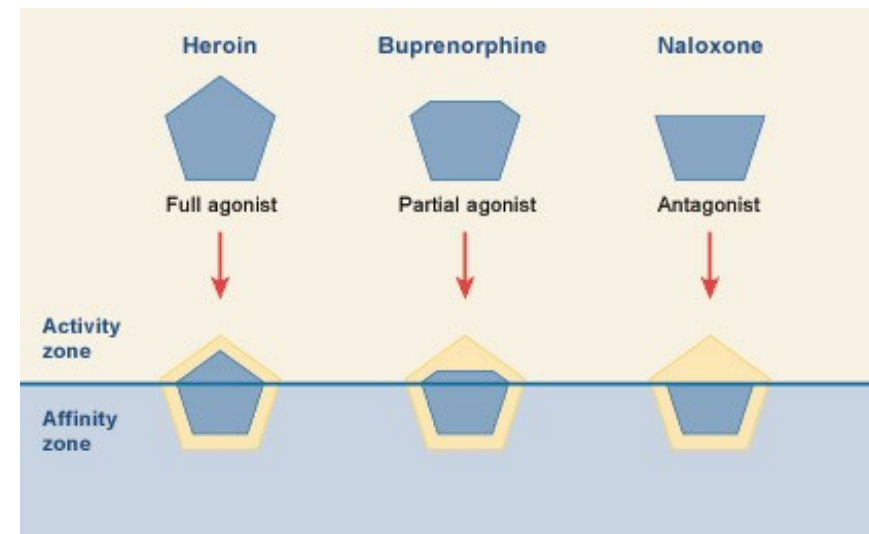
a) **silní** (morfin, pethidin, methadon, fentanily)

b) **středně a slabě účinní** (kodein, oxycodon, dextropropoxyfen)

2. **Parciální agonisté** (buprenorfin) **a agonisté-antagonisté** (butorfanol, pentazocin)

3. **Atypické opioidy** (tramadol, tilidin)

4. **Antagonisté** (naloxon, naltrexon, methylnaltrexon, nalmefen)



Farmakologické účinky

Většina silných analgetik → agonisté na μ (κ) receptorech

FK:

- **lipofilní** prostupují HEM (fentanyl, sufentanyl), placentu
- vstřebání z GIT → **first pass effect** → ↓ úč. než po i.v.
- možnost **metabolismu** na účinnější metabolity
- exkrece

Podání: p.o., parenterálně, ct.

Návykové látky → z
→ podléhají Zákonu
pruhem

craving, abstinenční syndrom
ach → **Rp. s modrým**

Morfium-
detekovatelné v moči
2-4 dny, v krvi 1-3 dny,
ve vlasech 90 dní

Pořadové číslo tiskopisu	Kód obecního úřadu obce s rozšířenou působností *)		
Kód zdravotní pojišťovny:	Recept na léčivé přípravky obsahující omamné látky seznamu I a psychotropní látky seznamu II		
Jméno a příjmení:			
Číslo pojištěnce:		Datum narození:	
Adresa:		Telefonní číslo pacienta:	
Rp.			Úhrada pojišťovnou Kč
Datum:			Razítko poskytovatele Jmenovka* a podpis Předepisujícího lékaře
Celkem Kč			
Přijal:	Připravil:	Vydal:	Poř. č.

Účinky opioidů: centrální

- Analgézie
- Útlum dechového centra
- Sedace/dysforie
- Mióza
- Antitusický účinek
- Nauzea, zvracení
- Euforie → vznik psychické a somatické **závislosti**
- Neuroendokrinní účinky (↑sekrece ADH, ↓ GnRH, FSH, LH, ACTH, kortikotropinu)
- Zvýšená pohotovost ke křečím

Účinky opioidů: periferní

↑ tonu hladkého svalstva GIT → ↓ motility → **obstipace**

Spasmus detrusoru, sfinkteru žlučníku (=> KI koliky)

Spasmus sfinkteru močového měchýře → **retence moči**

KVS vazodilatace, ortostatická hypotenze,
bronchokonstrikce (zvýšené vyplavení histaminu)

Sterilita (↓ pohyb řasinkového epitelu ve vejcovodech)

děloha ↓ tonu, motility

Silně účinní čisté agonisté

Indikace:

