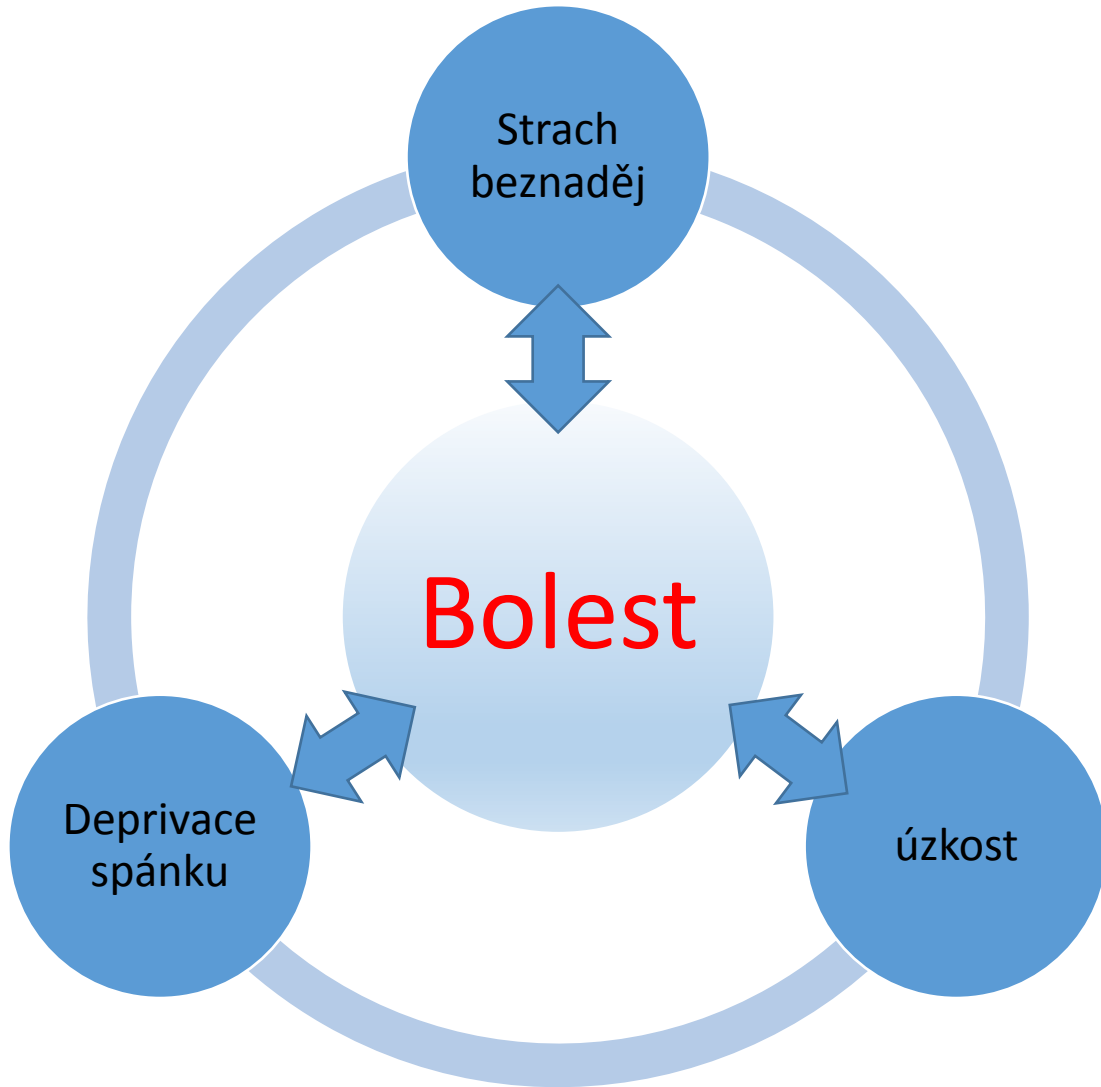


# Bolest jako součást stresu



**Stres** = vytváření zpětnovazebných mechanismů vzájemného ovlivňování bolesti a psychických změn (strach, úzkost, beznaděj, spánková deprivace, ...)

Bolest lze ovlivnit nejen analgetiky, ale i řadou **léků podpůrných** (např. antidepresiva)

Bolest jako součást stresu - psychoneuroendokrinoimunologie  
- společný základ řady patologických stavů aneb vše souvisí se  
vším

stresor

```
graph TD; A[stresor] --> B["Psychoneuroendokrinoimunologie - Společné změny v biochemii enkefalinů, endorfinů, substance P, ACTH, kortisolu, aminů, prolaktinu, COMP, adenosinu ..."]; B --> C["Různé syndromy a nemoci jako: bolest, deprese, epilepsie, schizofrenie, Alzheimer, psychózy..."]; style A fill:#4a86e8,color:#fff; style B fill:#4a86e8,color:#fff; style C fill:#4a86e8,color:#fff;
```

Psychoneuroendokrinoimunologie - Společné změny v biochemii **enkefalinů, endorfinů, substance P, ACTH, kortisolu, aminů, prolaktinu, COMP, adenosinu ...**

Různé syndromy a nemoci jako:

