

Farmakoterapie bolesti

Petra Amchová

Vznik bolesti

- poškození tkáně → mediátory bolesti → **nociceptory** → vedení vzruchu do mozkových buněk → **BOLEST**

Mediátory bolesti:

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

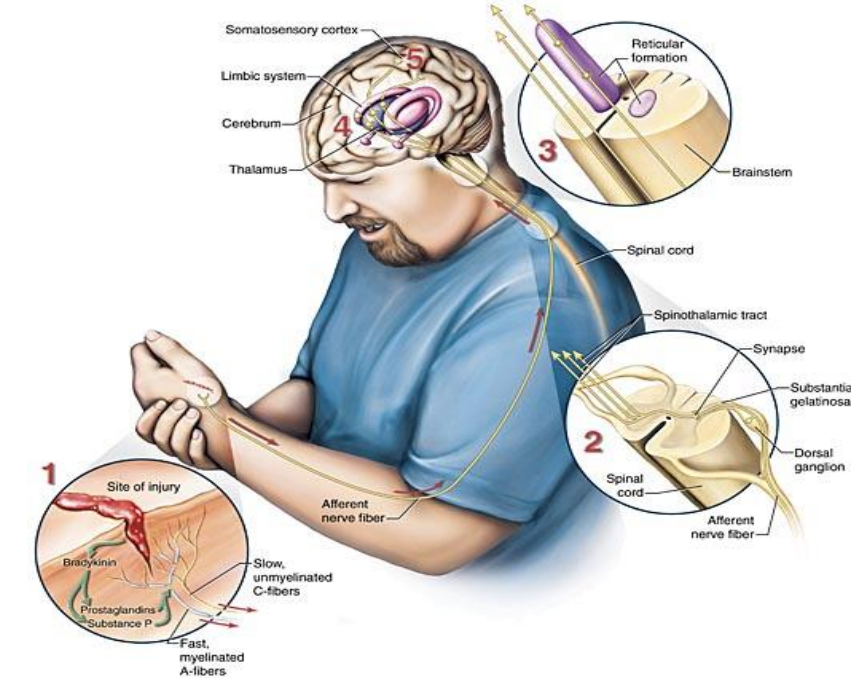
Endogenní látky tlumící bolest (endogenní opioidy + biogenaminy):

- endorfiny, enkefaliny, dynorfiny, dopamin, 5-HT, NA

Vedení bolesti

1) nociceptory → zadní rohy míšni

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



2) mícha → thalamus ascendetní dráhy

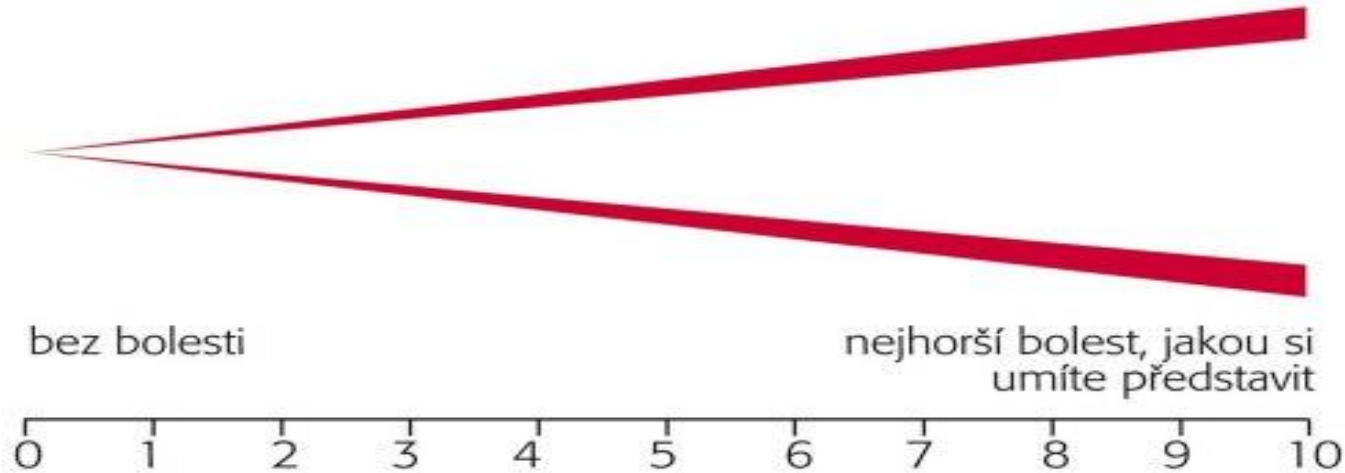
- Spinothalamický trakt – ostrá, dobře lokalizovaná bolest
- Spinoretikulothalamický trakt – tupá, špatně lokalizovaná