- chronické bolesti při nádor. onemocnění
- bolesti po operačních výkonech
- bolesti po úrazech
- při AIM
- premedikace před CA

morfin

- standart pro vyhodnocení účinku anodyn
- i.m., s.c., působí 4-5 hod
- chronické bolesti při nádor. onemocnění, bolesti po operačních výkonech, úrazech

methadon

- delší biologický poločas, odvykací léčba

Silně účinní čisté agonisté

oxykodon

- kombinace s paracetamolem

pethidin

- ↓ útlum d.c. než u morfinu, nižší analgetická účinnost

fentanyl, sufentanyl, alfentanyl

- nejúčinnější opioidy, vysoce lipofilní = výborný průnik přes membrány, krátký účinek
- málo ovlivňují KVS, anestézie, neuroleptanalgezie
- TTS, sublinguální tbl., nosní sprej

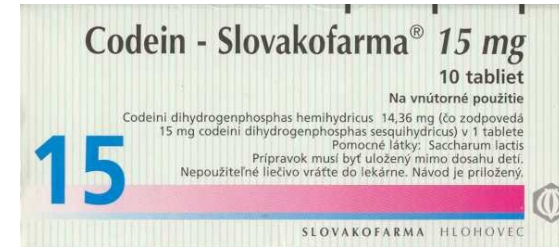
piritramid

- menší dechová deprese než u morfinu
- parenterální podání

Středně a slabě účinní agonisté

Kodein

- z 10 % mtb. na morfin
- snižuje sekreci bronchů → antitusikum: 10-15 mg
- analgetikum do kombinací



Dihydrokodein

- retardované tbl. účinnosť až 12hod.



Dextropropoxyfen

- polovičná účinnosť než kodein

Parciální agonisté a agonisté-antagonisté

- nižší analgetický účinek, méně NÚ, menší riziko vzniku závislosti

Buprenorfin

- parciální agonista μ receptorů
- \uparrow first pass effect \rightarrow TTS, sublinguální
- \downarrow riziko vzniku závislosti než po podání plných agonistů
- analgetikum, odvykací léčba při závislostech na opioidech

Nalbufin

Butorphanol

Pentazocin

- smíšený agonista (κ a δ) a antagonist (μ) = slabý analgetický úč.
- aktivace σ -rec. = halucinace, divoké sny

Atypické opioidy

Tramadol

- **MÚ**: nízká afinita k opioidním rp. + **inhibice zpětného vychytávání 5-HT a NA v CNS**
- častá kombinace s paracetamolem
- netlumí dech. centrum, nevyvolává obstipaci, riziko závislosti je minimální
- nepodávat s SSRI ani alkoholem (zvracení)



Tapentadol

- **MÚ**: agonista na μ rp. + inhibice zpětného vychytávání NA
- účinnější než tramadol (analgezie srovnatelná s oxykodonem)
- p.o. podání (tbl. s řízeným uvolňováním)



Antagonisté opioidních analgetik

Využití - léčba intoxikace opioidy,

- léčba respirační deprese vyvolaná opioidy,
- diagnostika závislosti (abstinenční příznaky)
- probuzení z anestezie vyvolané opiáty (neuroleptanalgezie)

Naloxon

– ↑ first pass effect → parenterální podání (i.v., i.m.), 2-4 hod.

Naltrexon

– p.o., delší doba působení (10 hod.)

Methylnaltrexon

– periferní antagonist → neprochází HEM

Nalmefen

– antagonist μ, δ + parc. agonista

– proti naltrexonu má delší biologický poločas, vyšší biodostupnost při p.o.

- „kontrolované pití“, „kontrolovaný gambling“

Nežádoucí účinky opioidů

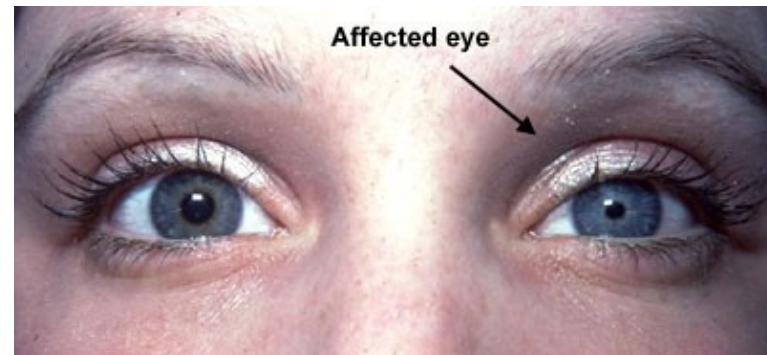
- dechová deprese
- nauzea a zvracení
- sedace, útlum kognitivních funkcí
- zácpa
- závislost
- zvýšení pohotovosti ke křečím
- zvýšení intrakraniálního tlaku

