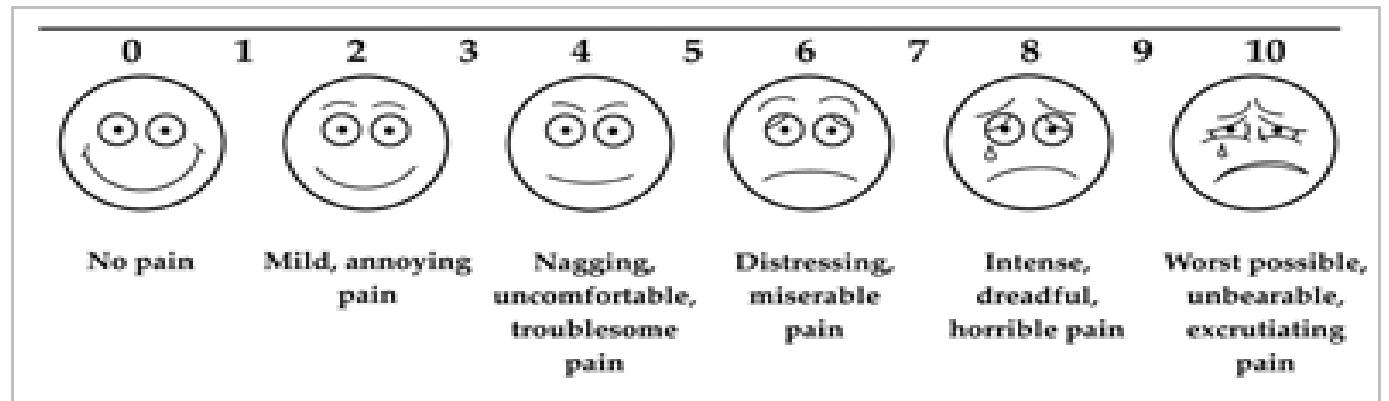
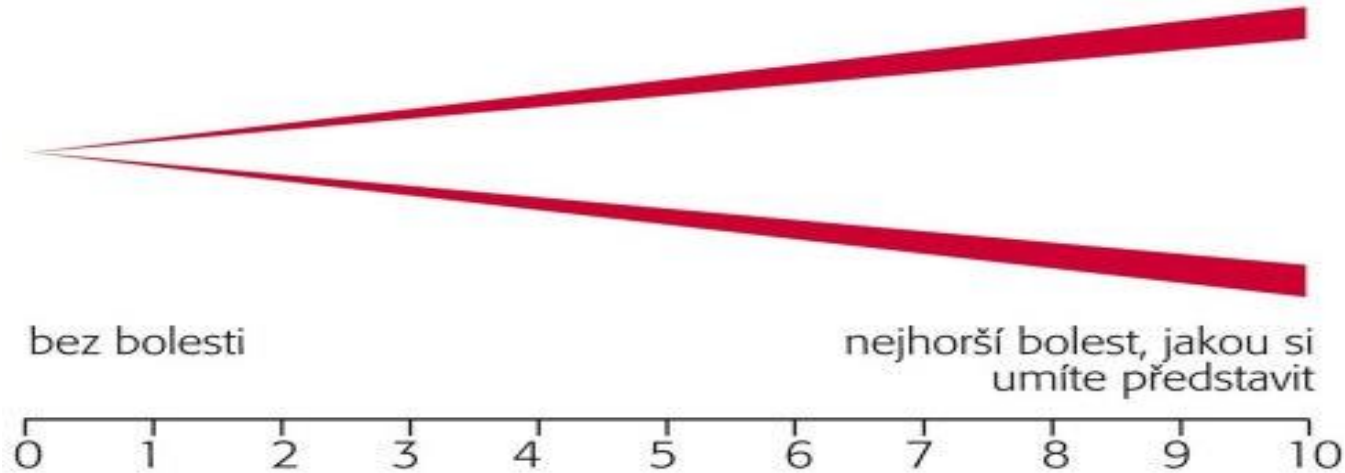