**bolest**, deprese, epilepsie, schizofrenie, Alzheimer, psychózy...

## Látky, které stimulují vznik bolesti

**1. Látky, které vyvolávají zánět** a s tím spojené následky = zvýšená prostupnost kapilár a edém.

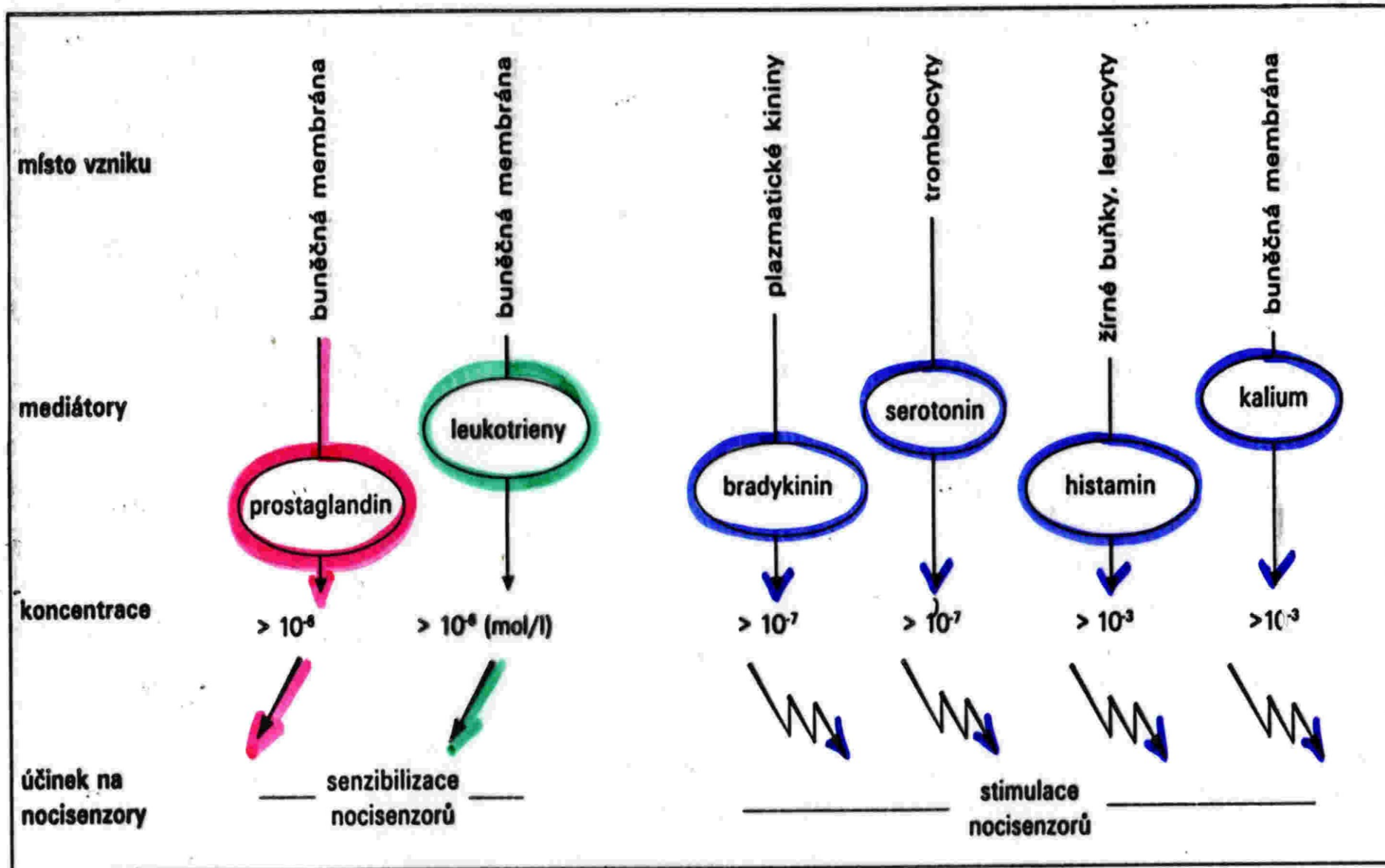
histamin, draslíkové ionty, bradykinin (vyvolává silnou vazodilataci a velkou bolest )

**2. Látky působící přímo na nocisenzory**

( hlavně draslíkové ionty, které se uvolňují na primárních zakončeních v míše a vyvolávají bolest tím, že působí na sodíkové kanály )

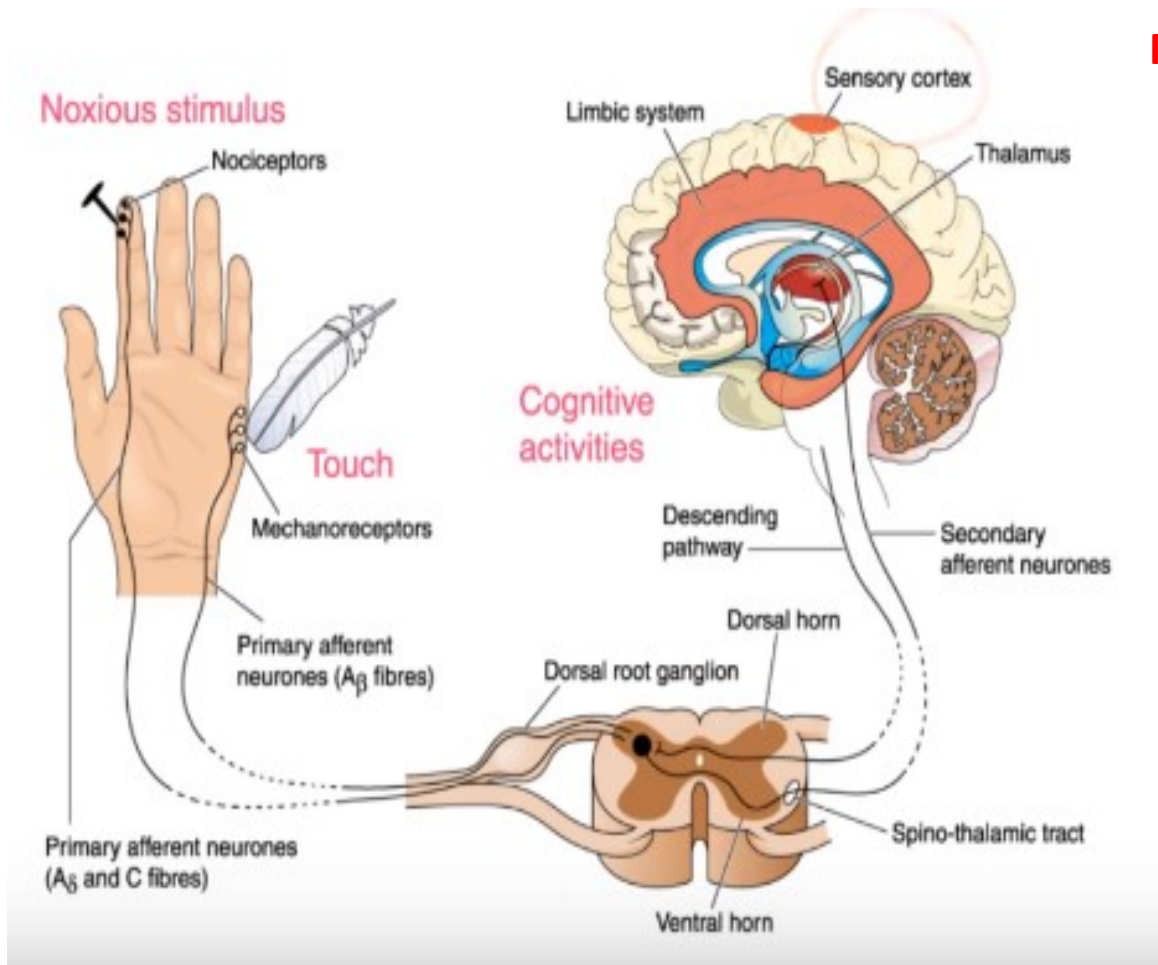
**3. Látky vyvolávající senzitivizaci "zcitlivění"** = koncentrace určité látky nebo podnět vyvolá bolest.