Intoxikace opioidními agonisty

Zpočátku: nevolnost, zčervenání a pocit tepla v obličeji, hučení v uších, apatie

Později: hluboký spánek, povrchové dýchání, kůže je cyanotická a studená, mióza, rychlý tep koma

TRIÁDA: kóma, útlum dechu, mióza



Další indikace opioidů?

- **Antitusický účinek**
- **Obstipační účinek**
- **Premedikace před anestezií**
 - vede k uklidnění nemocného
 - na základě synergismu se snižuje celková dávka narkotika (bezpečnost narkózy)
 - neuroleptanalgezie (fentanyl + droperidol)
- **Substituční terapie závislosti** na heroinu nebo jiných opioidech – metadon, buprenorfin

Neopioidní analgetika

- **Analgetika – antipyretika**

léčiva snižující horečku a tlumící bolest

- **Nesteroidní antiflogistika = NSAIDs (NSPZL)**

léčiva působící protizánětlivě, analgeticky, antipyreticky

→ Jejich účinky se částečně překrývají

NSAIDs

(Non-Steroidal AntiInflammatory Drugs)

MÚ: inhibice cyklooxygenázy → snížená tvorba prostanoidů

I: bolest (především periferními mechanismy), zánět, horečka

Aplikace: per os, per rectum, parenterálně, lokálně

FK:

- dobré vstřebání z GIT
- pronikají do synoviální tekutiny, prostupují přes HEM, placentu
- vysoká vazba na plazmatické bílkoviny = interakce

Izofomy COX

COX 1 = Konstituční (fyziologická)

→ ve většině buněk, trvale aktivní

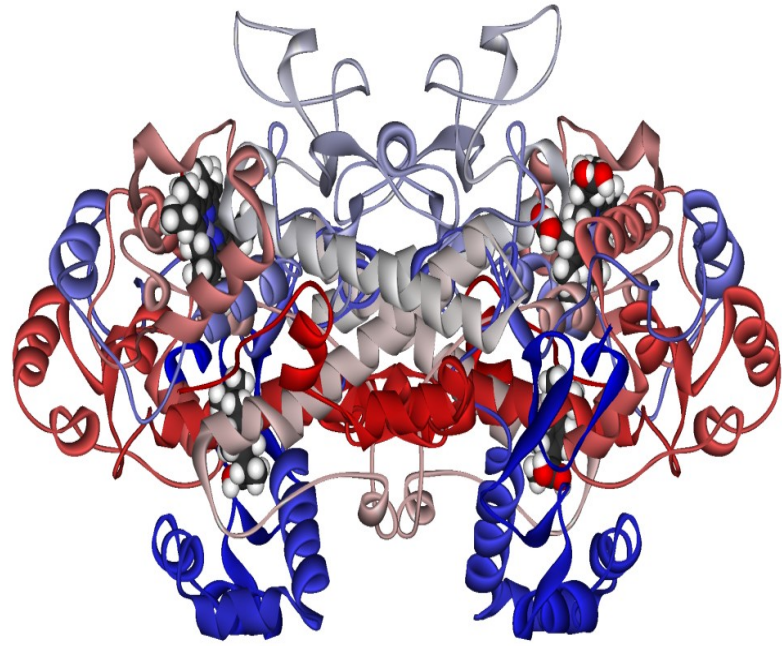
→ prostanoidy zajišťující fyziol. a homeos. funkce

