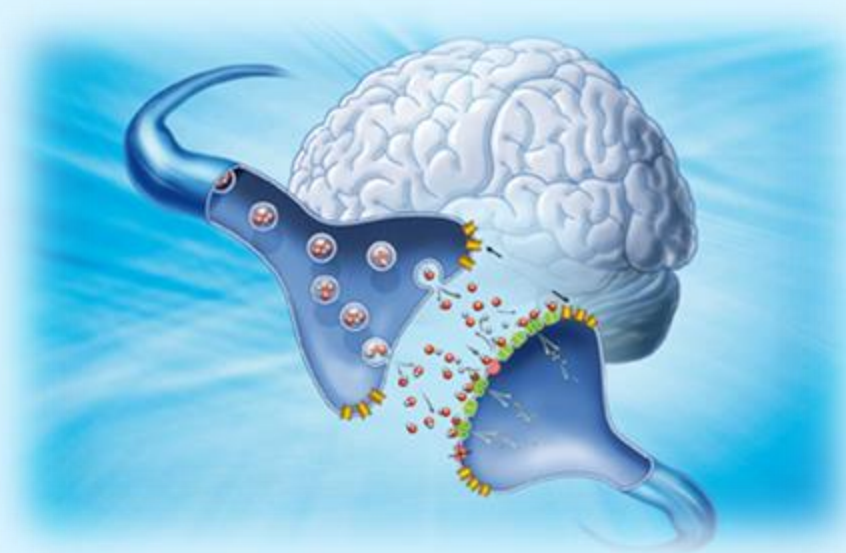


Farmakoterapie bolesti

- Opioidní analgetika (Anodyna)
- Nesteroidní protizánětlivé látky (NSPZL; NSAIDs)
- Analgetika-antipyretika (A-A)



Léčiva tlumící bolest

**Adjuvantní analgetika
(koanalgetika)**

= skupina léčiv primárně určených pro jinou indikaci než je bolest

**Antiepileptika, antidepressiva,
antipsychotika**

Opioidní analgetika

Neopioidní analgetika

Slabá

Silná

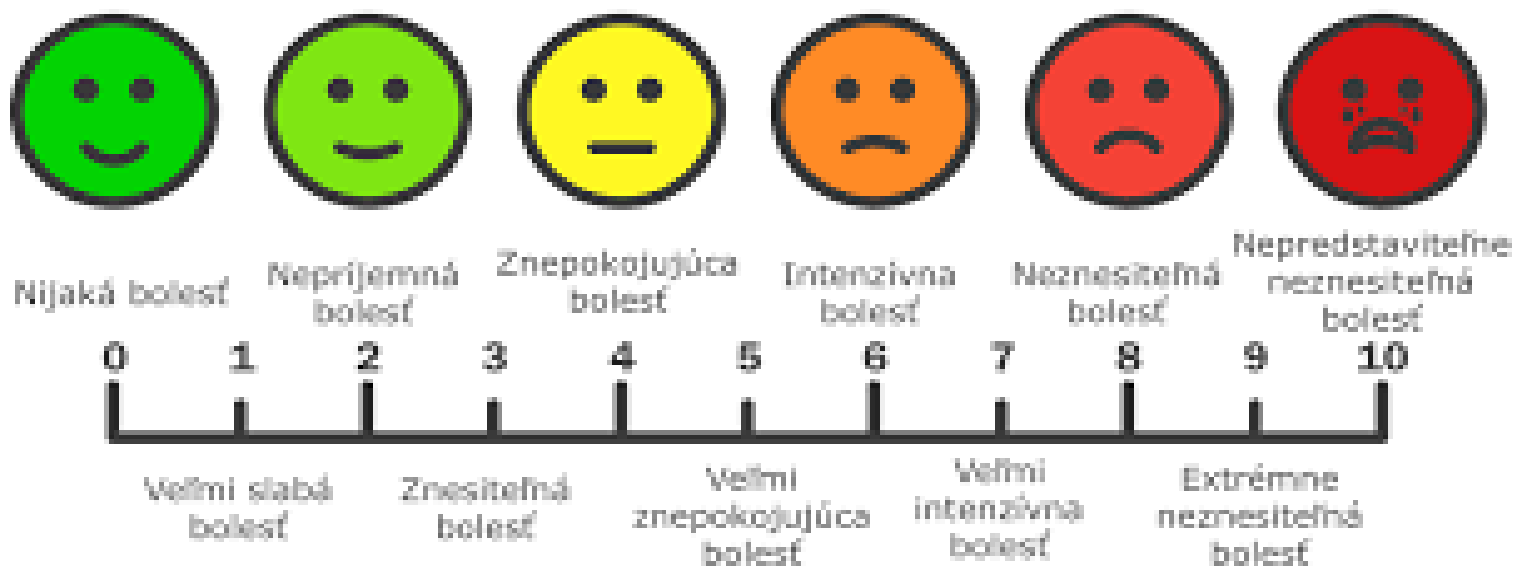
**Analgetika –
antipyretika
A-A**

**Nesteroidní
protizánětlivé
látky NSPZL
(NSAID)**

Jak změřit bolest?

