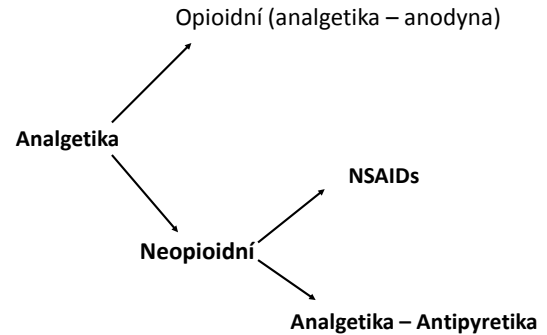


Léčba bolesti

NSAIDs
analgetika-antipyretika

Tento soubor není oficiální
studijní materiál

Mgr. Gabriela Dovrtělová
dovrtel@med.muni.cz



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)

- nesteroidní protizánětlivá léčiva
- **MÚ: inhibice cyklooxygenázy** → snížená tvorba prostanoidů
- **IND:** působí proti bolesti (především periferními mechanismy), zánětu, horečce
- **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 = pozor interakce

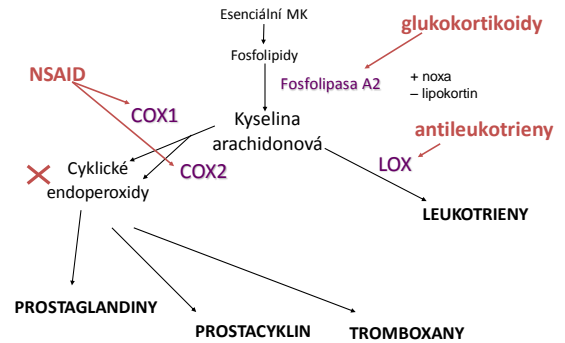
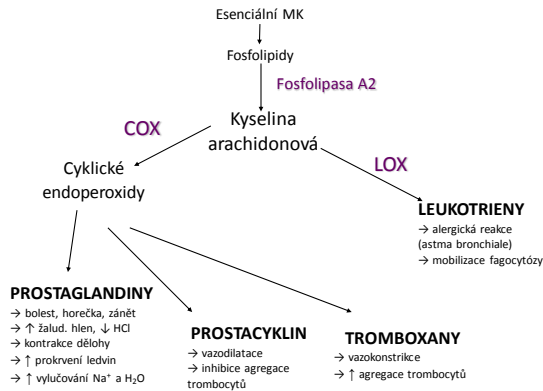
Izofomy COX

- **COX 1** = Konstituční (fyziologická)
→ ve většině buněk, trvale aktivní
→ vznikají 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

NSAIDs

Rozdělení podle míry inhibice COX1/COX2
(následně způsobují typické NÚ, např. vředová choroba, krvácivost)

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



Nežádoucí účinky NSAIDs

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

- **GIT** - ↓ cytoprotektivně působících prostanoidů (PGE₂, PGI₂) → **eroze, ulcerace, vředy**
- **trombocyty** – inhibice syntézy tromboxanu (↓ TXA₂) → **zvýšená krvácivost**
- **ledviny** - PGE₂, PGI₂ autoregulace renálních fci: ↓ 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**

Paracetamol anilinový derivát

- Analgetikum – antipyretikum, **nemá** antiflogistický úč.
- **MÚ**: pravděpodobně inhibicí **COX 3** v hypotalamu
- **Dávka**: 10 – 15 mg/kg (časté podávání)
max. 4000 mg/den (8 tbl. à 500 mg)
- dobře snášen (děti, senioři)
- **NÚ**: hepatotoxicita
- výhodná kombinace s kodeinem, kofeinem, tramadolem, propyfenazonem → ↓ dávek

ASA = acetylsalicylová kyselina

- Neselektivní, **ireverzibilní** inhibitor COX
- V těle metabolizována ASA → SA + kys. octovou
- **Úč.**: antipyretický 500mg
analgetický 500mg (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 pyrazolonu

- ne chronické užívání → NÚ
- časté jsou jejich kombinace
- Fenylbutazon
– více antiflogistiký úč. než analgetický
– koncentruje se v kloubech
- Propyfenazon
– méně toxický
– kombinace např. léky Valetol®, Saridon®
- Metamizol
– častá kombinace se spazmolytiky (fenpiverin, pitofenon) např. Algifen Neo, Novalgin.

Deriváty kys. propionové

Ibuprofen

- dobrá snášenlivost → vhodný pro děti
- dobrý analgetický a antiflogistický úč.
- Dávka: 200-400 mg analgetikum, antipyr.
1400-1600 mg antiflogistikum
max. 2400 mg/den

Ketoprofen – lokální přípravky, pozor fototoxicita

Flurbiprofen – lokální přípravky (Streptfen)

Naproxen – dlouhý biologický poločas 12 hod.