3) thalamus → mozková kůra thalamokortikální dráhy

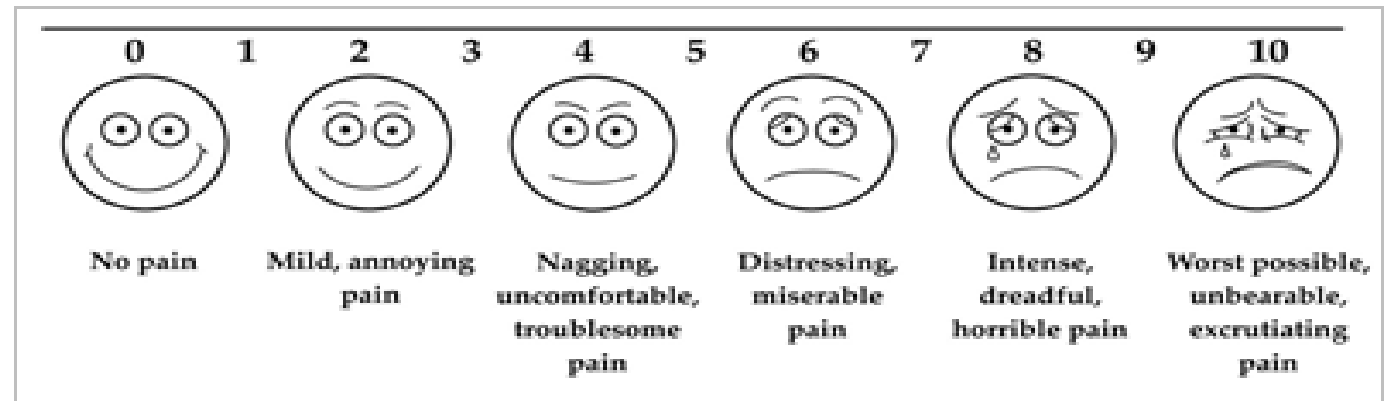
- lokalizace, zdroj, původ bolesti + koordinovaná odpověď na bolest

Intenzita bolesti

VAS = vizuální analogová škála 1 – 10.