Jak objektivizovat subjektivní pocity?

Prostředkem jsou vizuální a číselné měřicí škály **VAS**
(**V**isual **A**nalogue **S**cale)



Vizuální škála

Číselná
(analogová)
škála

Obecné zásady farmakoterapie bolesti

Třístupňový analgetický žebříček WHO

1. stupeň (VAS 0-4)

neopioidní analgetika ± adjuvantní analgetika

2. stupeň (VAS 4-7)

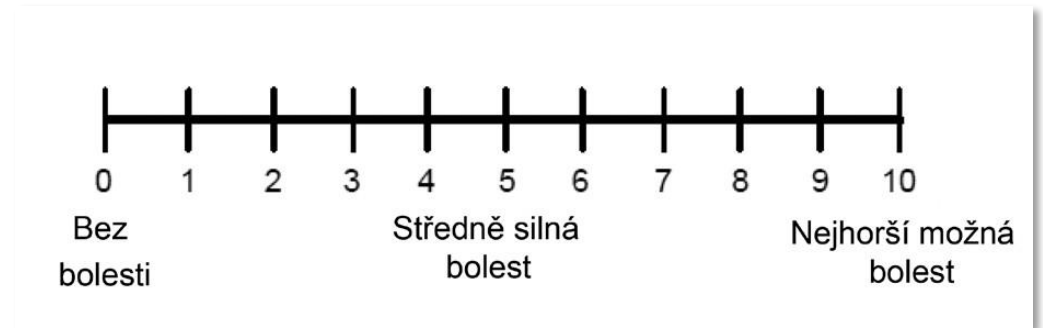
bolest přetrvává, zesiluje, nejsou změny v objektivním nálezů

slabá opioidní analgetika ± **neopioidní analgetika** ± adjuvantní analgetika

3. stupeň (VAS 7-10)

bolest přetrvává, zesiluje, není indikace pro jinou léčbu

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



Opioidní analgetika = anodyna

Získávají se z **OPIA**

AN = předpona
vyjadřující zápor

ODYNE = bolest

Opium používali již Sumerové a Egyptané
Přírodně se vyskytující alkaloidy:

morfin, thebain, kodein, papaverin

- Morfin vyizolovaný v roce 1803 (*Morpheus – bůh snění*)
- Dnes množství syntetických a polosyntetických derivátů

fentanyl, buprenorfin, oxykodon,...

LF: náplasti, bukální film, tbl.s řízeným
uvolňováním



Opioidní analgetika = anodyna

Mají velmi silný analgetický účinek

tlumí somatické i viscerální bolesti, potlačují psychickou složku bolesti a emotivní reakci na bolest

??

OPIÁTY X OPIOIDY

Latky přírodního původu strukturálně morfinu s analgetickými účinky.

Opioidní analgetika syntetická i polosyntetická + **endogenní** opioidní peptidy.

Opioidní analgetika = anodyna

Mechanismus účinku

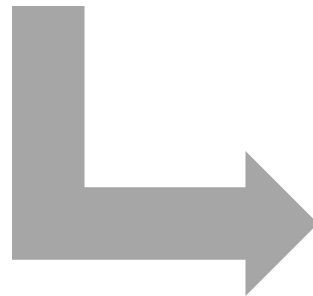
Jsou to agonisté opioidních receptorů ⇒

stimulují **SPECIFICKÉ OPIOIDNÍ RECEPTORY**

(endogenní ligandy: endorfiny, enkefaliny, dynorfiny; GPCR receptory – G_i protein)

Tyto receptory se nacházejí:

- v CNS (míše, mozku) i
- na periferii

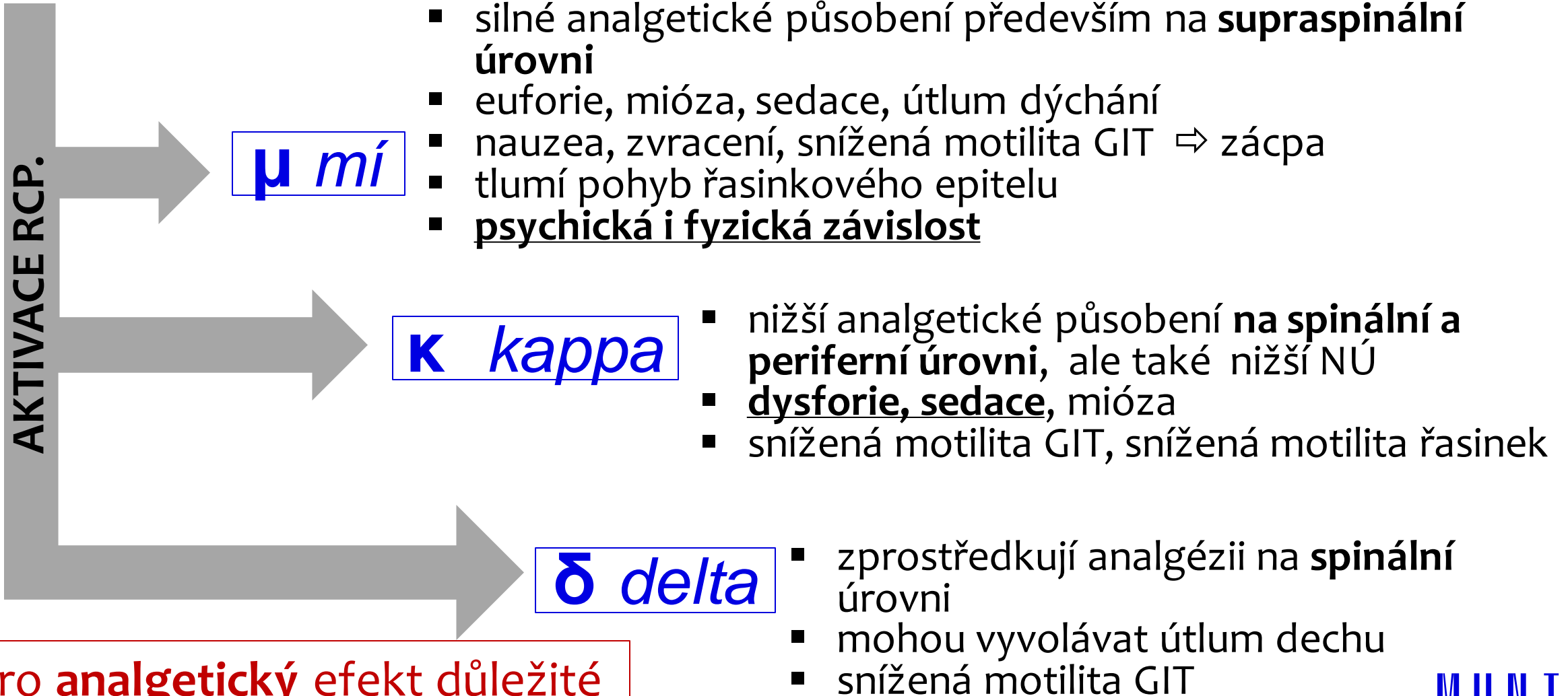


μ *mí*

κ *kappa*

δ *delta*

OPIOIDNÍ RECEPTORY



Pro analgetický efekt důležité hlavně receptory μ a κ

Rozdělení opioidních analgetik

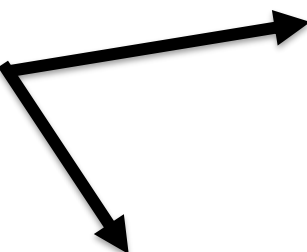
- ❖ **Silní opioidní agonisté**
- ❖ **Středně silní a slabí opioidní agonisté**
- ❖ **Parciální agonisté/ smíšené agonisté -antagonisté**
- ❖ **Atypické opioidy**
- ❖ **Antagonisté opioidních receptorů**

❖ Silní opioidní agonisté

**Vzniká tolerance!
Hrozí vznik závislosti!**

Zástupci: morfin, metadon, oxykodon, fentanyl, sufentanyl...

