MUNI
MED

Farmakoterapie bolesti

Bolest

„subjektivní nepříjemný smyslový a emoční zážitek spojený se skutečným nebo potenciálním poškozením tkáně, s odezvou v oblasti motorické a vegetativní“

MUNI MED

Bolest- rozdělení

A) Podle délky trvání

1) akutní: signál choroby, nebezpečí, narušení integrity organismu...

2) chronická: déle než 3-(6) měsíců / **neobvykle dlouho pro danou chorobu, poruchu**

MUNI MED

Bolest- rozdělení

A) Podle délky trvání

- **akutní** – fyziologický smyslový vjem, který nás informuje o podnětech hrozících poškozením tkáně, mobilizuje obranné síly organismu s cílem odstranit vyvolávající příčinu

- **chronická** – patologická, ne vždy lze vyvolávající nemoc léčit, nebo vůbec zjistit příčinu bolesti, někdy bolest přetrvává i po odstranění příčiny → je obtížné zjistit, zda bolest vznikla v důsledku přetrvávající patologické aktivity v nervových zakončeních v periferii, nebo je zdrojem CNS

MUNI MED

Bolest - rozdělení

B) Dle patofyziologie

1) Nociceptivní bolest – dráždění nociceptorů

Terapie: „analgetický žebříček“ (dále; netýká se agresívního postupu v léčbě u onkologické nebo průlomové bolesti)

MUNI MED

Bolest - rozdělení

B) Dle patofyziologie

2) Neuropatická bolest a neuralgie:

Terapie: antidepresiva a **antikonvulziva** (event. kombinace s opioidy nebo některými myorelaxanciemi; neuroprotektivní vitaminy – thiamin; antimigrenotika ze skupiny tzv. triptanů; antipsychotika = neuroleptika)

3) Psychogenní:

Somatizační, hypochondrická, somatoformní porucha

Terapie: psychofarmaka (AD - TCA, SSRI,...; anxiolytika, NL=AP)

MUNI MED

Speciální typy bolesti

- **neuralgie**

  ostrá, záchvatovitá, postihuje periferní nebo kraniální nervy (často trigeminus, facialis) → po traumat.

  poškození, útlakem, virové onemocnění, hlavně herpetické, metabolické (DM)

- **bolest při chronické kompresi periferních nervů a nervových kořenů**

  hernie meziobratlových disků, stlačení nervu v kostním kanálku → bolest + parestezie, bolest získává pálivý charakter

MUNI MED

Speciální typy bolesti

- **ischemická bolest**

  je důsledkem poruchy prokrvení myokardu, hladkého či kosterního svalstva

- **migrenózní bolest**

  migréna je charakterizována atakami pulsující, převážně unilaterální bolesti hlavy trvající obvykle 4-72 hodin s nauzeou, případným zvracením, fotofobií a fonofobií, trpí jí 12% dospělé populace

MUNI MED

Speciální typy bolesti

- **fantomová bolest**

  bolest vztažená k chirurgicky či traumaticky odstraněné části lidského těla, nejčastěji dolní končetiny; může se však vyskytnout i při odstranění jiných částí těla (ablace prsu, ale např. i po odstranění viscerálních orgánů - střeva); uplatňují se patofyziologické vlivy periferní, centrální i psychogenní; nejčastější výskyt fantomové bolesti po amputaci dolní končetiny se udává až u 85% pacientů