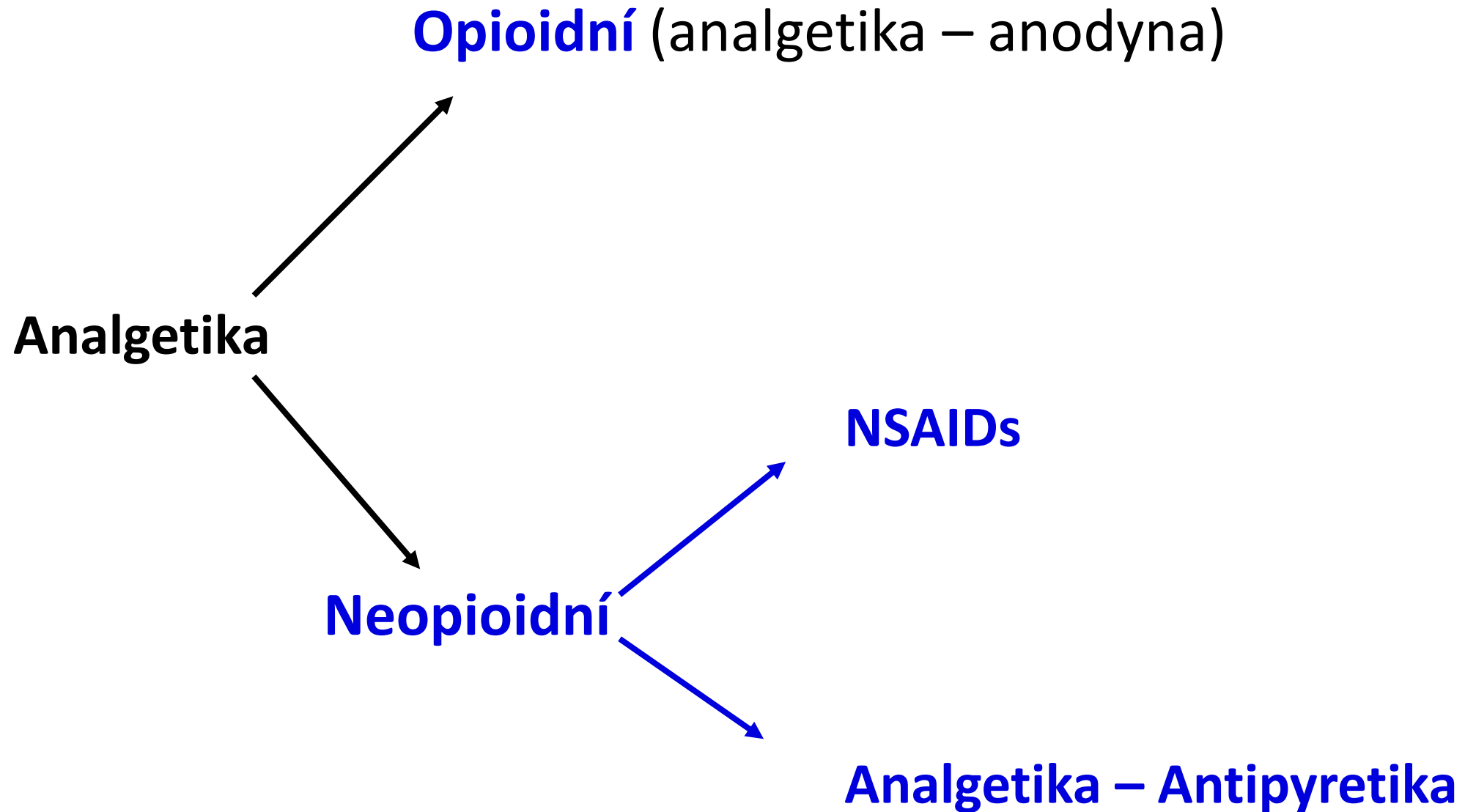


1-3 bolest mírná
3-6 bolest střední
6-9 bolesti silná



Ovlivnění bolesti

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



Strategie léčby dle intenzity

1. stupeň (VAS 0-4)

mírná bolest

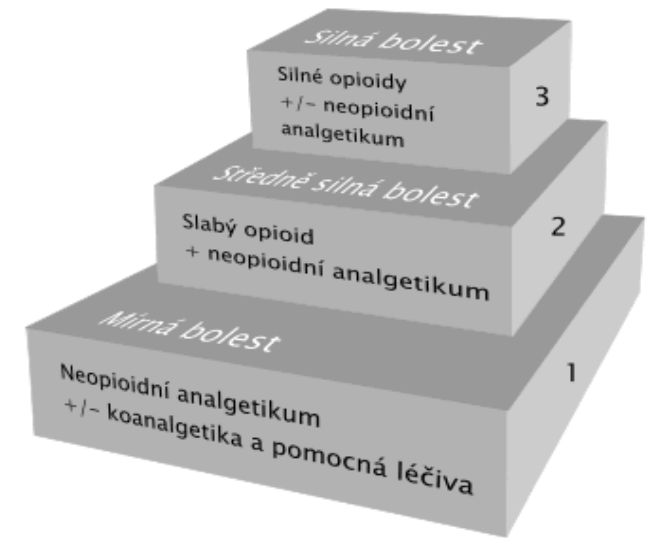
2. stupeň (VAS 4-7)