COX 2 = Indukovatelná

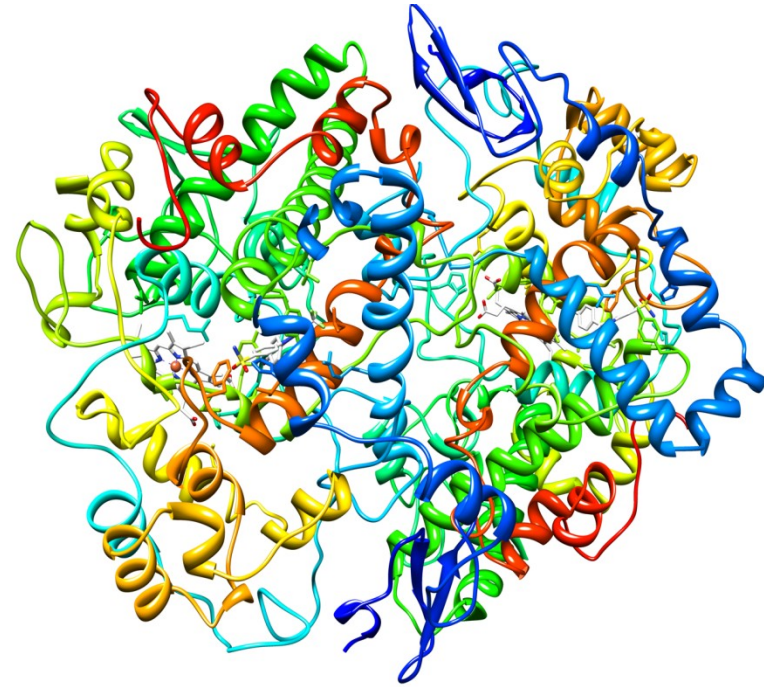
→ indukují ji mediátory zánětu (IL-2, TNF- α ..) v místě zánětu