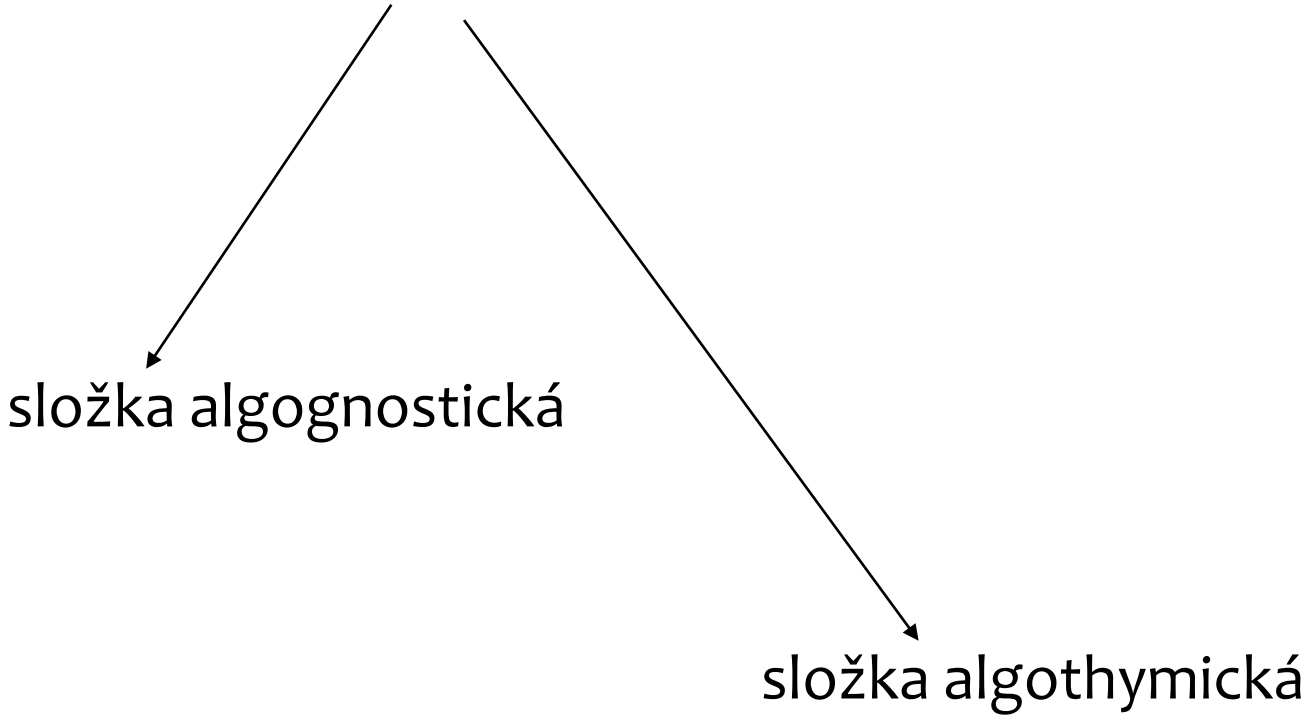
- **průlomová bolest**

  náhlé, přechodné, většinou krátkodobé zhoršení bolesti u pacientů, kteří mají dobře kontrolovanou základní bolest; obvykle se jedná o pacienty léčené opioidy pro onkologickou diagnózu