bolest přetrvává, zesiluje

3. stupeň (VAS 7-10)

bolest přetrvává, zesiluje, není indikace pro jinou léčbu

Step down X Step up



Analgetický žebříček WHO

Opioidní analgetika



Analgetika – anodyna

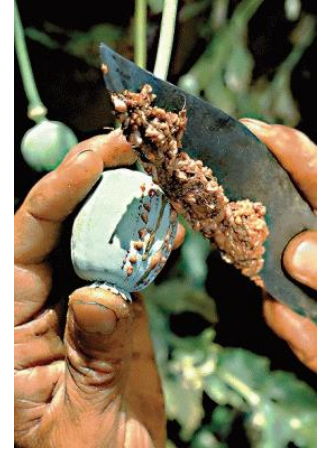
- zaschlá šťáva z makovic → opium (morfin, kodein, papaverin)

MÚ: vazba na opioidní receptory (spřaženy s G proteiny)

- **hyperpolarizace** (inhibice vedení nervového signálu)
- ↓ **uvolnění neurotransmiterů** (ACH)

➤ přírodní (opiáty), polosyntetické, syntetické

? opiáty/opioidy



Opioidní receptory

Výskyt: CNS, nervové pleteně střeva + močový měchýř

μ [mí]

- silné analgetické působení
- sedace, útlum dechu, ↓ motility GIT a řasinek, mióza, euforie, závislost

κ [kappa]

- sedace, mióza, ↓ motility GIT a řasinek, spíše dysforie

δ [delta]

- útlum dechu, ↓ motility GIT

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

Rozdělení opioidů dle receptorových účinků:

1. Plní agonisté

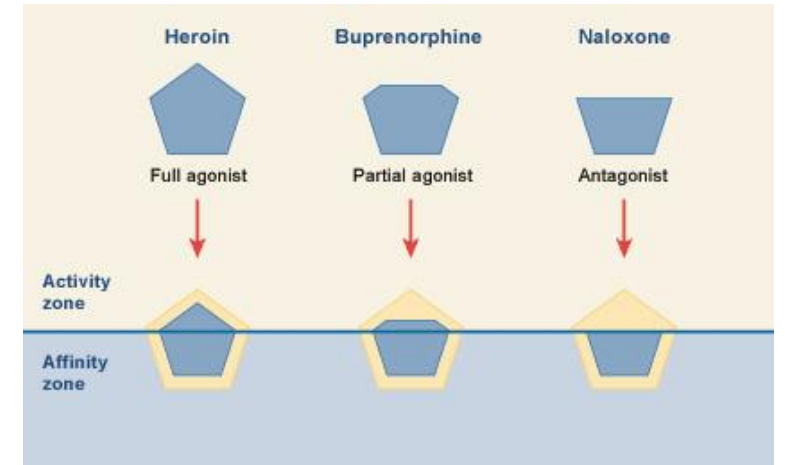
- a) **silní** (morfin, pethidin, methadon, fentanily)
- b) **středně a slabě účinní** (kodein, oxycodon)

2. Parciální agonisté (buprenorfin)

Agonisté-antagonisté (pentazocin)

3. Atypické opioidy (tramadol)

4. Antagonisté (naloxon, naltrexon, methylnaltrexon)



Farmakologické účinky

Většina silných analgetik → agonisté na μ (κ) receptorech

FK: - **lipofilní** prostupují HEM (fentanyl, sufentanyl), placentu

- vstřebání z GIT → **first pass effect**

- možná tvorba na účinnější metabolity

- exkrece

Podání: p.o., parenterálně

Návykové látky → závislost

→ podléhají Zákonu o léčivých přípravcích

pruhem

craving, abstinenční syndrom

→ **Rp. s modrým**

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
- Antitusický účinek, útlum dechového centra
- Euforie/dysforie
- Sedace
- Mióza
- Nauzea, zvracení
- Neuroendokrinní účinky (\uparrow sekrece ADH, \downarrow GnRH, FSH, LH, kortikotropinu)
- Zvýšená pohotovost ke křečím