Kys. tiaprofenová – dobrý průnik do synoviální tekutiny

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**: gastrotoxická, změny KO, bolesti hlavy, deprese...
- **KI**: děti (nevhodný i u seniorů)

Sulindac

Oxikamy

- dlouhé biologické poločasy
- nedoporučují se u pacientů > 65 let

Piroxikam

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

Meloxicam

- selektivnější ke COX 2, méně NÚ hlavně na GIT
- 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 = coxiby

- COX1<<COX2, minimum NÚ GIT
- **Závažné NÚ** → vzestup **tromboembolických KV** a CV příhod (IM, CMP) po delším podávání
- Některé léky **staženy** (rofecoxib, valdecoxib → kromě KV komplikací i kožní reakce)
- Preskripční omezení (revmatolog, nutné zvážit pro a proti)
- **KI**: u pacientů s KVS rizikem

Celecoxib

- u RA, osteortrózy

Protizánětlivá léčiva v oftalmologii

- používají se:
 - k mírnění pooperačních bolestí a prevenci zánětu a zánětlivých komplikací
 - k potlačení miózy při operacích
- indometacin (Indocollire®)
- nepafenak (Nevanac®)
 - IND: prevence a léčba pooperační bolesti a zánětu souvisejících s operací katarakty
- bromfenak (Yellox®)
 - indikace: léčba pooperačního očního zánětu po odstranění katarakty u dospělých
- diklofenak
- kyselina salicylová (Sophtal- POS N®)
 - indikace: léčba blefaritid, nespecifických konjunktivitid...

Cílená terapie v oftalmologii

Využití cílené terapie v oftalmologii

- **Indikace:** věkem podmíněná makulární degenerace (VPMD), oční choroby na podkladě neovaskularizace (diabetická retinopatie, neovaskulární glaukom, diabetický makulární edém,...)
- **neovaskularizace**=komplexní proces →vznikají nové cévy z existujících cévních svazků
- **neřízená neovaskularizace** →nevratné poškození až slepota
- **Patogeneze:** novotvořené cévy se vytvářejí ze sítnicových cév a způsobují nitrooční krvácení →přestavba sklivce →až odchlípení sítnice

Aplikace cílené terapie v oftalmologii

- intravitreální aplikace
- **výhody:** méně nežádoucích systémových účinků léčiv
- **nevýhody:** zanesení intraokulární infekce, atrofie pigmentového listu sítnice, hemoftalmus,...

Cílená terapie (targeted therapy)

- s prudkým rozvojem molekulární biologie → ↑poznání regulačních pochodů fyziologických i nádorových buněk
- průlom v mnoha oblastech (onkologie, oftalmologie...)
- **MÚ:** zasahují na úrovni regulace proteinů a signálních drah (neovlivňují genetickou informaci buňky jako např. cytostatika)
- **Principy:**
 - zneškodnění signálu před navázání ligandu na receptor
 - antagonismus na příslušných receptorech
 - ovlivnění intracelulární části receptoru
- **Skupiny léků:**
 - monoklonální protilátky (namířené proti určitému proteinovému cíli)
 - small drugs=velmi malé molekuly (mají za úkol zablokovat aktivní centrum určitého regulačně důležitého enzymu např. VEGF, EGFR,HER-2)

Využití cílené terapie v oftalmologii

- využívají se především látky s antiangienním účinkem (tzn. blokují novotvorbu cév)
- největší význam pro proces angiogeneze má VEGF=vaskulární endotelový růstový faktor
 - důležité fyziologické funkce
 - nachází na výstelce krevních a lymfatických cév v těle
 - v oku nezbytný pro trofiku choriokapilaris
 - reguluje vaskulární proliferaci a permeabilitu
 - několik typů (A-E)
 - účinek zprostředkován přes tyrozinkinázové receptory
- **účinné látky:**
 - monoklonální protilátky (bevacizumab, ranibizumab)
 - small drugs (pegaptanib, vortepofin)
 - aflibercept= fúzní protein

Cílená terapie

- bevacizumab
 - byl vyvinut pro léčbu kolorektální karcinomu
 - u indikace VPMD se používá off-label
 - MÚ: monoklonální protilátka proti VEGF (váže se VEGF1 i VEGF2, blokuje interakci s rp.)
 - NÚ: akcelerace hypertenze, proteinurie, tromboembolické příhody, špatné hojení ran,...
- ranibizumab
 - indikace: VPMD, CNV,...
 - MÚ: fragment monoklonální protilátky proti VEGF-A
 - aplikace 1x měsíčně do doby kdy je pacientova zraková ostrost stabilní

Cílená terapie

- pegaptanib
 - syntetický oligonukleotid
 - indikace vlhká VPMD
 - MÚ: váže se na receptor VEGF-A₁₆₅
- vortepofin
 - jako jediný se podává systémově infúzí
 - vždy ve spojení s fotodynamickou léčbou
- aflibercept
 - MÚ: rekombinantní fúzní protein; falešný receptor váže VEGF-A a PlGF