MUNI MED

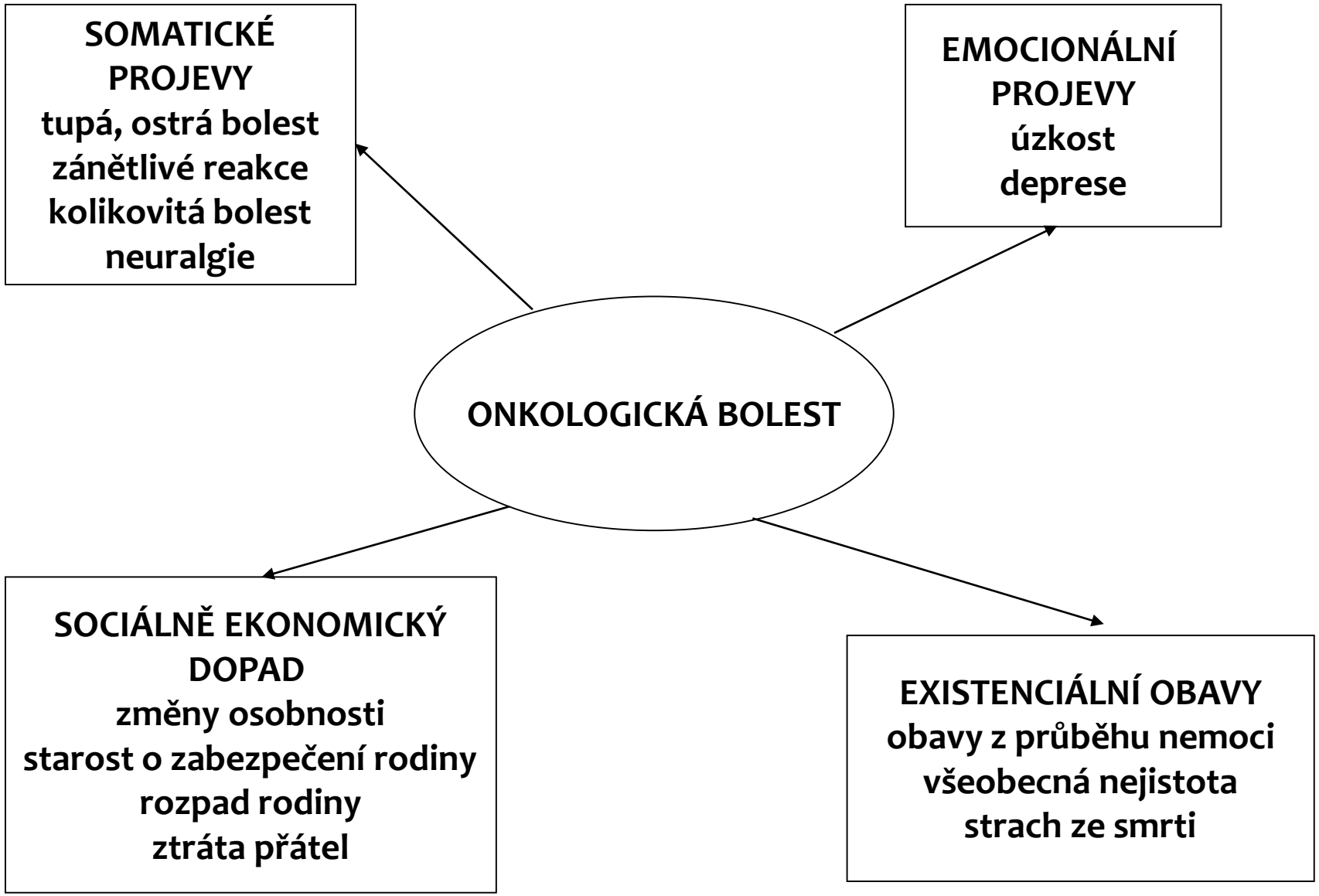
Proces vnímání bolesti

složka algognostická



složka algothymická

MUNI
MED


SOMATICKÉ PROJEVY
tupá, ostrá bolest
zánětlivé reakce
kolikovitá bolest
neuralgie
EMOCIONÁLNÍ PROJEVY
úzkost
deprese
ONKOLOGICKÁ BOLEST
SOCIÁLNĚ EKONOMICKÝ DOPAD
změny osobnosti
starost o zabezpečení rodiny
rozpad rodiny
ztráta přátel
EXISTENCIÁLNÍ OBAVY
obavy z průběhu nemoci
všeobecná nejistota
strach ze smrti

MUNI MED

Bolest - mechanismus vzniku

poškození tkáně → produkce prostaglandinů a dalších látek → působení na nervová zakončení → vedení vzruchu až do mozkových buněk → **BOLEST**

Mediátory bolesti

(ovlivňují nociceptory=receptory bolesti)

„algogenní substance“

bradykinin → + → ↑ PGE (mediátory zánětu)
zvyšují citlivost nociceptorů

histamin

acetylcholin

substance P (pain)