látky typu: kininů ( např. některé cytokininy , leukotrieny, prostaglandiny..)



*Přehled účinku jednotlivých mediátorů a jejich koncentrací na noc'senzory*

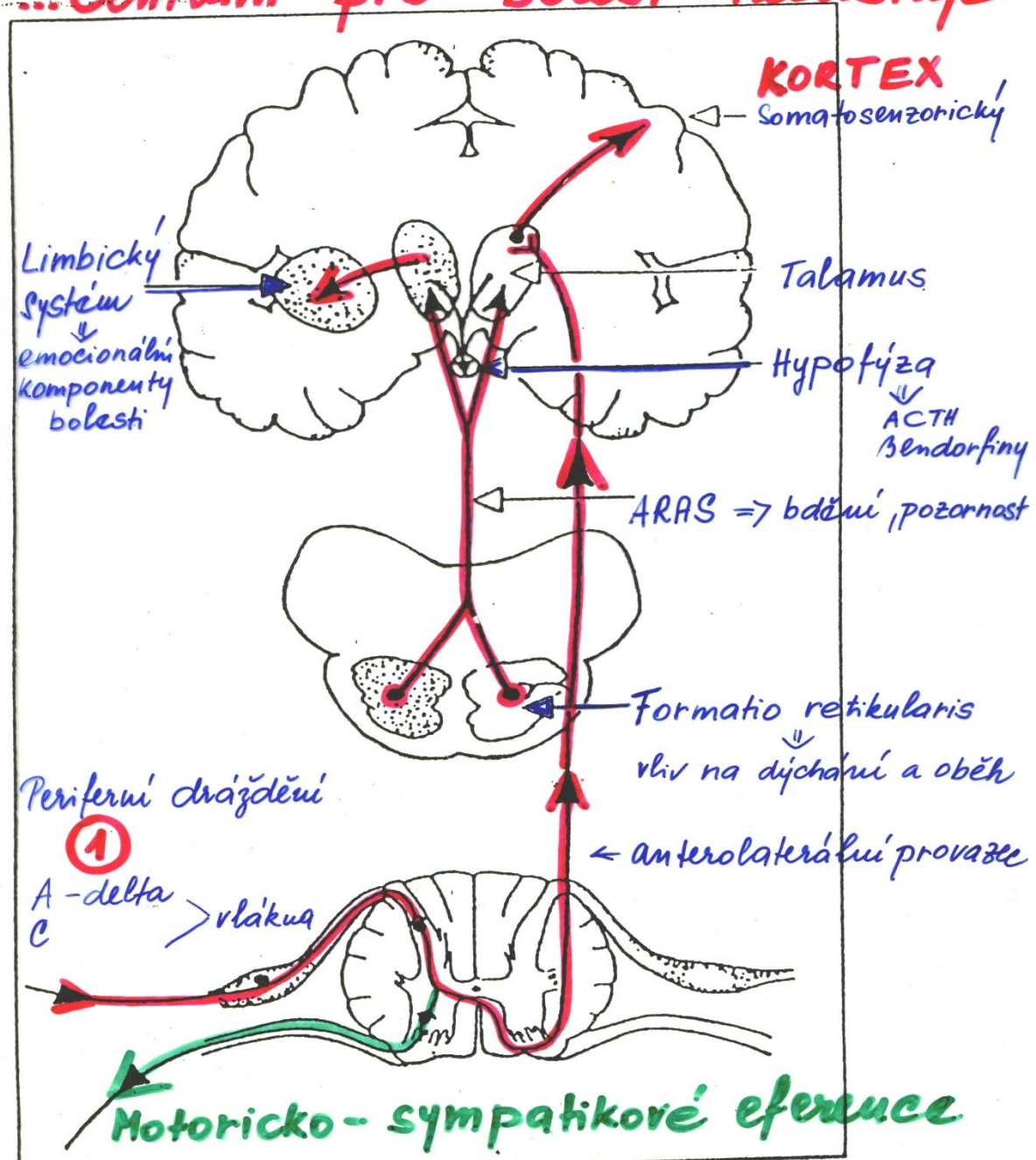
# zpracování bolesti



## Pohyb „bolesti“ v organismu + co dělá bolest s organismem:

- **senzoricko-diskriminační komponenta** postupuje od receptoru přes periferní vlákna do míchy a dále spinothalamickými a retikulotalamickými drahami do různých částí thalamu a dále do sensorických okrsků mozkové kůry
- **Afektivní/emocionální komponenta** jde od receptoru do prodloužené míchy do nc parabrachialis, dále do hypotalamu a amygdaly a zpět
- **Vegetativní komponenta** je navázána na autonomní nervový systém (pocení, snížení TK, tachykardie, bledost, změny tonu GIT)
- **Motorická komponenta** – principy reakcí typu fight or flight (bojuj nebo uteč)