MÚ: selektivní působení na μ receptoru \Rightarrow **silné analgetické působení**

NÚ:  **CNS**

- sedace
- mióza
- euforie \Rightarrow psychická a fyzická závislost
- útlum dechového centra \Rightarrow antitusické účinky
- stimulace *area postrema* \Rightarrow nauzea, zvracení



Periférie

- **GIT:** snížení motility \Rightarrow **obstipace**
- **Urogenitální trakt:** retence moči
- **Dýchací systém:** snížená motilita řasinkového epitelu
- **KVS:** vazodilatace až ortostatická hypotenze
- **Zvýšený svalový tonus až rigidita**

Indikace:

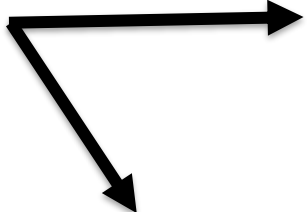
- Chronické bolesti (nádorové onemocnění)
- Akutní bolesti (po operaci, úrazu, AIM)
- Premedikace před celkovou anestézií

❖ Středně silní a slabí opioidní agonisté

Menší riziko
vzniku
závislosti

Zástupci: kodein, dihydrokodein

MÚ: 10% se metabolizuje na morfin \Rightarrow působení na opioidních receptorech, nejvíce na μ receptoru \Rightarrow **analgetické působení**

NÚ:  **CNS**

- ospalost, mióza
- euforie \Rightarrow psychická a fyzická závislost
- útlum dechového centra \Rightarrow **antitusické účinky**
- stimulace *area postrema* \Rightarrow nauzea, zvracení

Periférie

- Sucho v ústech, alergie
- **GIT:** snížení motility \Rightarrow **obstipace**
- **Urogenitální trakt:** retence moči
- **Dýchací systém:** snížená motilita řasinkového epitelu
- **KVS:** vazodilatace až ortostatická hypotenze

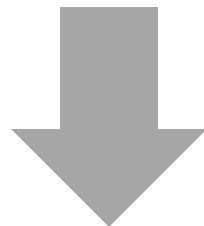
Indikace:

- Analgetické působení v kombinaci s dalšími látkami (paracetamol, ASA,..)
- Antitusické působení

❖ Parciální agonisté a směšení agonisté/antagonisté

Zástupci: buprenorfin, nalbufin

Menší riziko
vzniku závislosti



MÚ:

Parciální agonista μ rcp. \Rightarrow **využití u odvykací terapie na opioidech**

Antagonista κ rcp.

NÚ:

Po vyšších dávkách dechová deprese

Vysoký first pass efekt \Rightarrow

podává se transdermálně nebo sublingválně

Indikace:

- Odvykací terapie
- Analgetikum

❖ Parciální agonisté a smíšení agonisté/antagonisté

Zástupci: buprenorfin, nalbufin

Menší riziko
vzniku závislosti

MÚ:

Antagonista μ rcp. \Rightarrow nemá euforický efekt, nepůsobí útlum dechového centra, nevyvolává halucinace a disociativní stavy

Agonista κ rcp. \Rightarrow to způsobuje NÚ

NÚ:

Sedace, zvracení, nauzea, dysforie

Indikace:

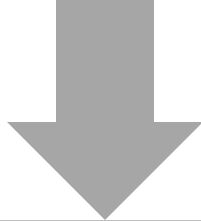
- Léčba bolesti
- Předoperační analgésie

Nelze využít u odvykací terapie na opioidech
 \Rightarrow vedl by k abstinčním příznakům

❖ Atypické opioidy

**Menší riziko
vzniku závislosti**

Zástupci: tramadol, tapentadol



MÚ: (kombinovaný)

- slabá stimulace μ -rcp. \Rightarrow až 6x menší analgetický účinek než morfin
- inhibice zpětného vychytávání noradrenalinu (NA)
- zvýšené uvolňování serotoninu

NÚ:

Závratě, nauzea, zvracení

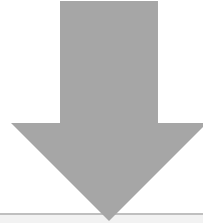
Indikace:

- Léčba bolesti

❖ Atypické opioidy

**Menší riziko
vzniku závislosti**

Zástupci: tramadol, tapentadol



MÚ: (duální)

- stimulace μ -rcp. \Rightarrow analgézie je vyšší než u tramadolu, srovnatelné s oxykodonem
- inhibice zpětného vychytávání noradrenalinu (NA)

NÚ:

Závratě, sedace, zvracení, úzkost, zácpa
(přesto menší a méně závažné než oxykodon)

Indikace:

- Léčba bolesti

❖ Antagonisté opioidních receptorů

Zástupci: naloxon, naltrexon, metylnaltrexon



MÚ: antagonisté všech opioidních receptorů

Indikace:

- **Léčba intoxikace opioidy** (kompetitivní antagonisté)
- **Léčba dechové deprese** vyvolaná opioidy (intoxikace opioidy)
- **Probuzení z anestezie vyvolané opiáty** (ataranalgezie, neuroleptanalgezie)