→ prostanoidy působící zánět, horečku, bolest

COX 3 = asi v CNS a srdci



COX 1



COX 2

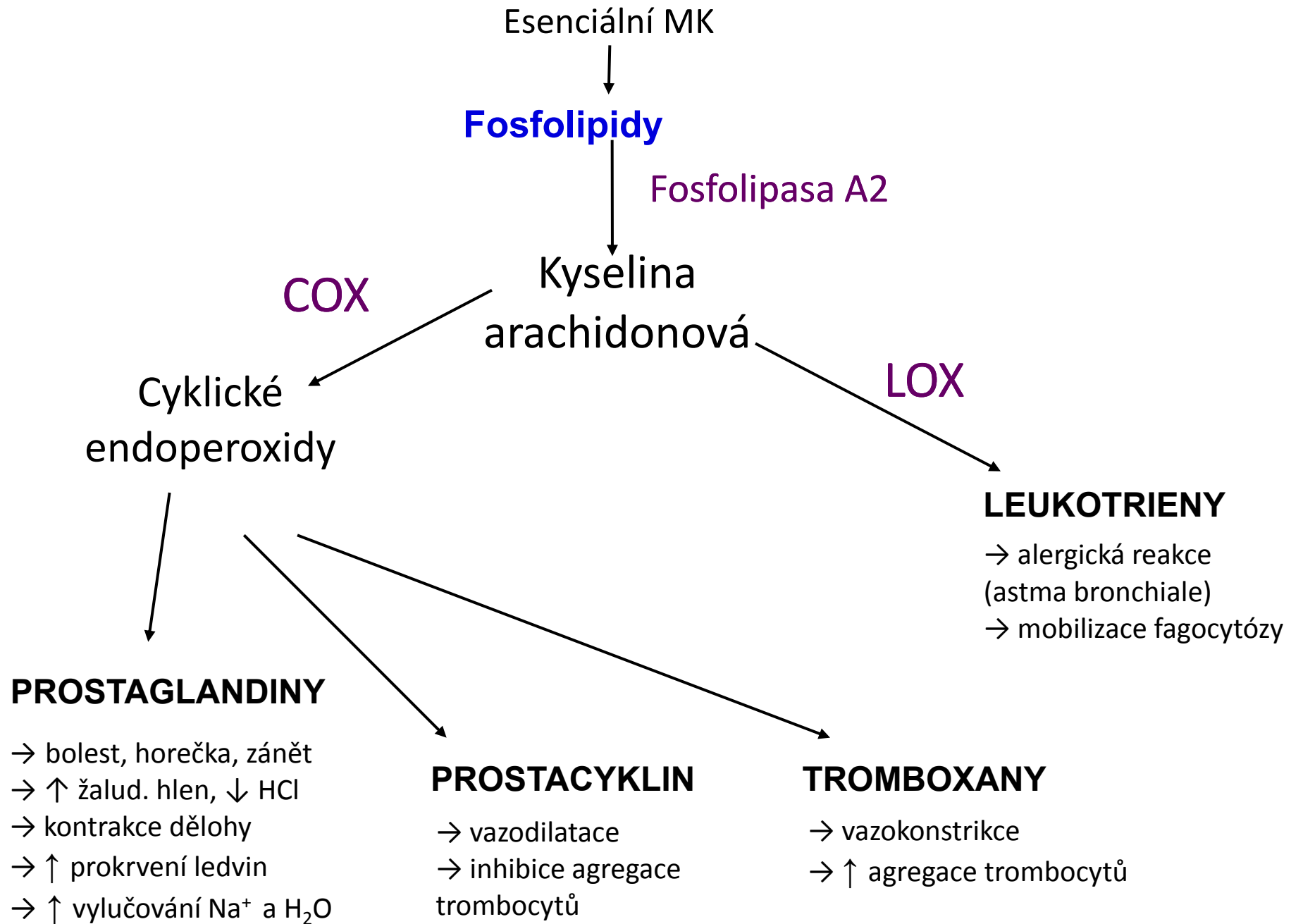
NSAIDs

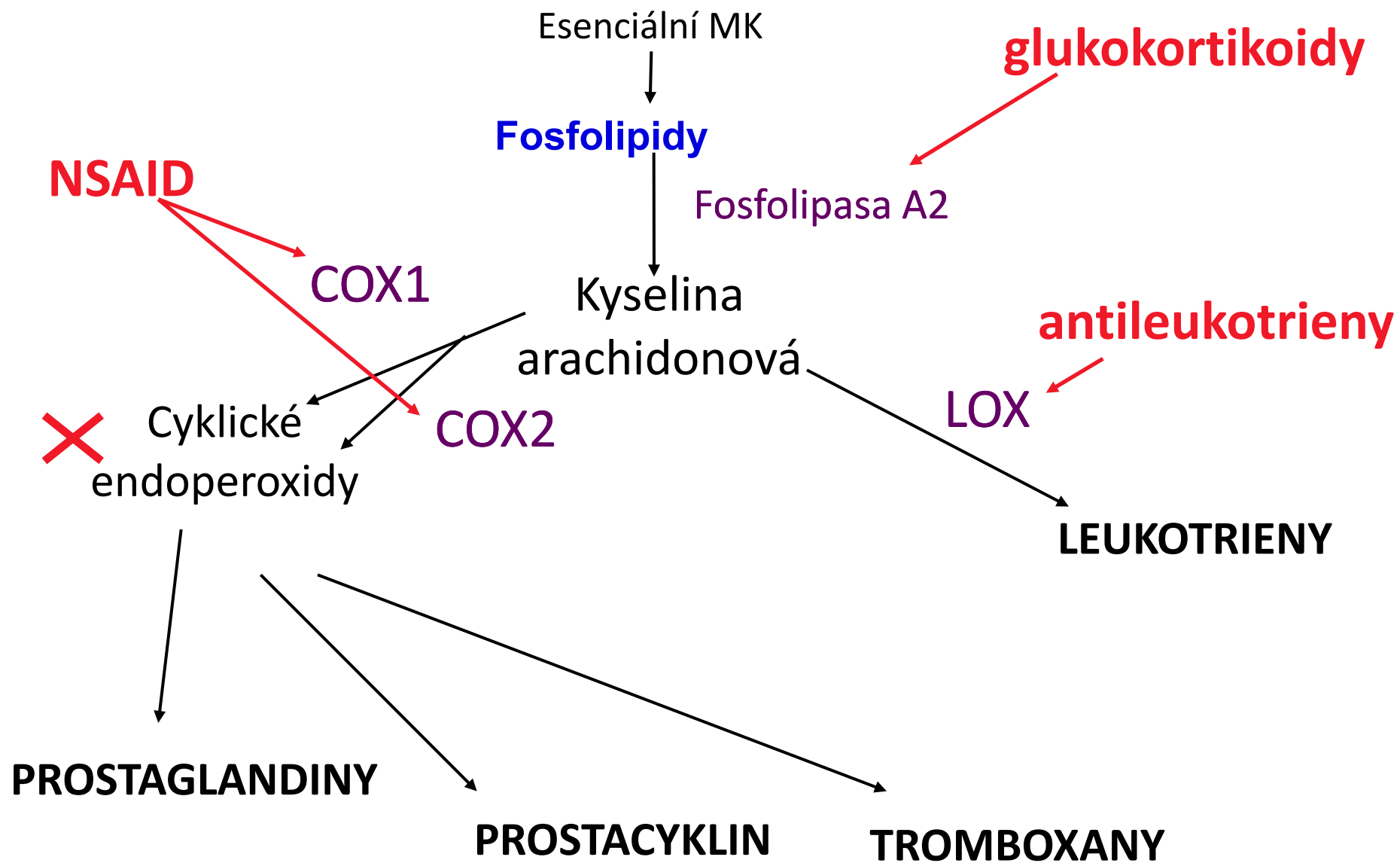
Rozdělení podle míry inhibice COX1/COX2

1. neselektivní (COX1~COX2) ASA, ibup., diclofenac
2. selektivní (preferenční)(COX1<COX2) nimesulid, meloxicam
3. specifické (COX1<<COX2) koxiby

Rozdělení podle chem.složení

- | | |
|--|---------------------------------|
| 1. Deriváty kyseliny salicylové = salicyláty | 5. Deriváty kyseliny octové |
| 2. Deriváty anilinu | 6. Fenamáty |
| 3. Pyrazolony | 7. Oxikamy |
| 4. Deriváty kyseliny propionové | 8. Preferenční inhibitory COX-2 |





Nežádoucí účinky NSAIDs

Vyplývají z neselektivního ovlivňování obou izoform COX
(NÚ v důsledku inhibice COX1)

- **GIT** - ↓ cytoprotektivně působících prostanooidů (PGE_2 , PGI_2) → **eroze, ulcerace, vředy**
- **trombocyty** – inhibice syntézy tromboxanu (↓ TXA_2) → **zvýšená krvácivost**
- **ledviny** - PGE_2 , PGI_2 autoregulace renálních fcí: ↓ množství → zhoršení renálních funkcí, porucha elektronové rovnováhy (**renální selhání**)
- **bronchy** - ↑ produkce LT vyvolá u predisponovaných jedinců bronchokonstrikci → **astmatický záchvat**