# !!! Centrum pro bolest neexistuje



# Druhy bolesti

- Dle místa vzniku:
  - **Nociceptorová/nocisensorická** – začíná na nocisensorech, pokračuje nemyelinizovanými vlákny typu C (rychlost 0,5 – 3 m/sec) a slabě myelinizovanými vlákny A $\delta$  (rychlost 7-14m/sec). Nese informaci o inzultu, o poškození tkáně, **má protektivní charakter**
  - **Neuropatická** – začíná na nervových vláknech (ne na nociceptorech) a dále je vedena jako bolest nocisensorická. Může vzniknout na periferních nervech ale i centrálně v mozku a míše. **Nemá protektivní charakter**
  - **Dysautonomní** – bolest a současně poruchy vazomotorické, motorické trofické nejvíce distálně od míst prvotní noxy, např. jako následek úrazu nebo chirurgického zákroku. Důležitou roli hraje vegetativní systém, především sympatikus. Příklad: komplexní regionální bolestivý syndrom (KRBS I)
  - **Psychogenní bolesti** – dominuje psychická komponenta. Především u depresivních poruch a neuróz je bolest somatickou projekcí prvotních potíží
  - **Smíšená bolest** – stavy na kterých se podílí více výše uvedených typů bolesti. Příklad: failed back surgery syndrome (FBSS) – v oblasti zad nociceptivní složka a dále v obl postižených nervových kořenů převažuje neuropatická složka. Terapie složitá nejen farmaka ale i invazivní (kaudální blokády, neuromodulace)

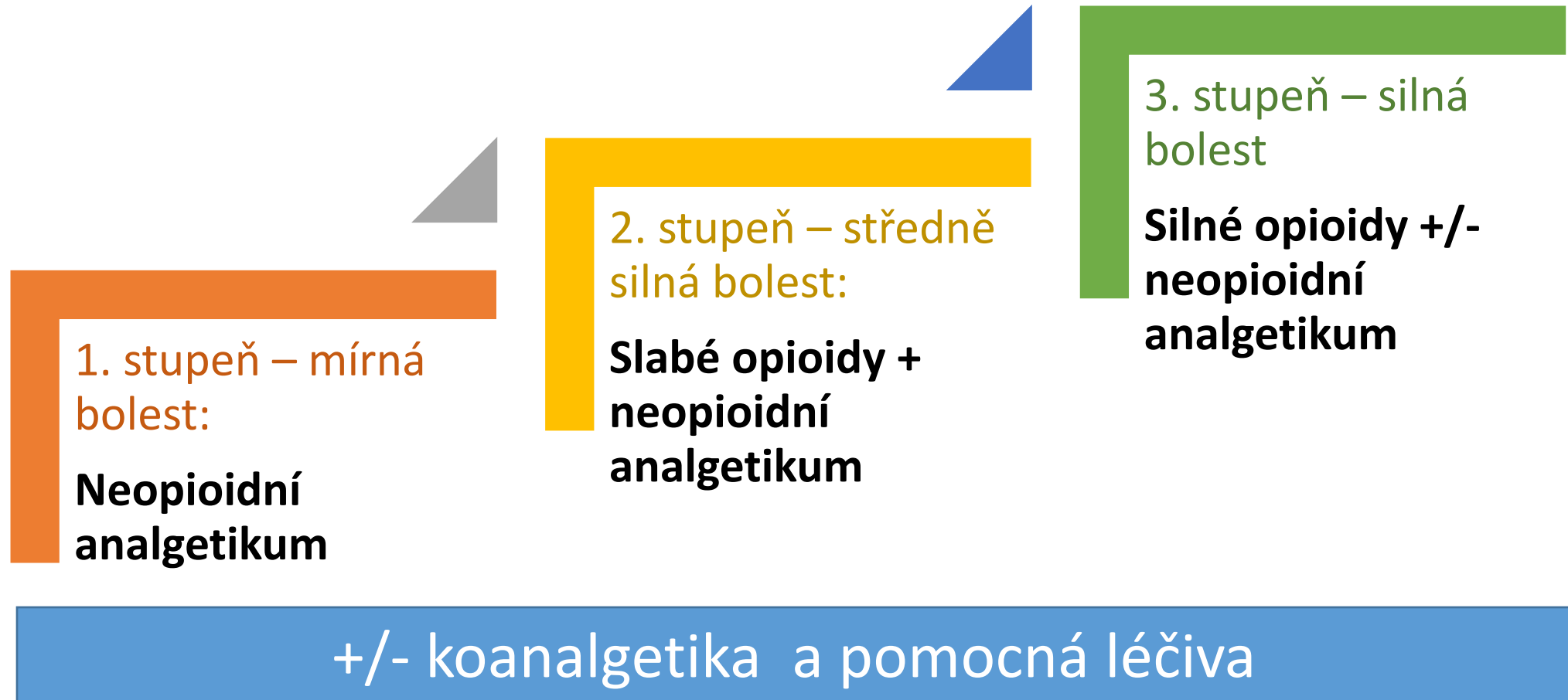
# Druhy bolesti

- Dle trvání:

- **Akutní bolest** – je způsobena identifikovatelnými podněty, je krátkodobá a jen po dobu než se tkáň zahojí. **Obecně léková strategie: start silné léky s přechodem na slabší**
- **Chronická bolest** – trvá déle než 3 měsíce, příčiny nejsou vždy identifikovatelné, míra zpravidla větší než odpovídá intenzitě stimulace, je zdrojem velkého utrpení, závažně ovlivňuje kvalitu života, doprovázena psychologickými fenomény (strach, deprese...). **Obecně léková strategie: start co nejslabší účinné léky s přechodem na kombinace a na silnější + adjuvantní léky (průlomová bolest se řeší jako akutní)**
  - a. Chronická nádorová bolest
  - b. Chronická nenádorová bolest