❖ Antagonisté opioidních receptorů

Zástupci: naloxon, naltrexon, metylnaltrexon



MÚ: antagonistista všech opioidních receptorů

Nepřechází přes HEB

- ⇒ působí antagonisticky na periferní μ -rcp v GIT
- ⇒ neblokuje receptory v CNS – neruší tak analgetický účinek

Indikace:

- Léčba **obstipace vyvolané opioidy** (antagonistické působení)

NÚ:

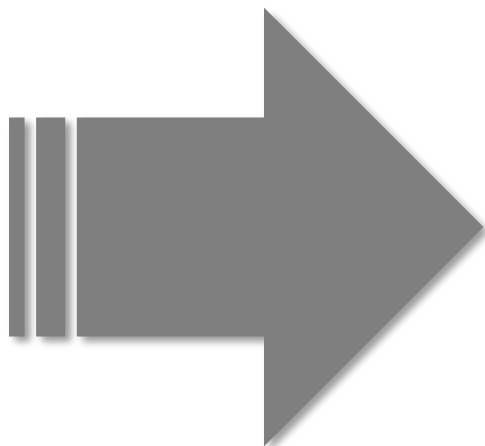
- Zvracení, bolest břicha, průjem, flatulence

Shrnutí nežádoucích účinků opioidů

- **Dechová deprese**
- **Nauzea a zvracení**
- **Sedace, útlum kognitivních funkcí**
- **Zácpa**
- **Vznik závislosti**
- **Zvýšená pohotovost ke křečovým stavům (epilepsie)**
- **Zvýšení intrakraniálního tlaku**

Jak vypadá intoxikace opioidy?

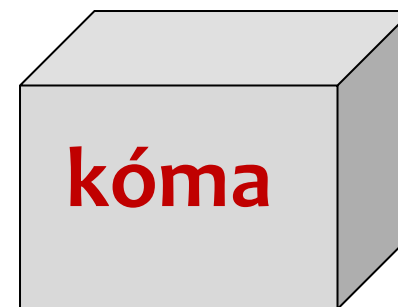
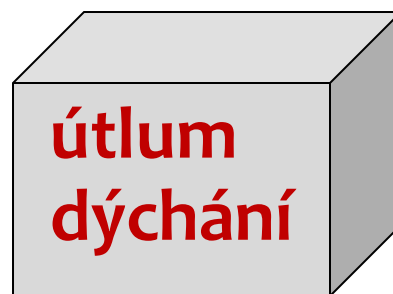
- nevolnost
- zčervenání a pocit tepla v obličeji
- hučení v uších
- apatie...



- mióza
- kůže je cyanotická a studená
- povrchové dýchání a postupně jeho útlum
- hluboký spánek
- porucha vědomí až kóma



TRIÁDA PŘÍZNAKŮ:



Nejčastěji bývá intoxikace po předávkování heroinem

HEROIN (diacetylmorfin)

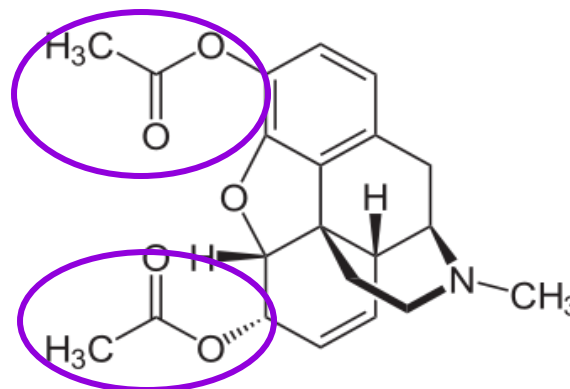
Polosyntetický opioid, vyráběn z opia

Od roku 1898 do 1910 prodáván jako „nenávyková náhražka morfinu“ a jako dětská medicína proti kašli (!!)

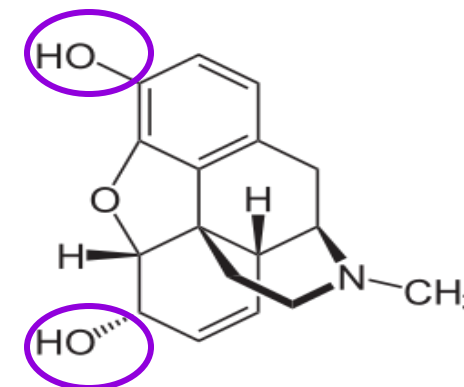


Je silně návykový.
Aplikován intravenózně
nebo se šňupe

Intranazální aplikace



Heroin



Morfin

tzv. český heroin (braun) – není heroin, ale směs opioidů vyrobených z kodeinu, účinek podobný morfinu