- **děloha** - ↓ PGE/F : inhibice uterokontrakce → **prodloužení a komplikace porodu**

ASA = acetylsalicylová kyselina

Neselektivní, **ireverzibilní** inhibitor COX

V těle metabolizována ASA → SA + kys. octovou

Úč.:

- antipyretický 500 mg
- analgetický 500 mg (4-6 hod.)
- antiflogistický nad 1000 mg
- antiagregační 30 – 100 mg

NÚ: GIT obtíže, salicylismus (chronické podávání),
bronchospasmus „**aspirinové astma**“, hepatitida,
nefropatie

KI: 3. trimestr, alergie, vředy, děti do 12 let „**Reyův syndrom**“



Deriváty kys. propionové

ibuprofen

dobrá snášenlivost → vhodný pro děti

dobrá analgetický a antiflogistický úč.

Dávka: 200-400 mg analgetikum, antipyr.

1400-1600 mg antiflogistikum

max. 2400 mg/den

ketoprofen – lokální přípravky, pozor fototoxicita

dexkeroprofen – u bolestí mírné a středních intenzity

flurbiprofen – lokální přípravky (Strepfen)

naproxen – dlouhý biologický poločas 12 hod.

kys. tiaprofenová – dobrý průnik do synoviální tekutiny



Deriváty pyrazolonu

ne chronické užívání → NÚ
časté jsou jejich kombinace

propyfenazon
méně toxický



metamizol

častá kombinace se spazmolytiky (fempiverin, pitofenon)
např. Algifen Neo, Novalgin.