MUNI MED

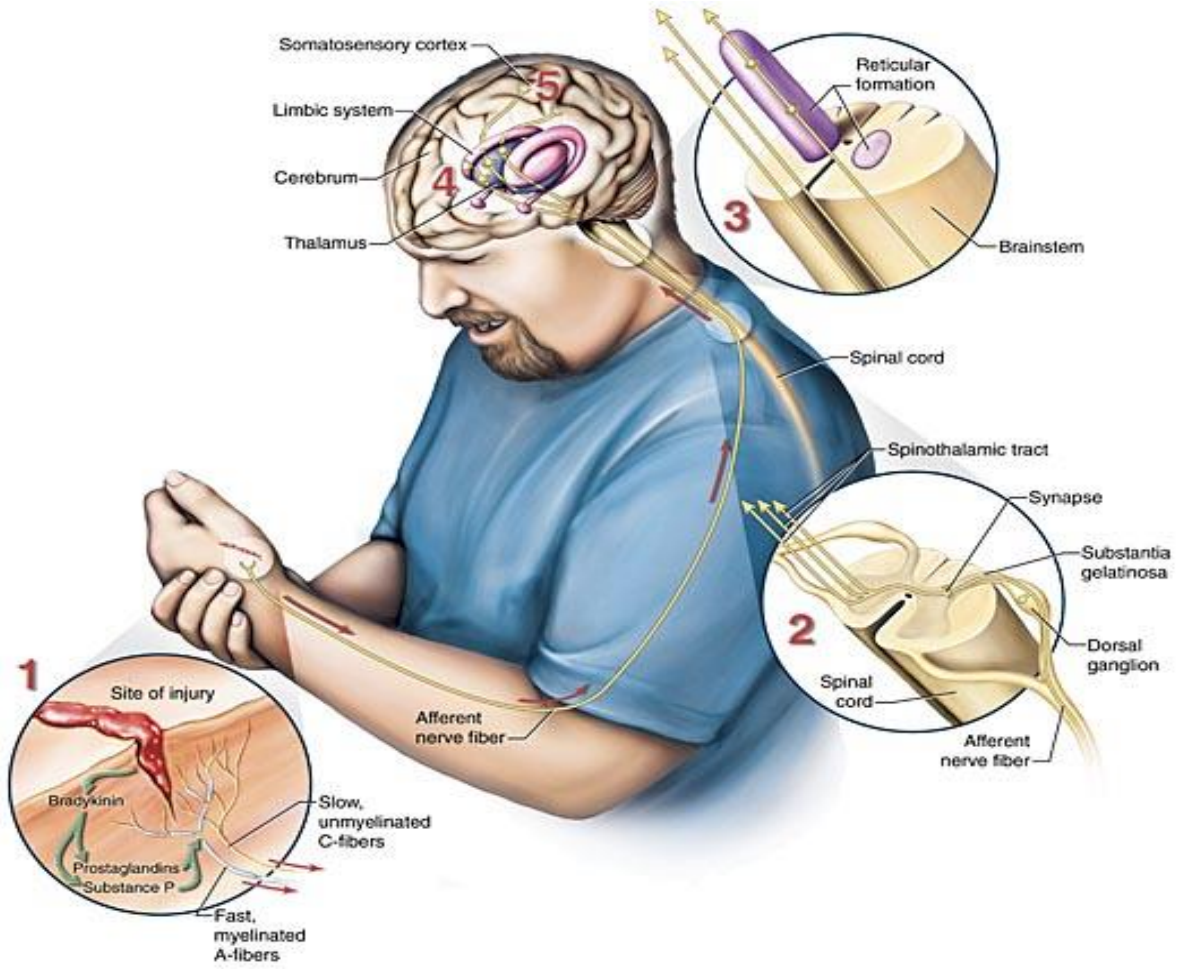
Bolest - mechanismus vzniku

Endogenní bolest tlumící látky:

endorfiny
enkefaliny
dynorfiny
…
zásah na α_2 a NMDA receptory

MUNI
MED

Vedení bolesti



MUNI MED

Farmakologické ovlivnění bolesti

Analgetika – anodyna (opioidy)

Neopioidní analgetika (analgetika – antipyretika, NSPZL)

Lokální anestetika

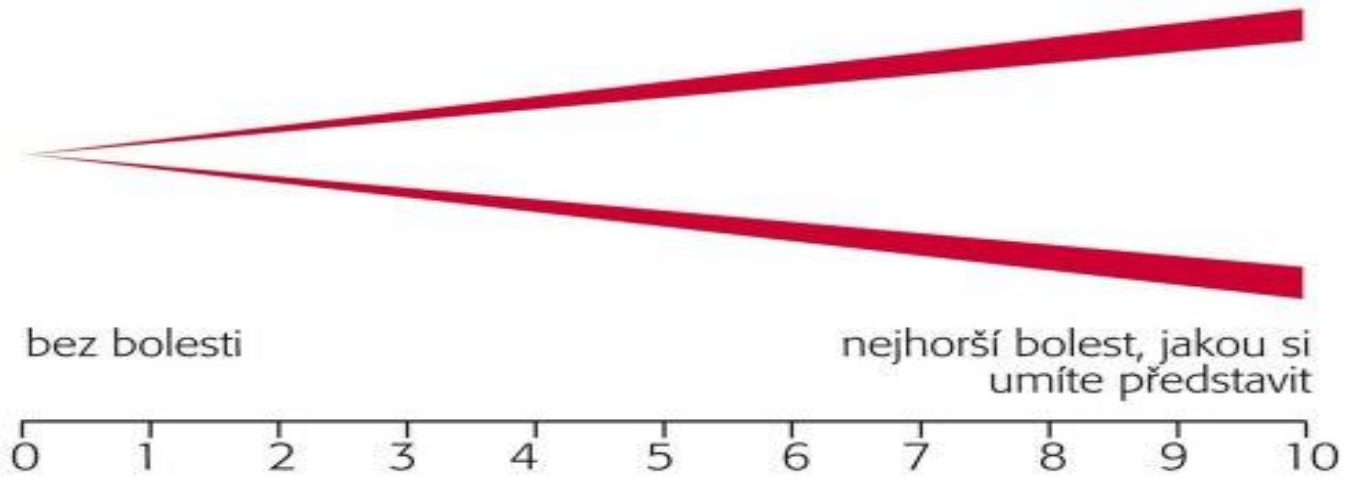
Celková anestetika

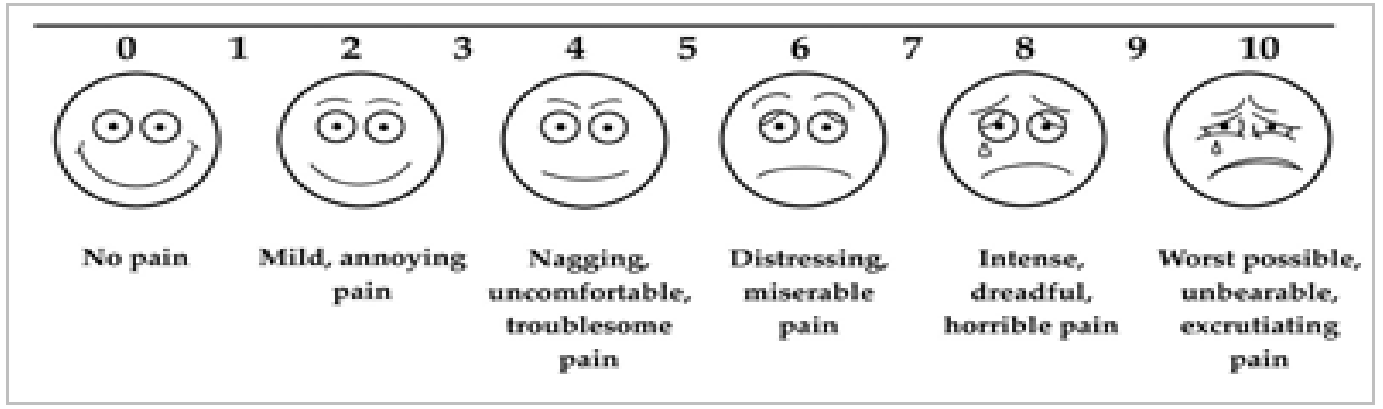
Adjuvantní léčba (antidepresiva, neuroleptika - antipsychotika, antiepileptika - antikonvulziva, antimigrenotika, centrální/periferní myorelaxancia, kortikoidy, bisfosfonáty, kofein…)