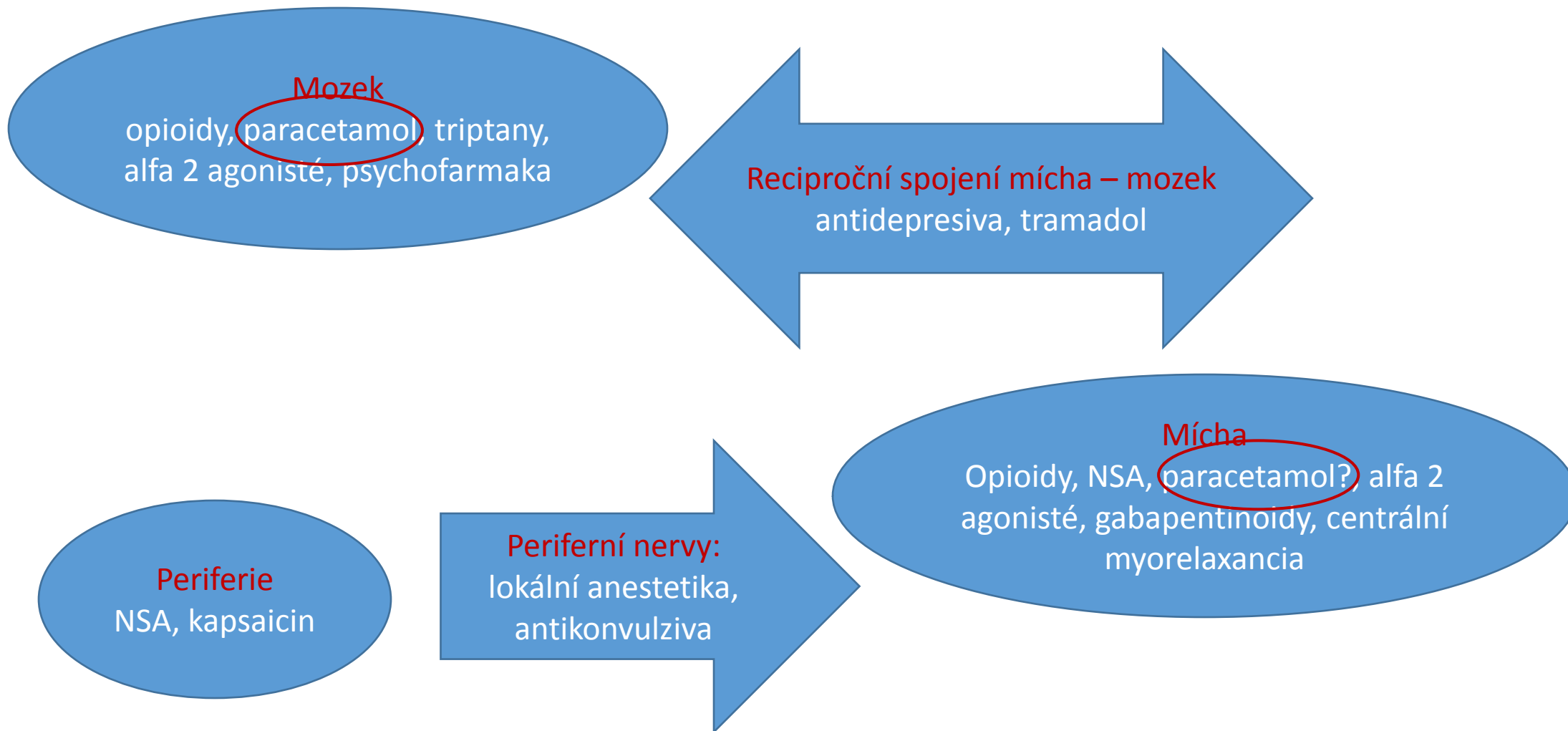
# Základní schéma farmakoterapie chronické bolesti – osnova pro **utřídění farmak proti bolesti**



# Skupina non-opioidních analgetik

- Paracetamol
- Metamizol
- Nesteroidní antiflogistika (NSAIDs)

# Hlavní místa analgetického působení farmak - **paracetamol**

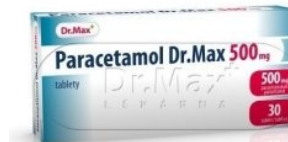


# Paracetamol

- Mechanismus účinku:
  - **Slabý inhibitor COX 1 a COX 2** tvorby prostaglandinů ve tkáních. Proto nemá typické nežádoucí účinky NSAIDs a proto nemá protizánětlivý účinek (silná inhibice COX 1 a 2 při tvorbě prostaglandinů je typická pro NSAIDs)
  - **Selektivní inhibice COX 3 centrálně v hypotalamickém termoregulačním centru.** Zabraňuje tvorbě prostaglandinů řady PGE2, které se tvoří v důsledku působení pyrogenů (lipopolysacharidy buněčné stěny bakterií, aj.)
- **Analgetický efekt** není zcela jasný.
  - **Centrální mechanismus** na úrovni míchy a mozku – jsou důkazy pro posílení inhibičního působení **serotonergní cesty modulace bolesti**, inhibice reuptake **endogenních cannabinoidů** (anandamid)
  - **Na periférii blokáda působení bradykininu** (mediátor bolesti) na bradykinin-senzitivních receptorech

# Paracetamol účinky

- Cesty podání: iv, po, per rect.
- Dávka:
  - **dospělí:** max 4 g/den ve 6-4 dd,
  - **děti** max 60-90 mg/kg/den v rozdělených dd ,
  - **novorozenci** max 30-60mg/den v rozdělených dd