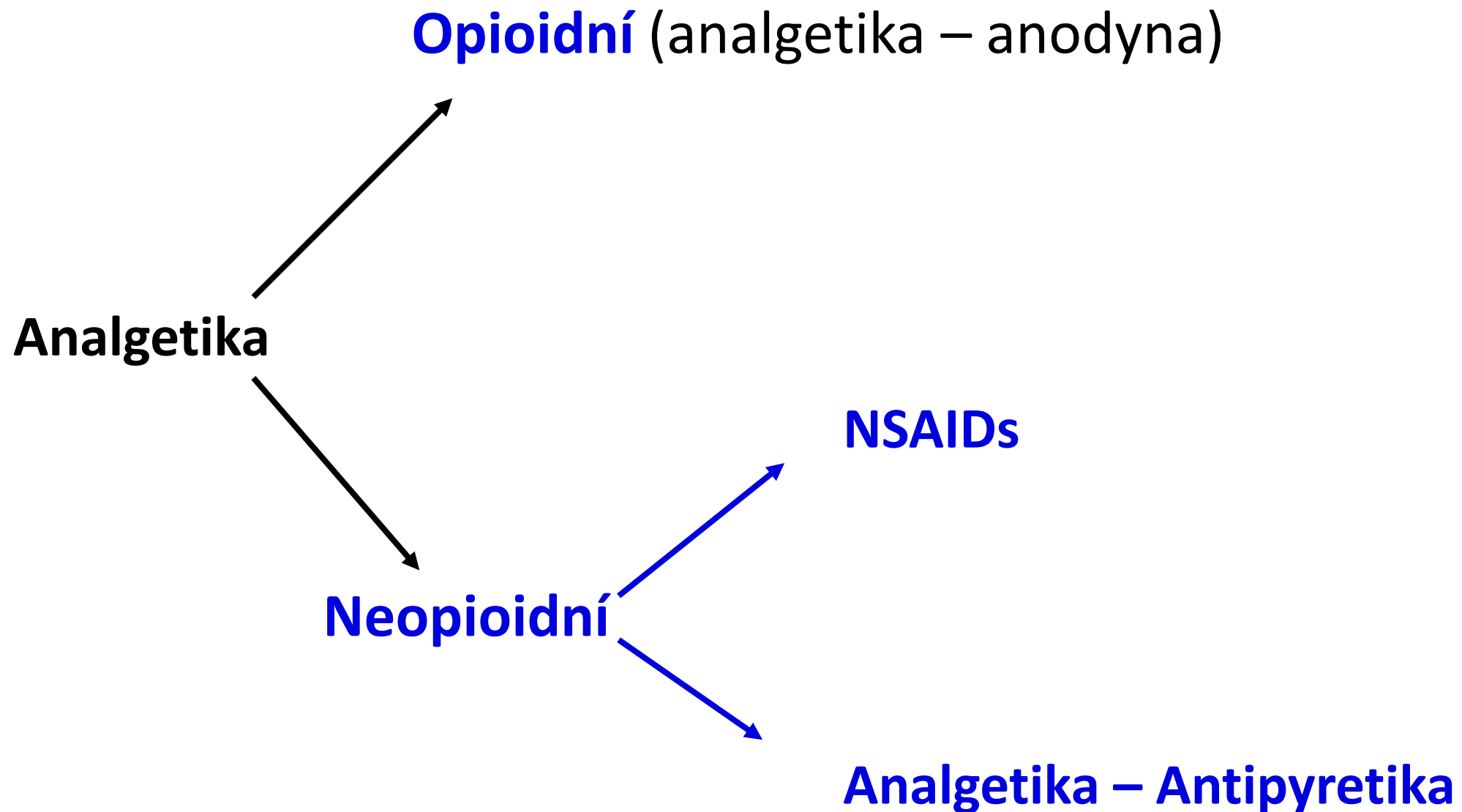
Farmakoterapie bolesti

Petra Amchová

Intenzita bolesti

VAS = vizuální analogová škála 1 – 10.





Strategie léčby dle intenzity

1. stupeň (VAS 0-4)