Účinky opioidů: periferní

- Obstipace
- Spazmus detrusoru, sfinkteru žlučníku
- Spazmus sfinkteru močového měchýře
- KVS vazodilatace, ortostatická hypotenze
- Bronchokonstrikce
- Sterilita (↓ pohyb řasinkového epitelu ve vejcovodech)
- ↓ tonu, motility dělohy

Silně účinní plní agonisté

- morfin
- methadon
- oxykodon
- pethidin
- fentanyl, sufentanyl, alfentanyl

Indikace:

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

Středně a slabě účinní agonisté

- Kodein
- Dihydrokodein



Parciální agonisté a agonisté-antagonisté

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

- **Buprenorfin**
- **Nalbufin**
- **Pentazocin**

Atypické opioidy

- **Tramadol**
 - **MÚ**: nízká afinita k opioidním rp. + inhibice zpětného vychytávání 5-HT a NA v CNS
- **Tapentadol**
 - **MÚ**: agonista na μ rp. + inhibice zpětného vychytávání NA
 - účinnější než tramadol

Antagonisté opioidních analgetik

- **Naloxon**
- **Naltrexon**
- **Methylnaltrexon**
 - periferní antagonistista → neprochází HEM
- **Nalmefen**
 - „kontrolované pití“, „kontrolovaný gambling“

Využití

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

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: povrchové dýchání, rychlý tep, kůže cyanotická a studená, mióza, kóma

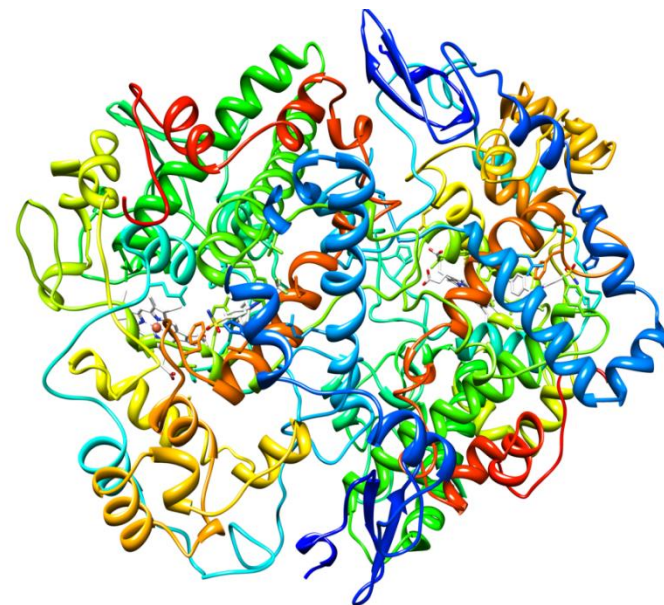
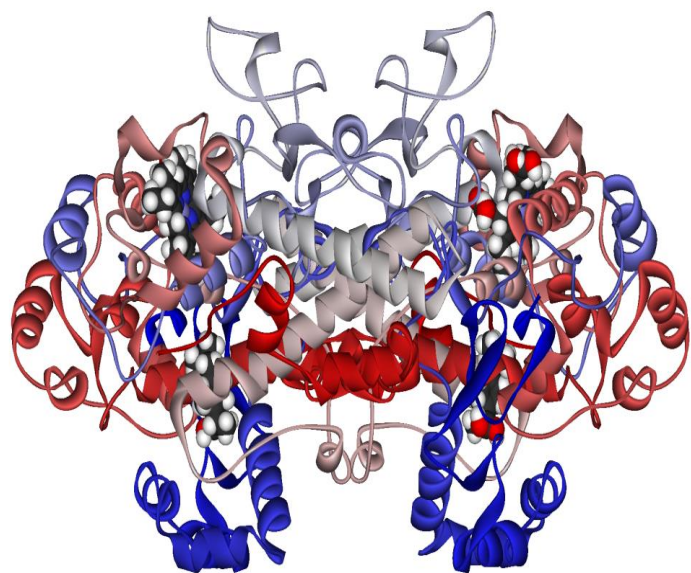
TRIÁDA: útlum dechu, mióza, kóma