- Účinky:
  - **CNS:** maximální analgetický efekt se zdá být poměrně velký proti ostatním non-opioidním analgetikům
  - **GIT:** Při p.o. podání je míra vstřebávání proporcionální rychlosti vyprazdňování žaludku. Léky, jež zpomalují vyprazdňování žaludku, snižují míru absorpce. Pokud není paracetamol předávkován, není hepatotoxický a nepůsobí krvácení ze žaludku.
  - **Koagulace:** Při vyšším dávkování mírně snižuje syntézu tromboxanu A2 (COX 1 inhibice). Klinicky významné krvácení je nepravděpodobné

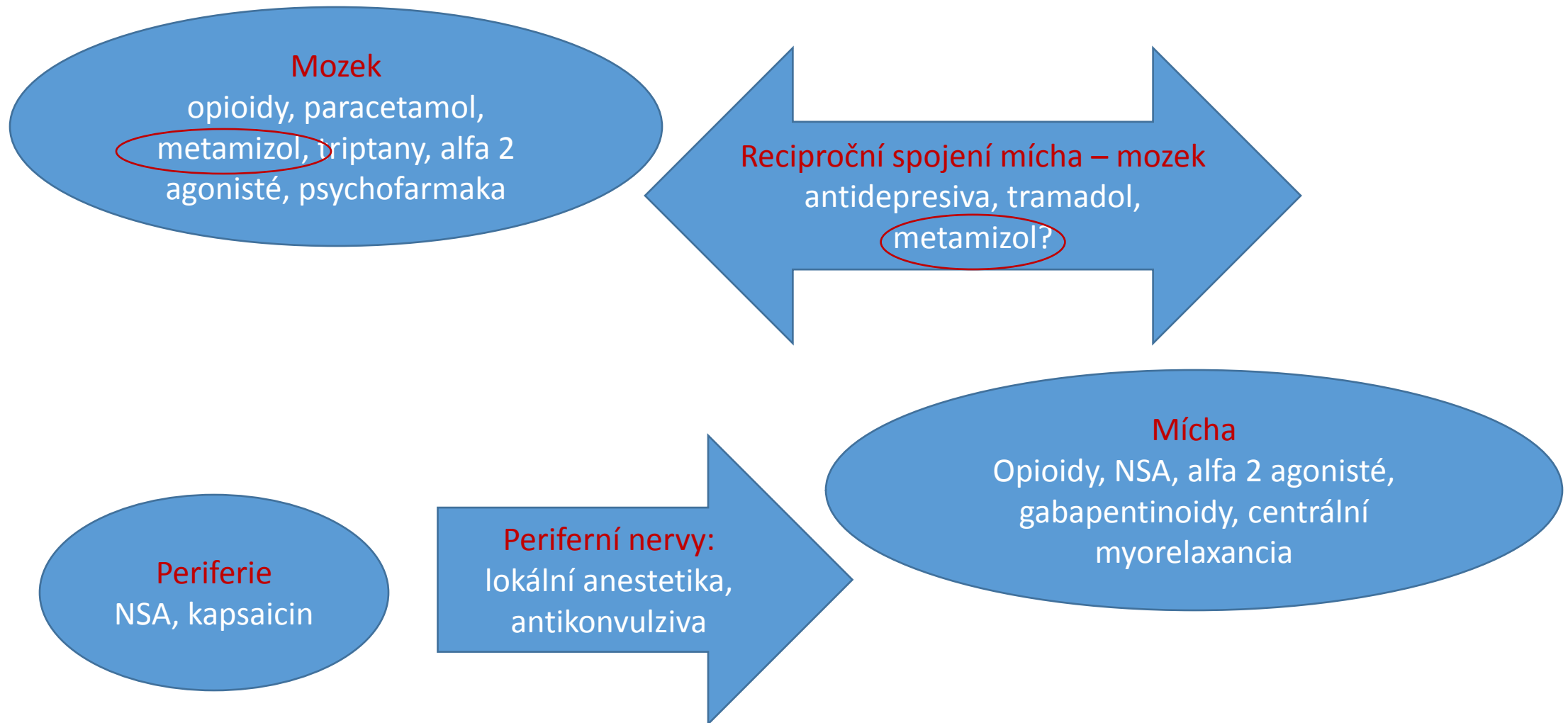
# Paracetamol metabolizace

- Metabolizace: cca z 80 – 90% v játrech + zčásti nezměněn močí + malá část v CNS.
  - Metabolické cesty **v játrech**:
    - 60-80% konjugace s kyselinou glucuronovou na **glucuronidy** a kyselinou sírovou na **sulfáty** – tyto pak aktivně vylučovány přes renální tubuly do moče
    - 10% se metabolizuje na cytochromu P450 na vysoce **reaktivní/toxický intermediární metabolit N-acetyl-p-benzo-quinoneimin (NAPQI)**, ten je následně inaktivován konjugací s glutathionem
  - **V CNS** se metabolizuje na P-aminophenol a pak na N-arachidonoylphenolamin

# Paracetamol toxicita

- Toxicita:
  - **Gastrointestinální poruchy, kožní reakce, hemopoetické poruchy** (trombocytopenie, leukopenie) – málo časté
  - **Zkřížená alergie s acylpyrinem v 5%**
  - Může vést k mírnému zvýšení INR (**snižování tvorby koagulačních faktorů** v játrech závislých na vit K)
  - **Při excesivních dávkách** kolem 15 g (u dospělého) se při metabolizaci vypotřebují zásoby glutathionu a toxický metabolit z metabolické cesty přes cytochrom P450 **NAPQI** reaguje s membránou jaterních buněk a vzniká **centrolobulární jaterní nekróza**.
  - Léčba - **N-acetylcystein (ACC) a methioninu** – doplňuje zásoby glutathionu k detoxikaci NAPQI. Tato léčba chrání játra **pokud je podána do 12** hodin od požití toxické dávky. **Špatná prognóza:** při bilirubin nad 70 mikromol/l, INR nad 2,2 laktát nad 3,5 mmol/l ve 4 a 12 hodině a nízký faktor V.
  - Zvažována **transplantace jater** při pH pod 7,3 (7,25 při podávání N-acetylcysteinu) nebo při kombinaci: protrombinový čas (Quick) nad 100, krea nad 300 a encefalopatie III stupně