Deriváty kys. octové

diclofenak

dobrý antiflogistický, ale slabý antipyretický úč.

více NÚ než ASA (nově kardiotoxicita)

dobrý průnik do synovia → kloubní onemocnění, RA



indometacin

velmi silně účinný, pouze krátkodobě

NÚ: gastrotoxicita, změny KO, bolesti hlavy, deprese

KI: děti (nevhodný i u seniorů)



aceklofenak

terapii chronických degenerativních a zánětlivých kloubních onemocnění



Oxikamy

dlouhé biologické poločasy

nedoporučují se u pacientů > 65 let

selektivnější ke COX 2, méně NÚ hlavně na GIT

piroxikam

poločas 50 – 60 hod. (nebezpečí hromadění v org.)

lornoxikam

meloxikam

dobrý průnik do synovia → degenerativní onemocnění

Selektivní inhibitory COX 2

- COX1 < COX2 → méně NÚ

nimesulid

- dobrý úč. v zánětlivé tkáni, antioxidant,
- inhibice kolagenas a elastas degradujících chrupavku
- pouze krátkodobě, max 14 dní → **hepatotoxicita**
- max. 200mg / den



Specifické inhibitory COX 2 = koxiby

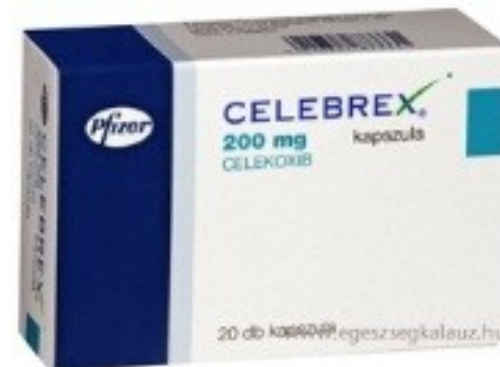
- COX1 << COX2, minimum NÚ GIT
- **závažné NÚ** → vzestup **tromboembolických** KV a CV příhod
- některé léky **staženy** (rofecoxib, valdecoxib → kromě KV komplikací i kožní)
- preskripční omezení (revmatolog, nutné zvážit pro a proti)
- **KI**: u pacientů s KVS rizikem

celekoxib

–u RA, osteoartrózy

etorikoxib

parekoxib



Analgetika – Antipyretika

Paracetamol (acetaminofen)

anilinový derivát

Analgetikum – antipyretikum, **nemá** antiflogistický úč.

MÚ: pravděpodobně inhibicí **COX 3** v hypotalamu

Dávka: 10 – 15 mg/kg (časté poddávkování)

max. 4000 mg/den (8 tbl. à 500 mg)

dobře snášen (děti, senioři)

NÚ: hepatotoxicita

(toxický metabolit N-acetylbenzochinonimin)

→ antidotum N- acetylcystein (ACC long)