Další indikace opioidů

- **Antitusický účinek**
- **Obstipační účinek**
- **Premedikace před anestezií**
- **Substituční terapie závislosti**

Nepioidní analgetika



Neopioidní analgetika

- **Analgetika – antipyretika**

léčiva snižující horečku a tlumící bolest

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

léčiva působící protizánětlivě, analgeticky, antipyreticky

NSAIDs (Non-Steroidal AntiInflammatory Drugs)

MÚ: inhibice cyklooxygenázy → snížená tvorba prostanoidů

I: bolest, 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

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

→ zánět, horečka, bolest

COX 3 = asi v CNS a srdci

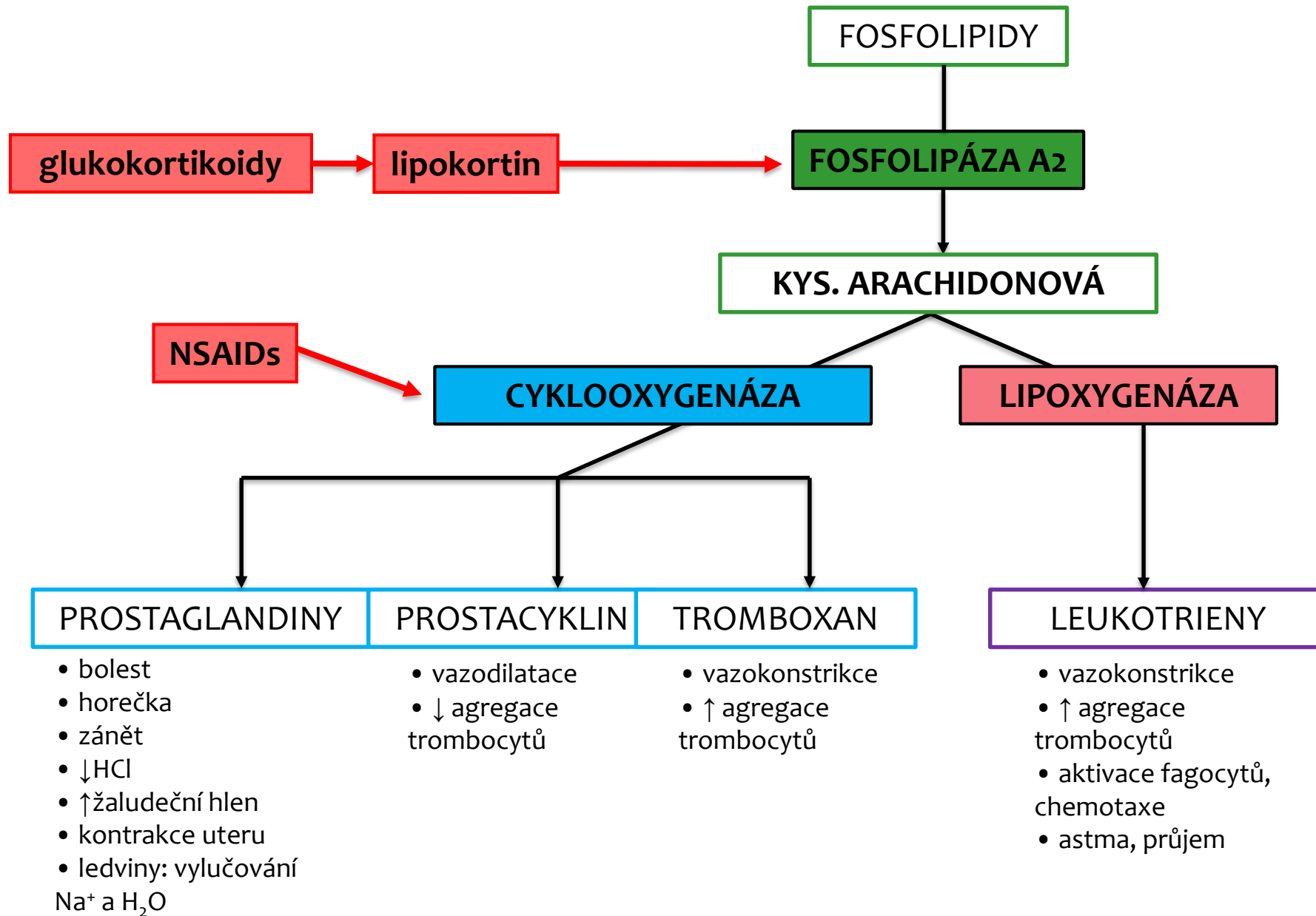
NSAIDs

- **Rozdělení podle míry inhibice COX1/COX2**

1. **neselektivní** (COX1~COX2) ASA, ibuprofen, 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

- **GIT** - eroze, ulcerace, vředy
- **Trombocyty** - zvýšená krvácivost
- **Ledviny** - renální selhání
- **Bronchy** - astmatický záchvat
- **Děloha** - prodloužení a komplikace porodu
- **Játra** - hepatotoxicita
- **KVS** - kardiotoxicita

ASA = acetylsalicylová kyselina

- neselektivní, **ireverzibilní** inhibitor COX

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

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

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



Deriváty kys. propionové

- **Ibuprofen**