MUNI MED

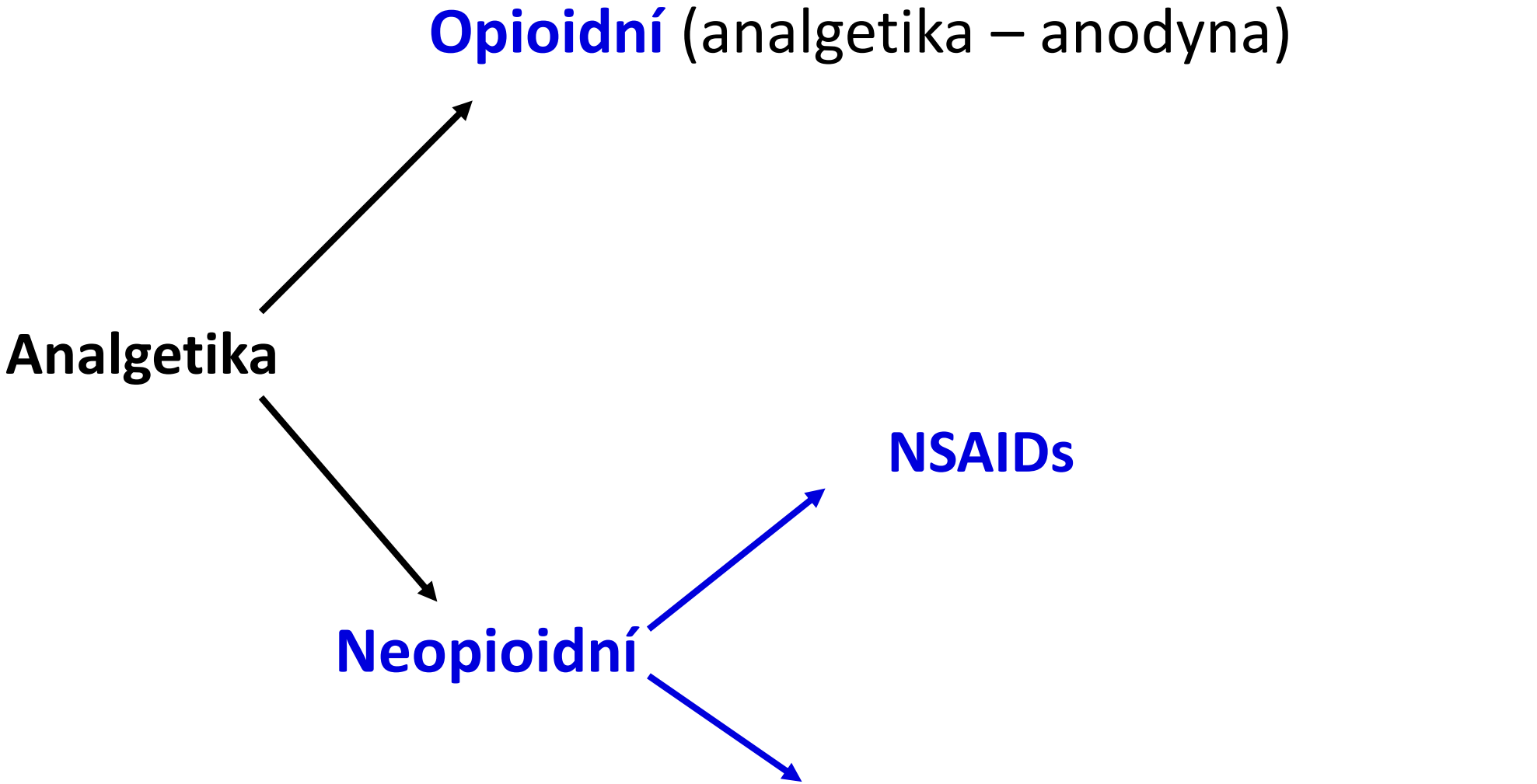
Intenzita bolesti

VAS = vizuální analogová škála 1 – 10.