Předeepisování opioidů

podléhá přísné evidenci

Píše se na **recept** nebo **žádanku** s modrým pruhem



- Píše se na něj pouze 1 druh LP (omamné látky - OL I a psychotropní látky - PL II)
- nelze použít opakovací recept

originál + 2 průpisy



- Píše se na něj max. 5 druhů LP (omamné látky - OL I a psychotropní látky - PL II)

originál + 3 průpisy

The image shows a template for a medical prescription form. At the top, there are fields for 'Kód zdravotní pojišťovny' and 'Recept na léčbu přípravky obsahující omamné látky a/či psychotropní látky a/či'. Below this, there are fields for 'Příjmení a jméno', 'Identifikační číslo pojistkyně', and 'Datum narození'. A large blue diagonal stripe runs from the bottom-left to the top-right across the main body of the form. At the bottom, there are fields for 'Datum', 'Radilo poskytovatele zdravotní péče', 'Číslo lékařské karty', and 'Číslo lékařské karty'. At the very bottom, there are fields for 'Připravil', 'Vydal', and 'Podal'.

Neopioidní analgetika

Analgetika – antipyretika A-A

- tlumí bolest
- snižují teplotu

Nesteroidní protizánětlivé látky NSPZL (NSAID)

- tlumí bolest
- snižují teplotu
- působí protizánětlivě

Tyto skupiny se částečně překrývají



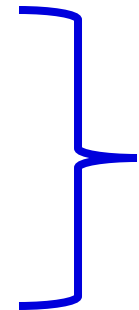
NSPZL (nesteroidní protizánětlivé látky)

NSAIDs (non-steroidal antiinflammatory drugs)

Mechanismus účinku:

Blokují vznik prostanoidů

- prostaglandinů (PG)
- tromboxanů (TX)
- prostacyklinů (PGI₂)



Jsou zodpovědné za bolest,
zánět a teplotu

inhibicí **cyklooxygenázy (COX-1 a COX-2)** a to

- s různou intenzitou
- s různou selektivitou příp.
- s různou mírou preference COX-1 /COX-2

Izofomy cyklooxygenázy

COX-1- konstitutivní

vznikají prostanoidy zajišťující **fyziologické funkce**
(ochrana sliznic GITu, při krevním srážení – agregace krevních destiček)

COX-2- inducibilní

vznikají prostanoidy, které se uplatňují při **zánětu, horečce a bolesti**

Steroidní antiflogistika

Fosfolipidy v buněčné membráně

Glukokortikoidy



lipokortin



~~FOSFOLIPÁZA A2~~

Nesteroidní antiflogistika

NSAIDs



KYS. ARACHIDONOVÁ



~~CYKLOOXYGENÁZA~~

~~LIPOXYGENÁZA~~

Metabolismus kyseliny arachidonové

~~PROSTAGLANDINY~~



- bolest
- horečka
- záněť
- snižují tvorbu HCl
- zvyšují tvorbu žaludečního hlenu
- kontrakce dělohy
- v ledvinách ovlivňují vylučování Na⁺ a H₂O

~~PROSTACYKLIN~~



- vazodilatace
- snižují agregaci trombocytů

~~TROMBOXAN~~



- vazokonstrikce
- zvyšují agregace trombocytů

~~LEUKOTRIENY~~



- vazokonstrikce
- zvyšují agregaci trombocytů
- aktivace fagocytů, chemotaxe
- astma, průjem

ROZDĚLENÍ

dle chemické struktury

1. Deriváty kyseliny salicylové (NSAIDs)
2. Deriváty anilinu (A-A)
3. Pyrazolony (A-A)
4. Deriváty kyseliny propionové (NSAIDs)
5. Deriváty kyseliny octové (NSAIDs)

dle míry preference COX-1 /COX-2

1. Neselektivní inhibitory
COX 1 i COX-2

2. Preferenční inhibitory COX-2
nimesulid, meloxicam

3. Specifické inhibitory COX-2
(100x specifitější vazba na COX-2 než na COX-1)
koxiby
(zvýšené kardiovaskulární riziko!)

NESELEKTIVNÍ INHIBITORY

COX-1 i COX-2

1. Deriváty kyseliny salicylové

MÚ:

Neselektivní inhibice
obou izoforem
cyklooxygenázy:
COX-1 + COX-2

Vlastnosti:

- analgetické
- antiflogistické
- antipyretické
- antiagregační (inhibice agregace destiček)

Zástupce:

kyselina acetylsalicylová (ASA)

NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY

- GI: nauzea, dyspepsie, krvácení, vředová choroba
- Ledviny: nefropatie, snížení glomerulární filtrace (chybí prostaglandiny)
- Zvýšená krvácivost: - inhibice agregace trombocytů (chybí tromboxany)
- Alergie: bronchospasmus (aspirinové astma), svědění, vyrážka, anafylaktický šok (zvýšená tvorba leukotrienů)
- Salicylismus (při vysokých dávkách): poruchy sluchu, tinnitus, hluchota, vertigo

1. Deriváty kyseliny salicylové

MÚ:

Neselektivní inhibice
obou izoformem
cyklooxygenázy:
COX-1 + COX-2

Vlastnosti:

- analgetické
- antiflogistické
- antipyretické
- antiagregační (inhibice agregace destiček)

Zástupce:

kyselina acetylsalicylová (ASA)

KONTRAINDIKACE:

Nedávat dětem do 12 (16) let !!

(hrozí Reyův syndrom – vzácná encefalopatie 1: 100 000)

- Nedávat matkám ve 3. trimestru gravidity, při kojení
- Nedávat u pacientů:
 - s hemofílií**
 - vředovou chorobou gastroduodena**
- Nedávat při alergiích

2. Deriváty anilinu

MÚ:

Neselektivní inhibice
cyklooxygenázy –
především izoformy v CNS

Vlastnosti:

- analgetické
- antipyretické
- **nemá** protizánětlivé působení
- **neovlivňuje** krevní srážlivost

Zástupce:

paracetamol (acetaminofen)

FARMAKOKINETIKA:

Biotransformuje se přes toxický metabolit, který je detoxikován konjugací s **glutathionem**.

Při předávkování se vyčerpá glutathion může vyčerpat ⇒ **toxický metabolit se začne hromadit**

⇒ **nekróza hepatocytů (hepatopatie)**

Antidotum: N-acetylcystein (donor SH skupin)

NÚ: alergie, komorbidity (hepatopatie, nefropatie)

3. Pyrazolony

MÚ:

Neselektivní inhibice
cyklooxygenázy

Vlastnosti:

- analgetické
- antipyretické
- ve vysokých dávkách i
protizánětlivé
- **spasmolytické**

Zástupce:

metamizol

Bývá často kombinován se spasmolytiky
(+pitofenon +fenpiverin) – **Algifen**
(+pitofenon) = **Algifen Neo**

NÚ:

Při terapeutických dávkách jsou vzácné

Upozornění:

Prochází placentou a metabolity se dostávají ve
značném množství do mléka

4. Deriváty kyseliny propionové

MÚ:

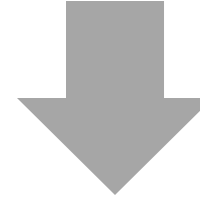
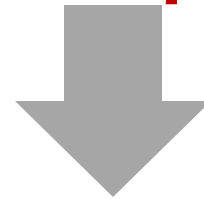
Neselektivní inhibice
cyklooxygenázy

Vlastnosti:

- analgetické
- antipyretické
- protizánětlivé

Zástupci:

ibuprofen, naproxen



Nejlépe tolerované

NSAIDs, má dobrý efekt
a málo NÚ.

Podáván i dětem.

Má delší biologický
poločas než ibuprofen

(1-2 x denně)

Je šetrný ke GIT

5. Deriváty kyseliny octové

MÚ:

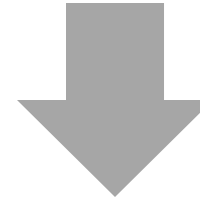
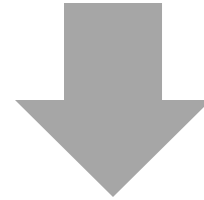
Neselektivní inhibice
cyklooxygenázy

Vlastnosti:

- analgetické
- antipyretické
- protizánětlivé

Zástupci:

diklofenak, indometacin



**Podáván v LF s řízeným
uvolňováním**

Má více NÚ než ASA, ale
méně než indometacin

KI:

- cerebrovaskulární
onemocnění
- srdeční selhání
- duodenální vředy

Pouze pro akutní stavy

(je to velmi silný
inhibitor a má proto i
velké NÚ)

Častá indikace:

Akutní záchvat dny
(zvyšuje vylučování
kyseliny močové)

PREFERENČNÍ INHIBITORY

COX-2

MÚ:


Preferenčně inhibují
cyklooxygenázu COX-2

Zástupci:

nimesulid, meloxikam

Vlastnosti:

- analgetické
- antipyretické
- protizánětlivé



Kromě inhibice COX-2 **inhibuje syntézu enzymů** degradujících chrupavku a vychytává kyslíkové radikály (revmatické bolesti)

Má **méně nežádoucích účinků na GIT** než neselektivní inhibitory.