mírná bolest

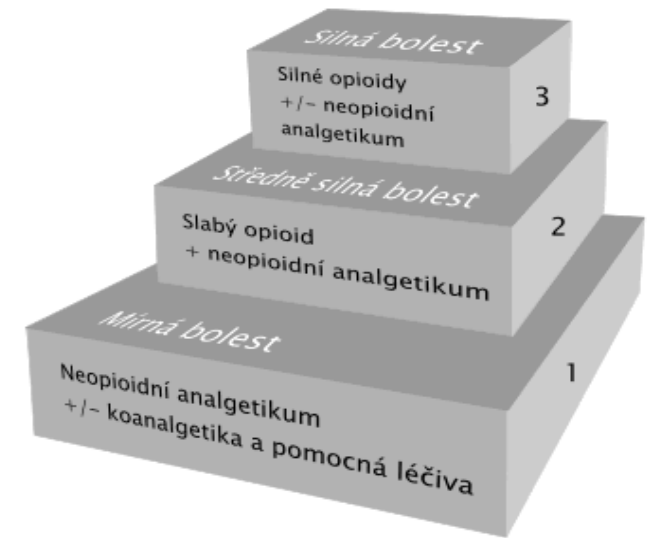
2. stupeň (VAS 4-7)

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, 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)

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**
 - možnost biotransformace na účinnější metabolity
 - exkrece močí, žlučí

Podání: p.o., parenterálně, per rect.

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

Paralelní číslo: léčivka:	Kód výrobce/úvodu/obch. společnosti výrobce/úvodu:
Kód zdravotní pojišťovny:	Dotyčný na léčbu přípravky léčivky a ostatní látky související je pro zdravotní účely určená k:
Jméno a příjmení:	
Číslo pojistnice:	Denum nemocné
Adresa:	Telefonní číslo pacienta:
SS:	Číslo pojišťovny KZ:
Číslo:	Barva podkladového léčiva/úvodu Přidání/úvodu léku:
Průh.	Přípravk.
Výrob.	Průh. c.

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

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

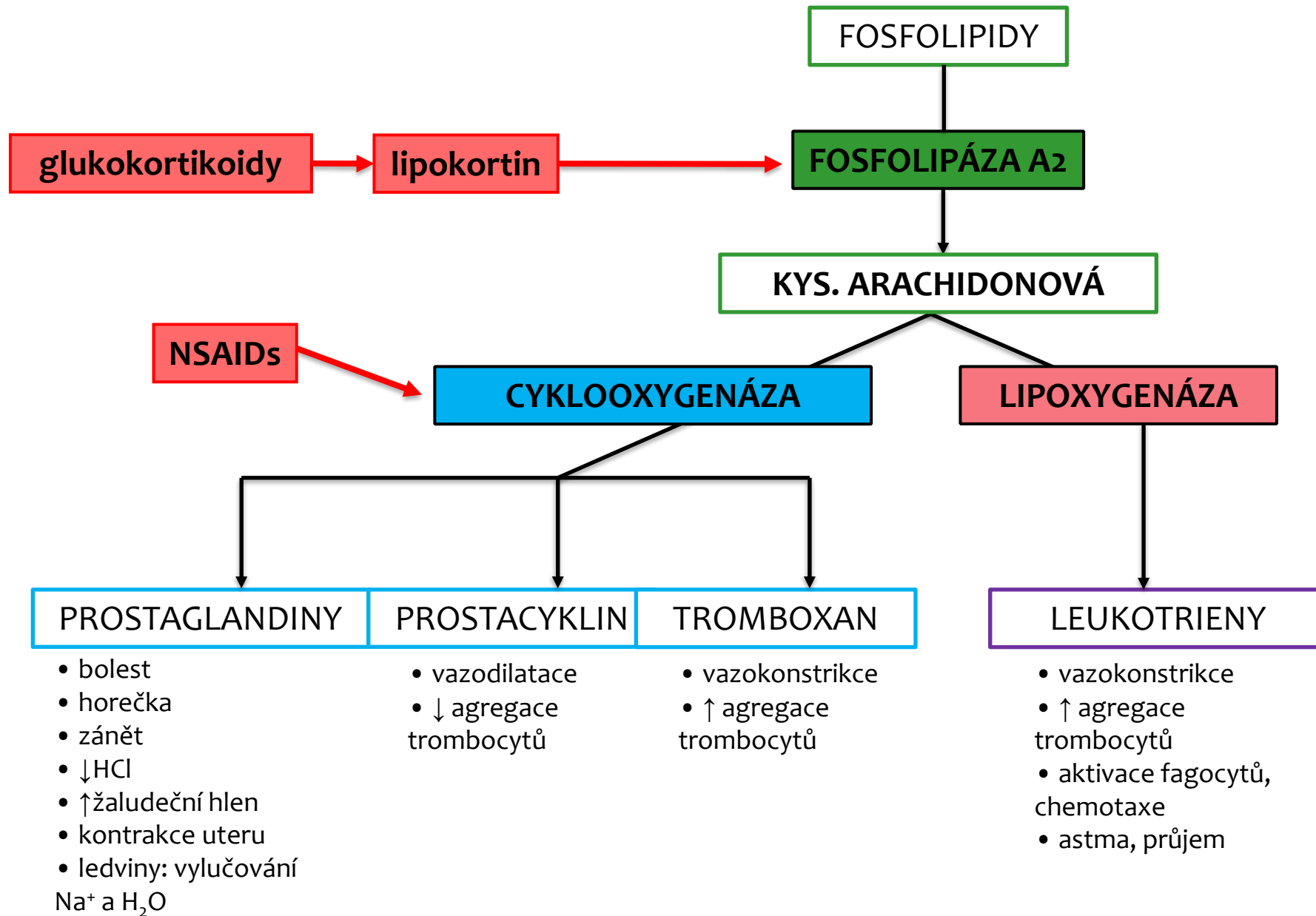
→ prostanoidy zajišťující fyziol. a homeos. funkce