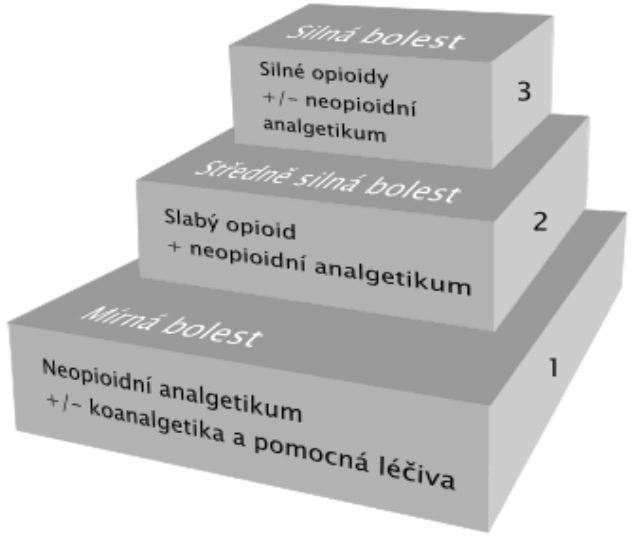


MUNI MED


Opioidní (analgetika – anodyna)
Analgetika
NSAIDs
Neopioidní
Analgetika – Antipyretika

MUNI
MED

Strategie léčby dle intenzity



Analgetický žebříček WHO

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

MUNI MED

Opioidní analgetika

MUNI
MED

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

MUNI MED

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)

MUNI MED

Rozdělení opioidů dle receptorových účinků:

1. Plní agonisté

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

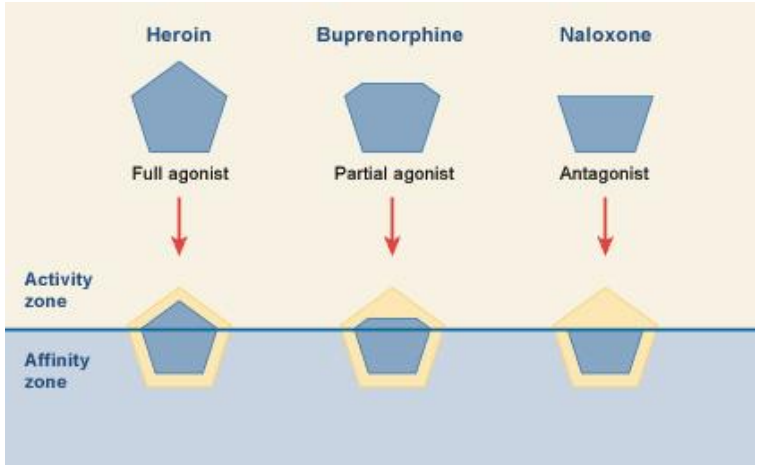
b) **středně a slabě účinní** (kodein, oxycodon)

2. Parciální agonisté (buprenorfin)

Agonisté-antagonisté (pentazocin)

3. Atypické opioidy (tramadol)

4. Antagonisté (naloxon, naltrexon, methylnaltrexon)



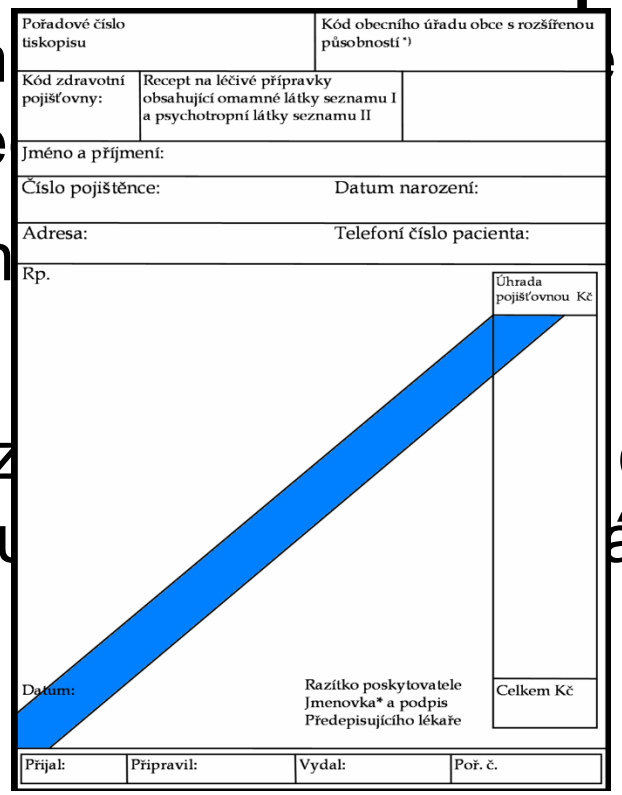
MUNI MED

Farmakologické účinky

Většina silných analgetik → agonisté na μ (κ) receptorech

FK: - **lipofilní** prostupují HEM (fentanyl, sufentanyl), placentu
- vstřebání z GIT → **first pass effect**
- možn[illegible] na účinnější metabolity
- exkre[illegible]