NÚ: hepatotoxicita

Max. délka terapie 15 dnů

SPECIFICKÉ INHIBITORY

COX-2

MÚ:

Specificky (až 100x více) inhibují cyklooxygenázu COX-2 než COX-1

Zástupci:

Koxiby (celekoxib)

Vlastnosti:

- analgetické, **ale účinek nastupuje velmi pozvolna (nelze pro akutní stavy)**
- protizánětlivé

- neovlivňují agregaci destiček
- neovlivňují průtok krve ledvinami
- mají nižší NÚ v GITu

ALE způsobují komplikace kardiovaskulární, cerebrovaskulární a tromboembolické (vzrůstá s velikostí denní dávky a délkou léčby)

Nežádoucí účinky NSAIDs vyplývající

z inhibice COX-1:

GIT: ↓ cytoprotektivně působících PGE_2 , PGI_2
⇒ eroze, ulcerace, vředy

Trombocyty: ↓ TXA_2 - inhibice agregace destiček
⇒ zvýšená krvácivost

Ledviny: ↓ PGE_2 , PGI_2 autoregulace renálních funkcí
⇒ renální selhání

Bronchy: ↑ produkce LT vede u predisponovaných jedinců k bronchokonstrikci
⇒ astmatický záchvat

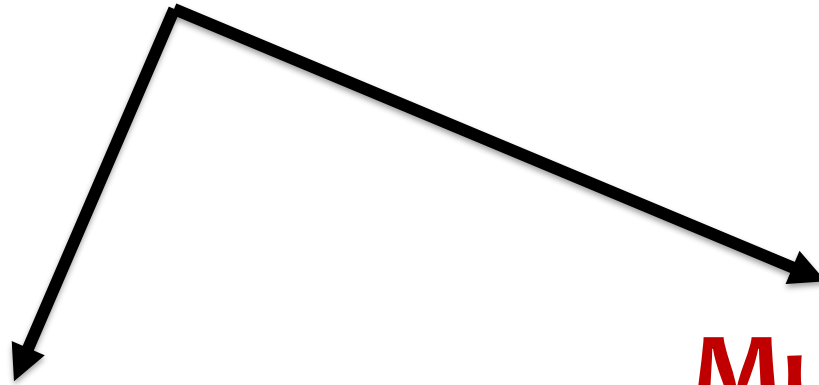
Děloha: ↓ PGE/F : inhibice uterokontrakce
⇒ prodloužení a komplikace porodu

z inhibice COX-2 (koxiby):

tromboembolické
kardiovaskulární
cerebrovaskulární komplikace

SPASMOLYTIKA

uvolňují křeče hladkého svalstva



Neurotropní

MÚ: působí **prostřednictvím VNS** (antagonisté M rcp.)
PARASYMPATOLYTIKA

Muskulotropní (syn. myotropní)

MÚ: působí různými mechanismy **přímo na buňky hladké svaloviny** zasahují do biochemie svalové kontrakce (blokáda Ca_L^{2+} kanálů, aktivace K^+ kanálů..)

INDIKACE:

- spasmus hladkého svalstva různé etiologie (renální a biliární koliky)
- spasmooanalgesie před a po vyšetřeních či operacích
- spastická dysmenorhea

Neurotropní SPASMOLYTIKA

Parasympatolytika – fungují přes VNS

- Látky, které přestupují do CNS (mají terciární N v molekule)
atropin (má i centrální NÚ, aplikuje se parenterálně, kombinuje se s papaverinem)
- Látky, které **ne**přestupují do CNS (mají kvarterní N v molekule)
butylskopolamin ovl. hladké svalovstvo GIT, urogenitál.t. a žlučník
fenpiverin působí navíc i na svěrače
- Močové spasmolytikum
solifenacin (selektivní antagonistá M_3 rcp.)

Muskulotropní SPASMOLYTIKA

nemají vliv na nervovou regulaci

mebeverin

blokuje Na⁺ a Ca²⁺ kanály, ale nemá anticholinergní účinky (parasymptolytické)

pitofenon

využívá se pouze v kombinaci s jinými spasmolytiky a analgetiky ⇒

spasmoanalgetika:

Algifen

(+ metamizol + fempiverin) – tablety

Algifen Neo

(+ metamizol) – perorální kapky

Spasmopan

(+ paracetamol + kodein + fempiverin) - čípek

Děkuji Vám za pozornost!

