

**M U N I
M E D**

**Opioidní analgetika
Nesteroidní protizánětlivé látky
Terapie revmatoidních stavů
Antiuratika**

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)

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

Tříneuronová senzická dráha

1) nociceptory → zadní rohy míšní

Nociceptory - těla leží ve spinálních gangliích

hl. transmittery: substance P, neurokinin A, glutamát

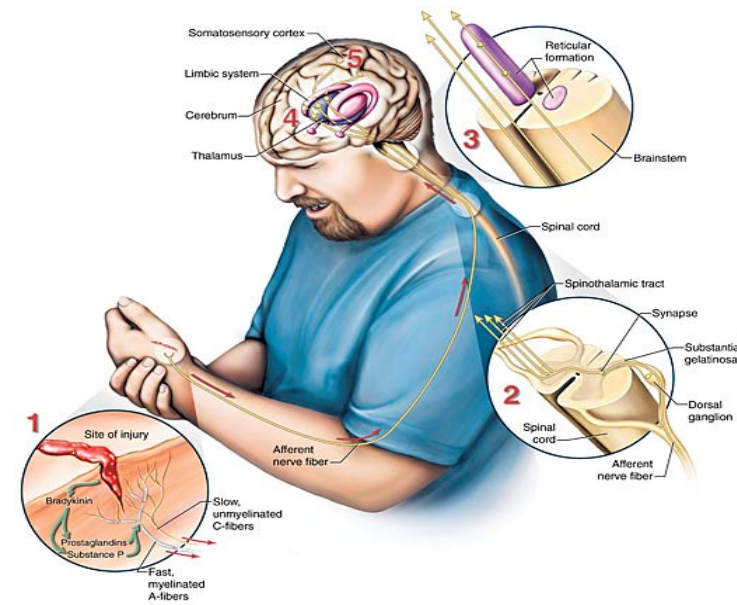
2) mícha → thalamus ascendetní dráhy

Spinothalamický trakt – ostrá, dobře lokalizovaná bolest

Spinoretikulothalamický trakt – tupá, špatně lokalizovaná

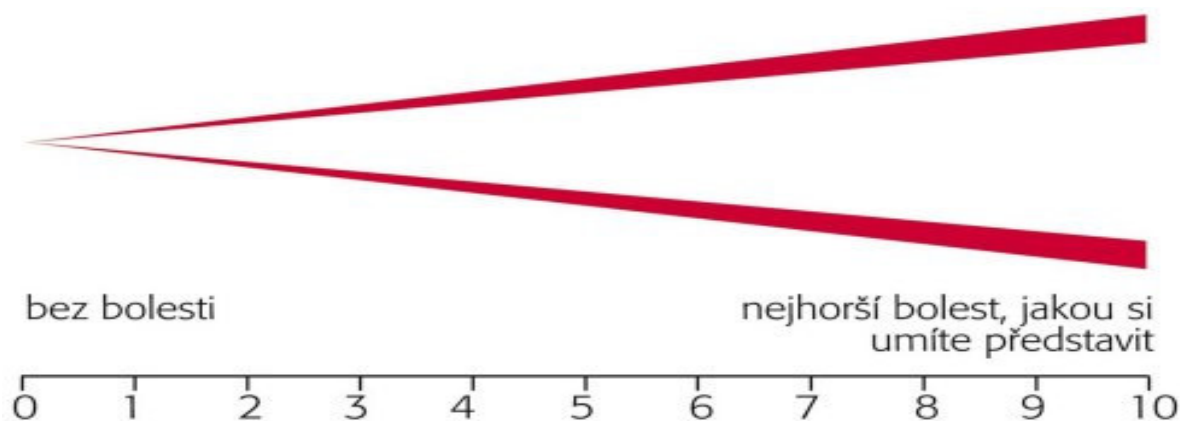
3) thalamus → mozková kůra thalamokortikální dráhy