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)

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)

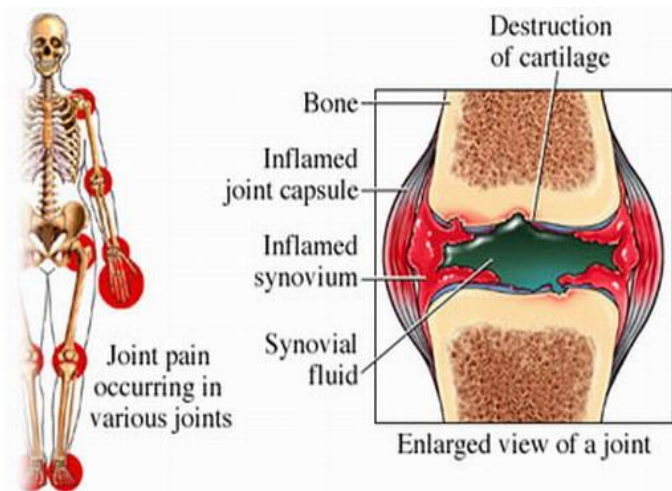
- výhodná kombinace s kodeinem, kofeinem, tramadolem → ↓ dávek

M U N I
M E D

ANTIREVMATIKA
ANTIURATIKA

Revmatoidní artritida

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



Léčba RA

- NSAIDs
- DMARDs (= Disease Modifying AntiRheumatic Drugs)
- Biologická léčba
- Další antirevmatika
 - glukokortikoidy
 - proteolytické enzymy (bromelain, papain, trypsin)

DMARDs

Sulfasalazin

-> 5-aminosalicylová kyselina, sulfapyridin

Penicilamin

Hydrochlorochin

- antimalarikum

Chlorochin

- antimalarikum

Methotrexát

– inhibice dihydrofolát reduktázy

Azathioprin

– imunosuprese B a T lymfocytů

Cyclofosfamid

– denaturace DNA (alkylační I.)

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

M U N I
M E D

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)

akutní záchvat x interkritické období

Akutní dnavý záchvat

Potlačení bolesti/zánětu:

- **NSAIDs** (indomethacin – urikosurický účinek)
- **glukokortikoidy** (i.m. nebo do postiženého kloubu)
- **anti-IL-1 β** (canakinumab)

Inhibice migrace leukocytů do kloubu:

- **Kolchicin**
 - vazba na tubulin (inhibice polymerace mikrotubulů)
 - znemožnění migrace leukocytů do kloubů → ↓ zánětu
 - vliv i na jiné buňky (epitelie) – podává se do prvního průjmu
 - substrát CYP 3A4, P-gp

Prevence dny

Urikostatika - blokáda syntézy KM

- **allopurinol , febuxostat**
 - inhibice xanthinoxidasy
 - KI: léčba azathioprinem
 - NÚ: akutní dnavý záchvat

Prevence dny

Urikázy – katalyzují přeměnu KM → rozpustný allantoin

- **peglotikáza, rasburikáza**
- nitrožilní infúze každé dva týdny

Urikosurika - zvýšení exkrece KM

- **lesinurad, benzbromaron**
 - blokuje zpětnou resorpci v ledvinných tubulech
 - interakce s dalšími léčivy