# Hlavní místa analgetického působení farmak – metamizol (NOVALGIN)





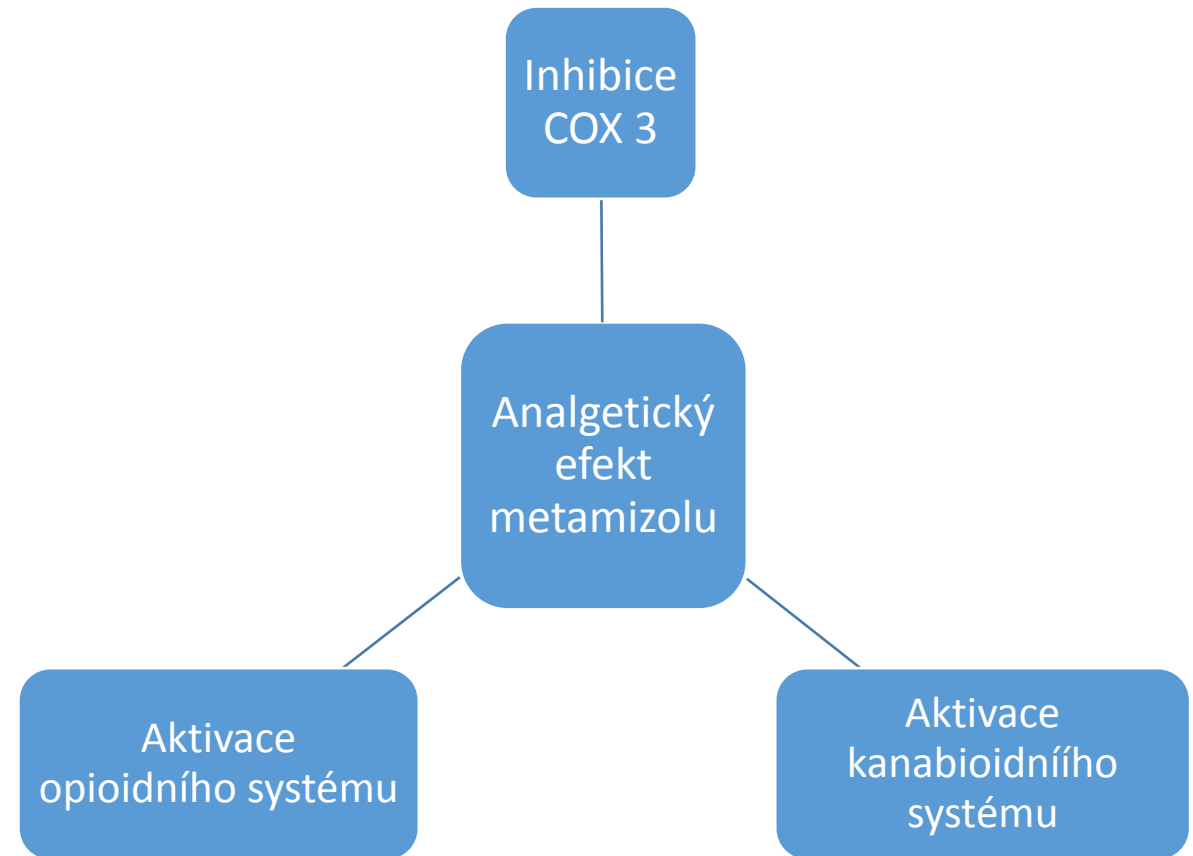
# Metamizol – farmakokinetika



- **Farmakokinetika:** metamizol je tzv. **pro-léčivo**, tedy sám neúčinný, se v organismu metabolizuje na aktivní produkty.
  - Mateřská látka (**metamizol**) po iv podání je detekovatelný v plazmě cca 15 min, po per os podání vůbec.
  - Po per os podání se metamizol ve střevě hydrolyzuje na aktivní metabolit 4-methylaminoantipyrine (**MAA**) a v této formě se vstřebává. Biologická dostupnost per os je 85%, max koncentrace v plasmě je za 1,2 až 2 hod po podání.
  - Biologická dostupnost po im podání je 87%, po per rect 54%
  - Eliminační poločas farmakologicky aktivní látky MAA je 2,6 – 3,25 h. Metabolizuje se na neaktivní koncový produkt 4-formylaminoantipyrine (**FAA**) a na aktivní 4-aminoantipyrine (**AA**)
  - Aktivní MAA a AA se dále metabolizují na stále aktivní **arachidonyl amidy** pomocí enzymu fatty acid amide hydrolase (FAAH), který je hojný v CNS (místo působení) a v játrech (snadný přestup přes hematoencefalickou bariéru do CNS)

# Metamizol – mechanismus účinku – analgezie

- Hlavní účinek je přes **blokádu COX3**, jež se vyskytuje hlavně v CNS. Zpomalení COX3 = ↓ produkce PGE2 = **snížení sensitivity periferních receptorů pro bolest** (analgetický efekt)
- Dále arachidonoyl amidy jsou **agonisty kanabinoidních receptorů** typu 1 (CB1) v periaqueductální šedi CNS (PAG), jejichž stimulace aktivuje descendentní antinociceptivní systém (tento pak působí **analgezií modulací přenosu bolestivých vjemů** na úrovni zadních rohů míšních)
- Dále **aktivace endogenního opioidního systému** (opět hlavně přes **PAG**).
- **CAVE: Účinek není/nebo je jen minimálně přes COX1 a COX2 → tudíž již není řazen mezi NSAIDs!!! A nemá protizánětlivé vlastnosti !!!**



# Metamizol – farmakokinetika – mechanismus účinku

- Antipyretický účinek – většina NSAIDs mají antipyretický účinek daný blokádou COX 1 a 2, čímž se omezí tvorba pyretického PGE2. Metamizol blokuje PG dependentní i PG independentní cestu vzniku horečky
- Metamizol má mírné spasmolytické účinky cestou redukce syntézy inositol fosfatu (IP) a z toho plynoucí