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

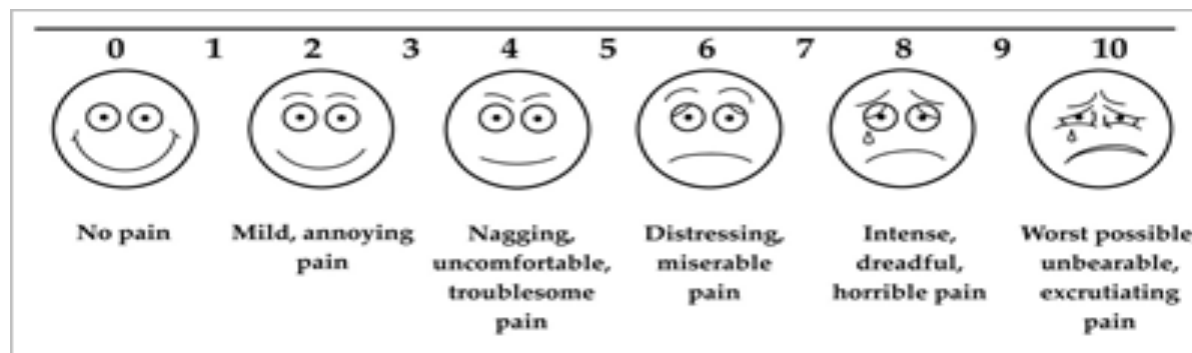


Intenzita bolesti

VAS = vizuální analogová škála 1 – 10.