výhodná kombinace s kodeinem, kofeinem,

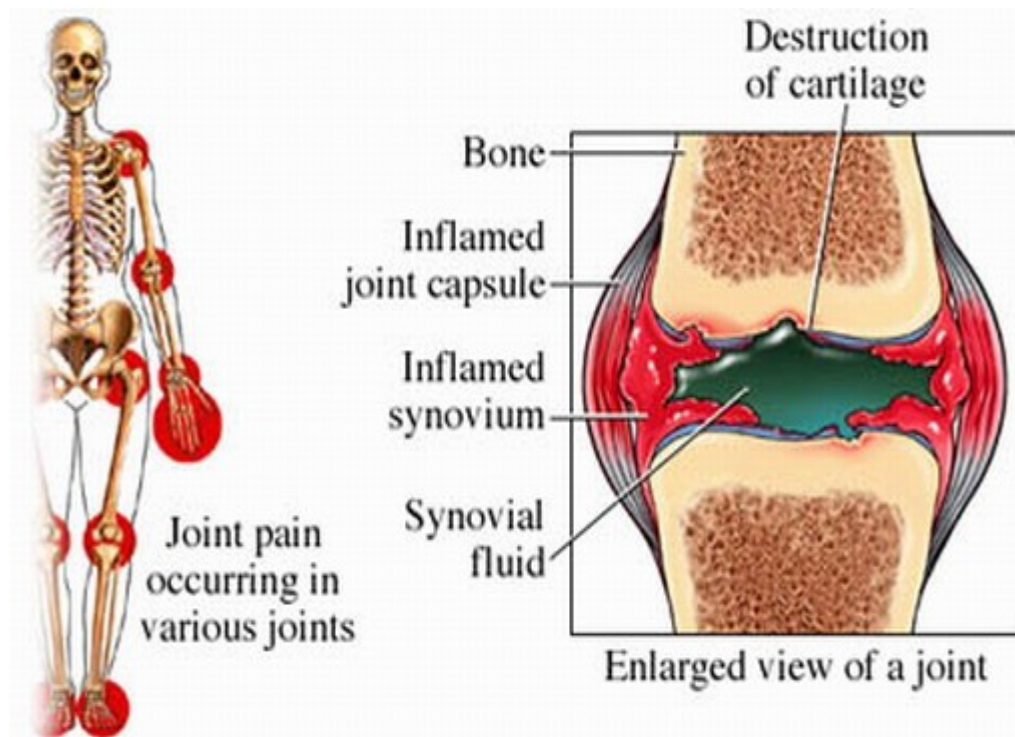
tramadolem, propyfenazonem → ↓ dávek



ANTIREVMATIKA

Antirevmatika

Revma postihuje pohybový aparát (klouby, kosti, šlachy).
Nejčastější onem. RA → systémové autoimunitní onem.
Léčba dlouhodobá měla by být komplexní →
medikamentózní i nemedikamentózní přístupy
(rehabilitace, psychoterapie, lázeňská terapie).



Léčba RA

NSAIDs

DMARDs + biologická léčba

Další antirevmatika

glukokortikoidy

cytostatika a antimetabolity

Imunosupresiva (cyclosporin A)

proteolytické enzymy (bromelain, papain, trypsin)

DMARDs

= Disease Modifying AntiRheumatic Drugs

Sulfasalazin

- ve střevě rozklad na 5-aminosalicylovou kys.(antiflog.)
+ sulfapyridin

Sloučeniny zlata

- **Aurothiomaleát** (i.m.)
- **Auranofix** (p.o.)

Penicilamin

Hydrochlorochin (antimalarikum)

Chlorochin (antimalarikum)

Biologická léčba

cílený zásah do buněk imunitního systému
a mediátorů rozvoje RA

monoklonální protilátky nebo solubilní receptory
vážou TNF- α = brání jeho funkci v zánětlivém procesu
drahé, pouze při selhání předchozí léčby

Infliximab – vytváří s TNF- α komplexy (\downarrow c)

Etanercept – solubilní rp. pro TNF- α

Cytostatika a antimetaboly

Methotrexát

– antagonist kys. listové (antimetabolit)

Azathioprin

– imunosuprese B a T lymfocytů

Cyclofosamid

– denaturace DNA (alkylační látka)

Lefludomid

– inhibice syntézy pyrimidinu

Antiuratika

Léčiva užívaná u dny

Příčiny dny

Primární

geneticky podmíněná **porucha mtb. kys. močové** →
ukládání urátů v chrupavkách a kloubech

Sekundární

nadměrný rozpad nukleotidů (nádorová onem.)
nedostatečné vylučování kyseliny močové ledvinami
zvýšený přísun kyseliny močové z potravy (mořské
plody, alkohol, ...)

Problematická léčiva

nízké dávky ASA inhibují sekreci
thiazidová diuretika (hydrochlorothiazid)
imunosupresiva

Léčiva užívaná k prevenci

dietní opatření – ↓ příjem bílkovin, solí

Allopurinol

– blokátor syntézy kyseliny močové – inhibice xanthinoxidasy

Probenecid

– blokuje zpětnou resorpci v ledvinných tubulech (mnoho interakcí s dalšími léčivy)

léčba bolestí NSAIDs

Léčiva při akutním dnavém záchvatu

NSAIDs (např. indomethacin – urikosurický účinek)

KOLCHICIN

–vazba na tubulin (zabraňuje tvorbě mikrotubulů),
znemožnění migrace leukocytů do kloubů = nedochází
k fagocytóze urátových krystalů → ↓ zánětu v kloubu

–vliv i na jiné buňky (epitelie) – podává se do prvního
průjmu

GLUKOKORTIKOIDY (i.m. nebo do postiženého
kloubu)