Podání: p.o., paren[illegible]



Návykové látky → z[illegible] craving, abstinenční syndrom
→ podléhají Zákonu[illegible]ách → **Rp. s modrým pruhem**

MUNI MED

Účinky opioidů: centrální

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

MUNI MED

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

MUNI MED

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

MUNI MED

Středně a slabě účinní agonisté

- Kodein
- Dihydrokodein

MUNI MED

Parciální agonisté a agonisté-antagonisté

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

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

MUNI MED

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

MUNI
MED

Antagonisté opioidních analgetik

- **Naloxon**
- **Naltrexon**
- **Methylnaltrexon**

– periferní antagonista → neprochází HEM

- **Nalmefen**

- „kontrolované pití“,“kontrolovaný gambling“

Využití

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

MUNI MED

Nežádoucí účinky opioidů

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

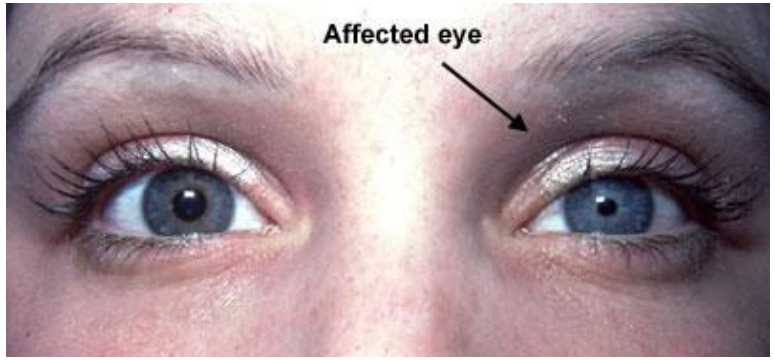
MUNI MED

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



MUNI MED

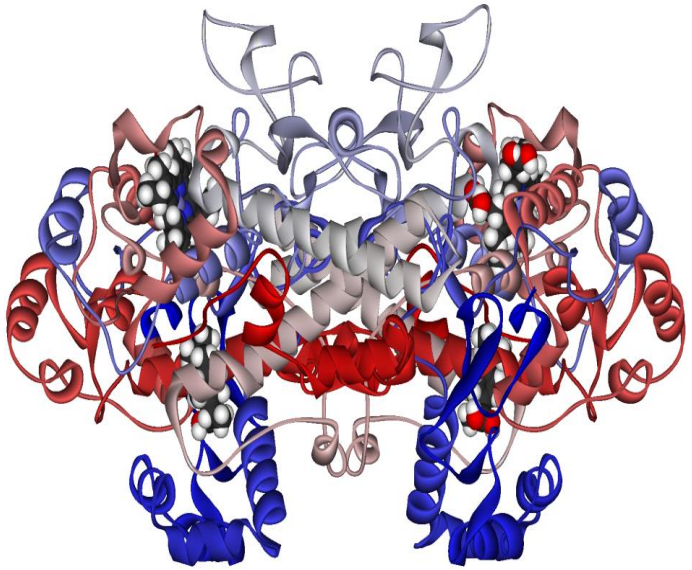
Další indikace opioidů

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

MUNI
MED

MUNI
MED

Nepioidní analgetika



MUNI
MED

Neopioidní analgetika

- **Analgetika – antipyretika**

léčiva snižující horečku a tlumící bolest

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

léčiva působící protizánětlivě, analgeticky, antipyreticky

MUNI MED

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

MUNI MED