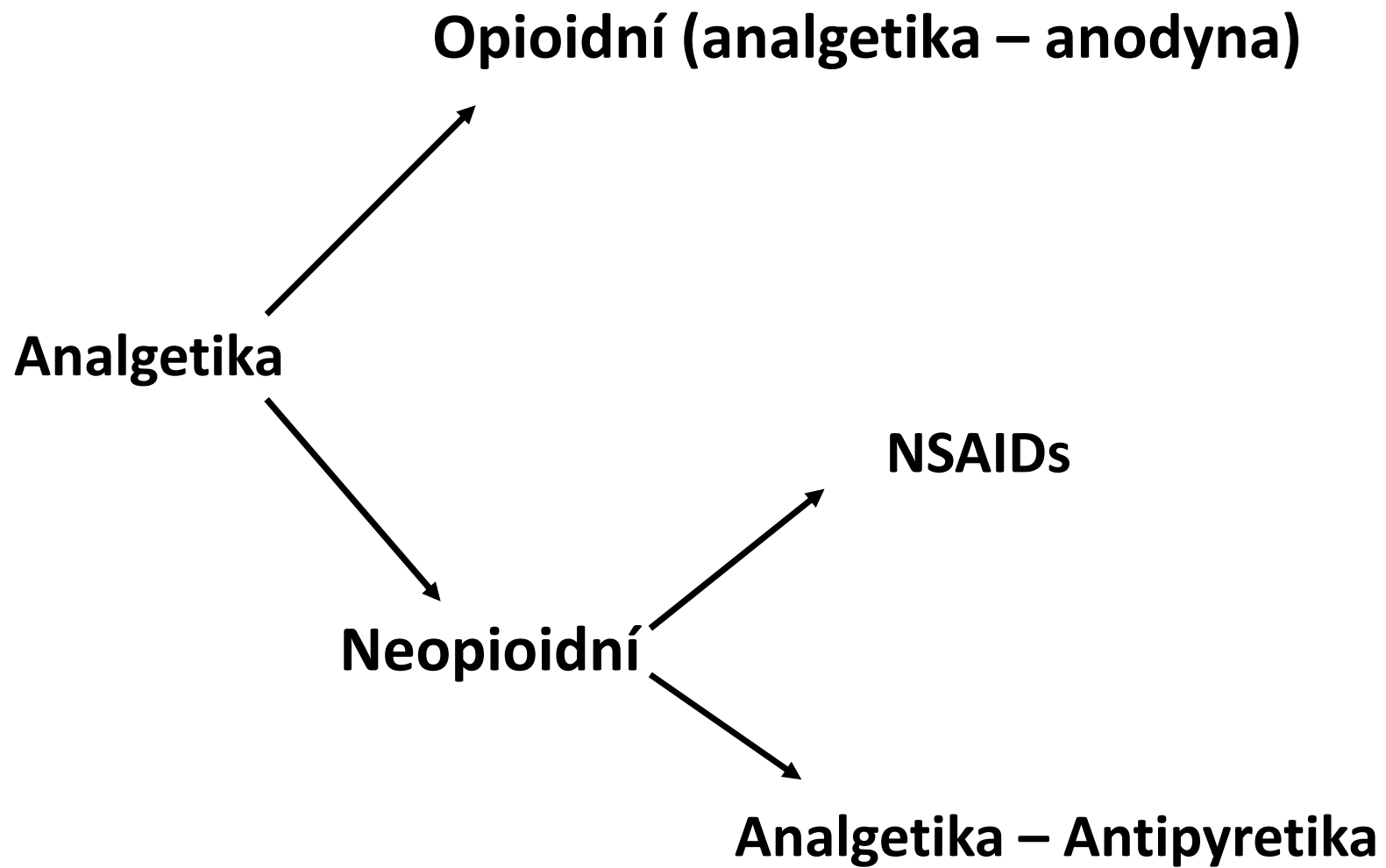


1-3 bolest mírná
3-6 bolest střední
6-9 bolesti silná



Ovlivnění bolesti

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



Strategie léčby dle intenzity

1. stupeň (VAS 0-4)

neoploidní analgetika ± adjuvantní léčba

2. stupeň (VAS 4-7)

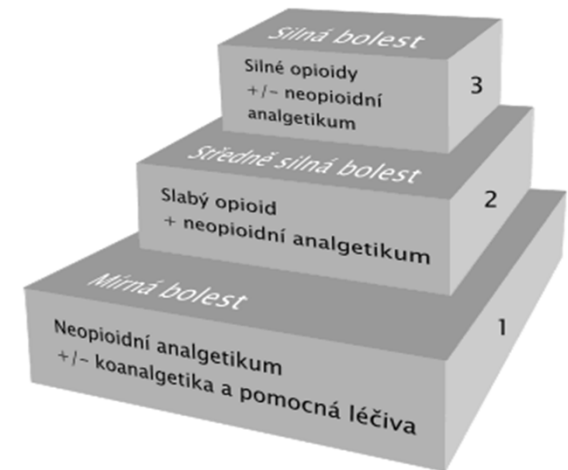
bolest přetrvává, zesiluje,

slabá opioidní analgetika ± neoploidní analgetika ± adjuvants

3. stupeň (VAS 7-10)

bolest přetrvává, zesiluje, není indikace pro jinou léčbu

silná opioidní analgetika ± neoploidní 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

Rozdělení opioidů

Podle receptorových účinků:

1. Čistí agonisté:

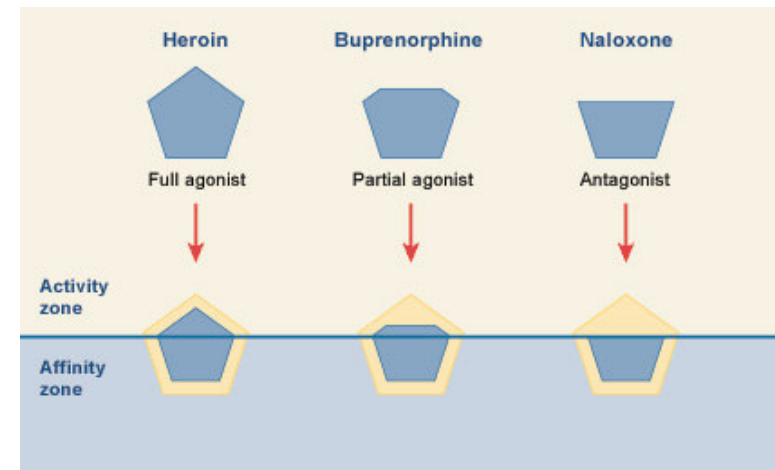
a) **silní** (morfin, pethidin, methadon, fentanily)

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

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

3. **Atypické opioidy** (tramadol)

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



Farmakologické účinky

Většina silných analgetik → agonisté na μ (κ) receptorech

FK: - **lipofilní** prostupují HEM, placentu

GIT → **first pass effect** X i.v.

- možnost biotransformace na účinnější metabolity
exkrece močí, žlučí

Podání: p.o., parenterálně, TTS, per rect.