- dobrá snášenlivost → vhodný pro děti
- dobrý analgetický a antiflogistický účinek

Dávka: 200-400 mg analgetikum, antipyretikum
 1400-1600 mg antiflogistikum
 max. 2400 mg/den

- ketoprofen
- flurbiprofen
- kys. tiaprofenová
- naproxen



Deriváty pyrazolonu

ne chronické užívání → NÚ

- propyfenazon



- **metamizol**

častá kombinace se spazmolytiky (fempiverin, pitofenon)



Deriváty kys. octové

- **diclofenak**

- dobrý antiflogistický, ale slabý antipyretický úč.
- kardiotoxicita
- dobrý průnik do synovia → kloubní onemocnění, RA



- **indometacin**

- velmi silně účinný, pouze krátkodobě
- NÚ:** gastrotoxicita, změny KO, bolesti hlavy, deprese
KI: děti (senioři)



COPYRIGHT PEARS HEALTH CYBER

Oxikamy

selektivnější ke COX 2, méně NÚ na GIT

- dlouhý biologický poločas
- nevhodné u pacientů > 65 let

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**



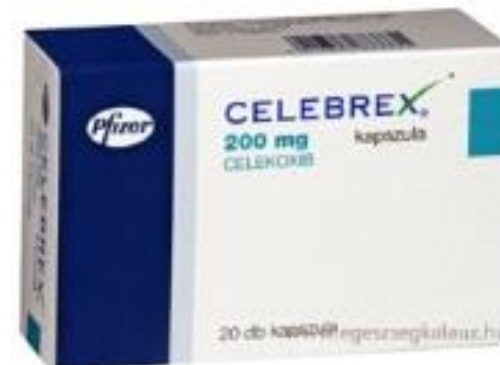
Specifické inhibitory COX 2 = koxiby

- COX1 << COX2
- NÚ: vzestup **tromboembolických** KV a CV příhod
- preskripční omezení (revmatolog)
- **KI**: u pacientů s KVS rizikem

celecoxib

etorikoxib

parekoxib



Analgetika – Antipyretika

Paracetamol (acetaminofen)



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)

NÚ: hepatotoxicita

(toxický metabolit N-acetylbenzochinonimin) → antidotum **N- acetylcystein** (ACC long)

- výhodná kombinace s kodeinem, kofeinem, tramadolem → ↓ dávek