Izoformy 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

MUNI MED

NSAIDs

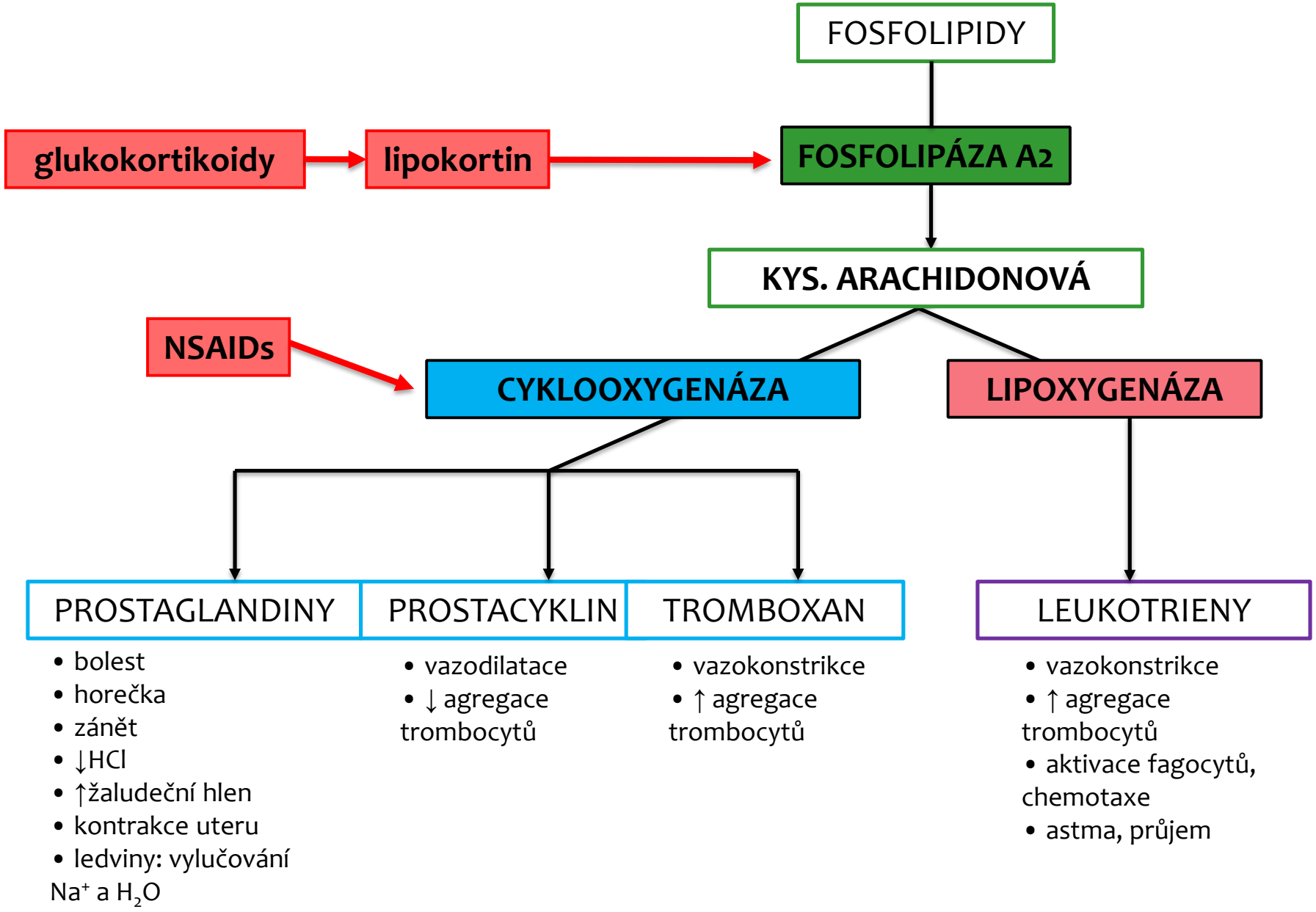
- **Rozdělení podle míry inhibice COX1/COX2**

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

MUNI MED


FOSFOLIPIDY
glukokortikoidy
lipokortin
FOSFOLIPÁZA A2
KYS. ARACHIDONOVÁ
NSAIDs
CYKLOOXYGENÁZA
LIPOXYGENÁZA
PROSTAGLANDINY
PROSTACYKLIN
TROMBOXAN
LEUKOTRIENY
• bolest
• horečka
• zánět
• ↓HCl
• ↑žaludeční hlen
• kontrakce uteru
• ledviny: vylučování Na+ a H2O
• vazodilatace
• ↓ agregace trombocytů
• vazokonstrikce
• ↑ agregace trombocytů
• vazokonstrikce
• ↑ agregace trombocytů
• aktivace fagocytů, chemotaxe
• astma, průjem

MUNI MED

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**

MUNI MED

ASA = acetylsalicylová kyselina

- neselektviní, **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“**

MUNI MED

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

MUNI MED

Deriváty pyrazolonu

ne chronické užívání → NÚ

- propyfenazon

- **metamizol**

častá kombinace se spazmolytiky (fenpiverin, pitofenon)

MUNI MED

Deriváty kys. octové

- **diklofenak**

- 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

MUNI MED

Oxikamy

selektivnější ke COX 2, méně NÚ na GIT

- dlouhý biologický poločas
- nevhodné u pacientů > 65 let

meloxikam

dobrý průnik do synovia → degenerativní onemocnění

MUNI MED

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**

Dinarin

MUNI MED

Specifické inhibitory COX 2 = koxiby

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

celekoxib
etorikoxib
parekoxib

MUNI MED

Analgetika – Antipyretika

MUNI
MED

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

MUNI MED