Návykové látky → závislost, tolerance, craving, abstinenční syndrom
→ podléhají Zákonu o návykových látkách → Rp. s modrým pruhem

https://www.youtube.com/watch?v=NDVV_M_CSI

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, 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
- po operačních výkonech
- po úrazech
- při AIM
- premedikace před CA

morfin

- standart pro vyhodnocení účinku anodyn
- i.m., s.c., působí 4-5 hod

methadon

- delší biologický poločas, odvykací léčba

Silně účinní čisté agonisté

oxykodon

– kombinace s paracetamolem

fentanyl, sufentanyl, alfentanyl

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

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.
- léčba chronické nádorové bolesti střední intenzity



Parciální agonisté a agonisté-antagonisté

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

Buprenorfin

- parciální agonista μ receptorů
- TTS, sublinguální
- ↓ riziko vzniku závislosti než po podání plných agonistů
- analgetikum, odvykací léčba

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)



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.)

Nežádoucí účinky opioidů

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

Intoxikace opioidními agonisty

Zpočátku: nevolnost, zčervenání 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

Terapie

- naloxon i.v.
- ventilace, vitální funkce
- v bezvědomí parenterálně tekutiny



Další indikace opioidů?

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

Neopioidní analgetika

- **Analgetika – antipyretika**

léčiva snižující horečku a tlumící bolest

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

léčiva působící protizánětlivě, analgeticky, antipyreticky

NSAIDs

(Non-Steroidal AntiInflammatory Drugs)

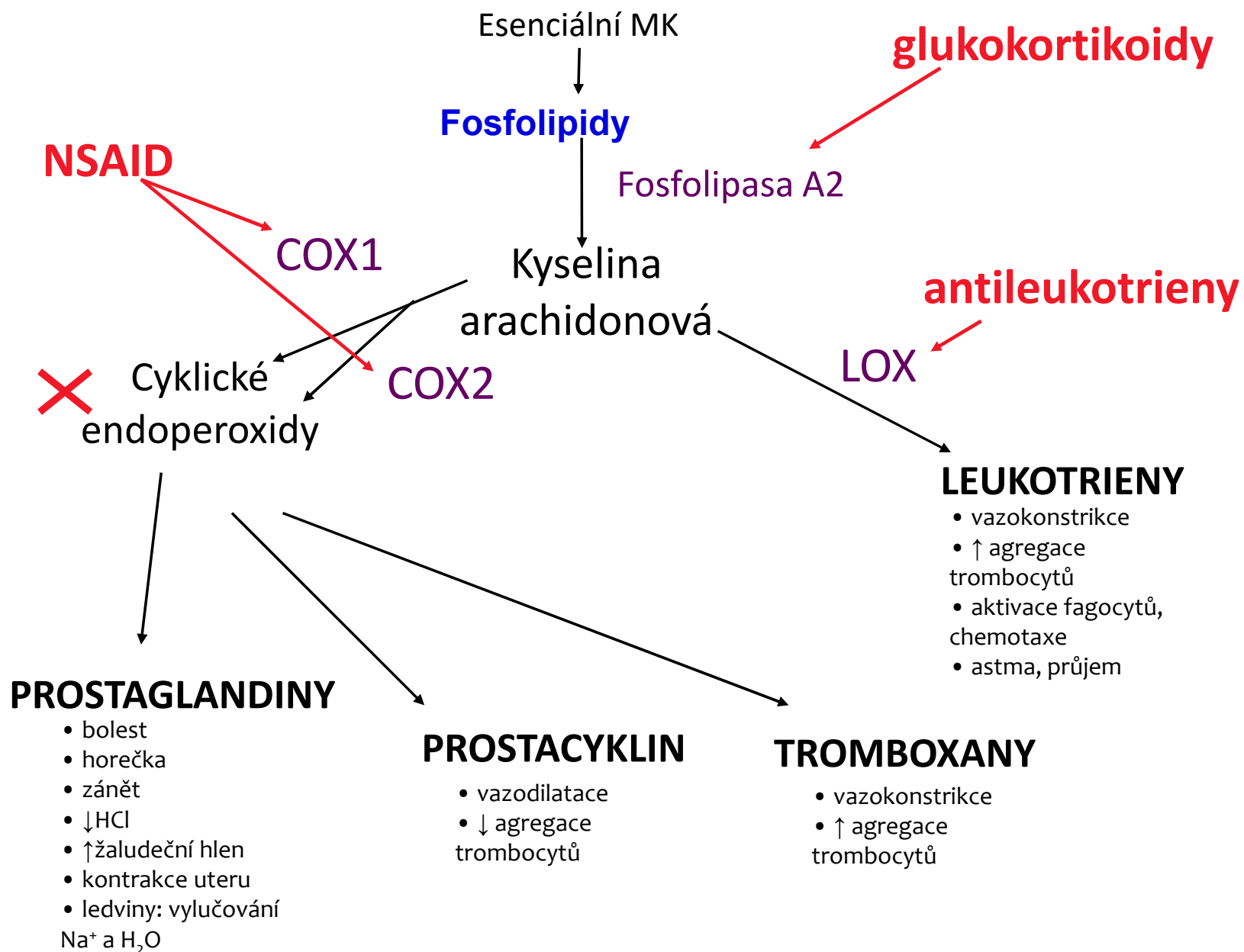
MÚ: inhibice cyklooxygenázy → snížená tvorba prostanoidů

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

Aplikace: per os, per rectum, parenterálně, lokálně

FK:

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



Izoformy 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

NSAIDs

Rozdělení podle míry inhibice COX1/COX2

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

Rozdělení podle chem.složení

1. Deriváty kyseliny salicylové = salicyláty
2. Deriváty anilinu
3. Pyrazolony
4. Deriváty kyseliny propionové

5. Deriváty kyseliny octové
6. Fenamáty
7. Oxikamy
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 ($\downarrow \text{TXA}_2$) → **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

dobry analgetický a antiflogistický úč.

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



Deriváty pyrazolonu

ne chronické užívání → NÚ
časté jsou jejich kombinace

metamizol

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



Deriváty kys. octové

diclofenak

dobrá antiflogistická, ale slabá antipyretická úč.

více NÚ než ASA (nově kardiotoxicita)

dobrá 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)



COPYRIGHT

PEARS HEALTH CYBER

Oxikamy

dlouhé biologické poločasy

nedoporučují se u pacientů > 65 let

selektivnější ke COX 2, méně NÚ hlavně na GIT

meloxikam

dobrý průnik do synovia → degenerativní onemocnění

Selektivní inhibitory COX 2

- COX1 < COX2 → méně NÚ

nimesulid

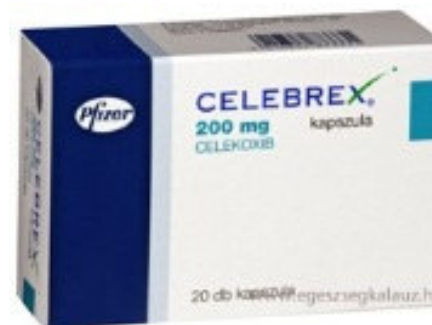
- dobrý úč. v zánětlivé tkáni, antioxidant,
- inhibice kolagenas a elastas degradujících chrupavku
- pouze krátkodobě, max 14 dní → **hepatotoxicita**
- max. 200mg / den



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

celecoxib - u RA, osteoartrózy



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



Opakování: Opioidní vs. neopioidní analgetika

Opioidní analgetika

- MÚ: agonisté opioidních rp.
- NÚ: CNS + periferie
- Tolerance, závislost
- Pouze na lékařský předpis
(klasický či s modrým pruhem)

Neopioidní analgetika

- MÚ: inhibice COX
- NÚ: GIT, nefro-, KVS toxicita
- Stropový efekt
- Na lékařský předpis nebo
volně dostupná (OTC)

Nežádoucí účinky – NSAID či opioidy?

Žaludeční vředy

Sedace

Euforie

Obstipace

Nefropatie

Astmatický záchvat

Zvracení

Závislost

Kardiotoxicita

Zvýšená krvácivost

Zvýšení pohotovosti ke křečím

Prodloužení 3. doby porodní

Mióza

Hepatotoxicita

Reyův syndrom

Úzkost

Útlum dechu

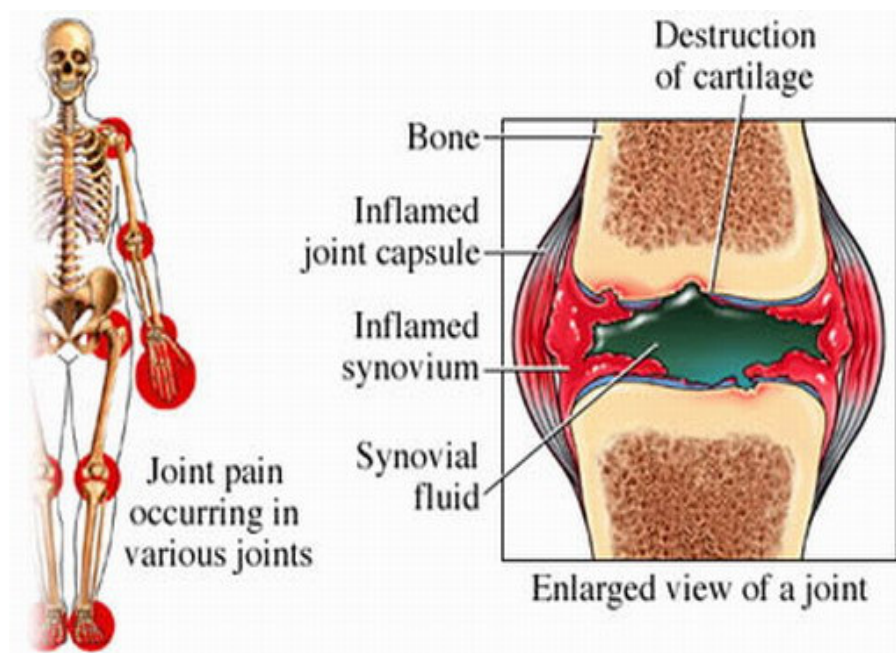
Tolerance

MUNI
MED

ANTIREVMATIKA

Revmatoidní artritida

- systémové autoimunitní onemocnění
- postihuje pohybový aparát (klouby, kosti, šlachy)
- léčba dlouhodobá, komplexní → medikamentózní i nemedikamentózní (rehabilitace, psychoterapie, lázeňská terapie)



Léčba RA

- NSAIDs
- DMARDs (= Disease Modifying AntiRheumatic Drugs)
- Biologická léčba
- Další antirevmatika
 - glukokortikoidy
 - cytostatika a antimetabolity
 - imunosupresiva (cyklosporin A)
 - proteolytické enzymy (bromelain, papain, trypsin)

DMARDs

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
- MÚ: vážou TNF- α = brání jeho funkci v zánětlivém procesu
- pouze při selhání předchozí léčby

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

Etanercept – solubilní rp. pro TNF- α

Cytostatika a antimetabolity

Methotrexát

– antagonist kys. listové (antimetabolit)

Azathioprin

– imunosuprese B a T lymfocytů

Cyklofosamid

– denaturace DNA (alkylační látka)

Lefludomid

– inhibice syntézy pyrimidinu

MUNI
MED

ANTIURATIKA

DNA

- ukládání urátů v chrupavkách a kloubech

PŘÍČINA:

- **Primární**

- geneticky podmíněná **porucha mtb. kys. močové**

- **Sekundární**

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

Prevence dny

- dietní opatření – ↓ příjem bílkovin, solí
- **Allopurinol**
 - inhibice xanthinoxidasy
- **Probenecid**
 - blokuje zpětnou resorpci v ledvinných tubulech
 - FK interakce
- **Peglotikáza**
 - katalyzuje přeměnu urátu na rozpustnější metabolit
 - nitrožilní infúze každé dva týdny
- **NSAIDs** - léčba bolestí



Akutní dnavý záchvat

- **NSAIDs** (např. indomethacin – urikosurický účinek)
- **KOLCHICIN**
 - mitotický jed, alkaloid z ocúnu jesenního
 - vazba na tubulin (zabraňuje tvorbě mikrotubulů)
 - znemožnění migrace leukocytů do kloubů → ↓ zánětu
 - vliv i na jiné buňky (epitelie) – podává se do prvního průjmu
- **GLUKOKORTIKOIDY** (i.m. nebo do postiženého kloubu)