**redukce uvolnění intracelulárního Ca<sup>++</sup>.**

Má takto mírné relaxační účinky na hladké svalovině (mírný bronchodilatační účinek, GIT, biliární trakt, močové cesty)

# Metamizol - účinky

- Dávky:
  - Děti od 3 let a dospívající do 15 let (50 kg): 8-16 mg/kg až 4 x denně
  - Dospělí od 15 let 1g až 4x denně
- Užití:
  - Analgetikum pro akutní i chronickou bolest
    - Mírná až střední pooperační bolest buď samostatně, ale s **výhodou synergických účinků** i ve směsích (s NSAIDs, s paracetamolem nebo opioidy )
    - Účinnost i na mírnou viscerální bolest
    - Účinnost i na mírnou bolest onkologického původu
    - Léčba spastických stavů – kolikovitě bolesti – GIT, biliární trakt, urologické koliky
  - Antipyretický účinek – není lék první volby – rezerva pro refrakterní stavy

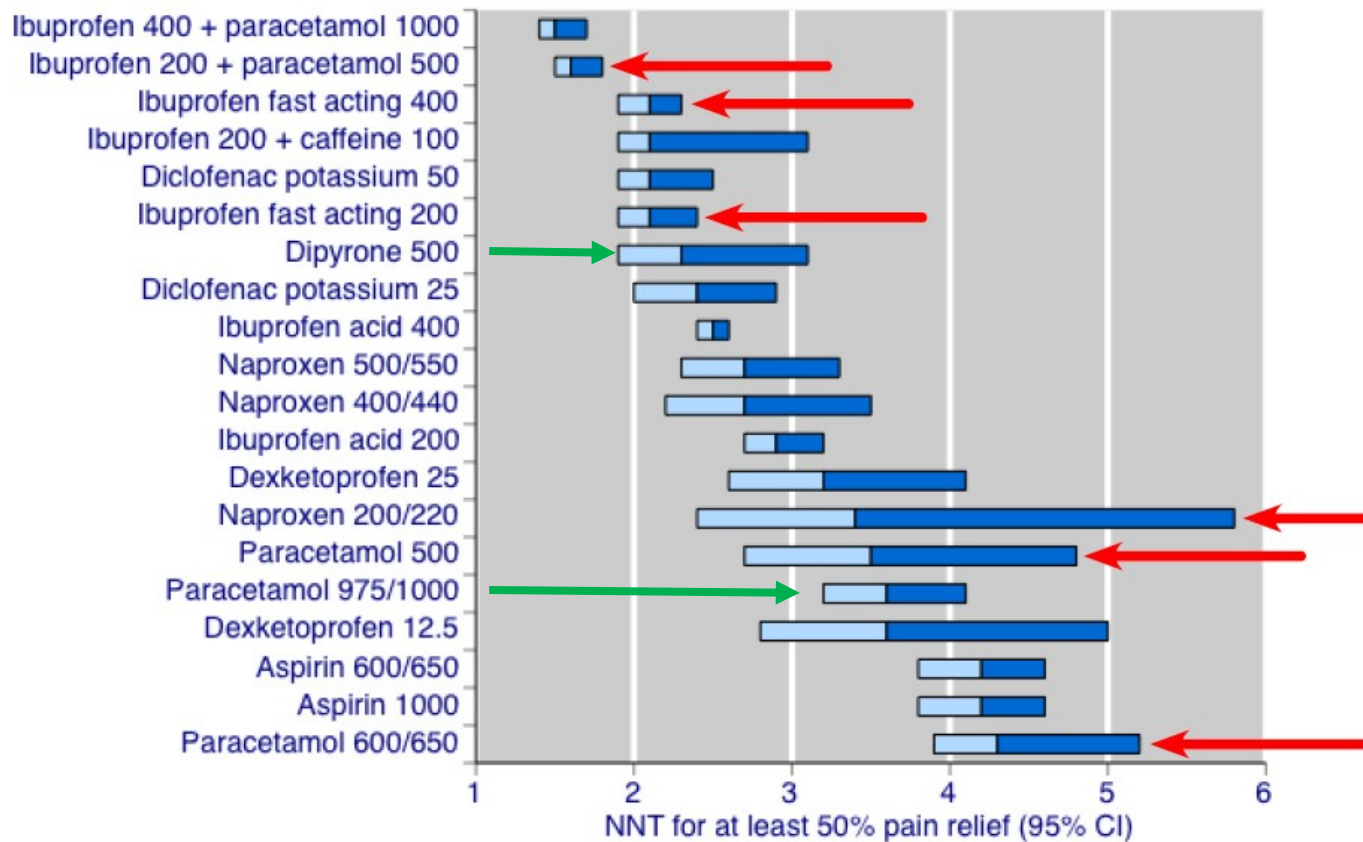
# Metamizol – nežádoucí účinky

- Benigní nežádoucí účinky:
  - **GIT rozlady** – nauzea, zvracení, abdominální bolest, průjem
  - metamizol je však pro GIT podstatně bezpečnější než NSAIDs (NSAIDs = žaludeční vředy, krvácení).
  - **Bolesti hlavy**, malátnost
  - **Renální dysfunkce**
  - **Hypersenzitivní kožní reakce** (zarudnutí, erytém, kopřivkové projevy) – imunologický mechanismus zprostředkovaný IgE
  - Vzácné a mírného charakteru je **postižení jater** (Po paracetamolu mnohem častější a závažnější)

# Metamizol – nežádoucí účinky

- Závažný, však kontraverzní NÚ je **agranulocytóza**
  - **Projevy:** leukopenie, agranulocytóza, aplastická anémie
  - Z tohoto důvodu **v některých zemích zakázán** (USA, severské země...)
  - **Riziko** je však velmi malé – cca 0,7 případu na 1 000 000 léčených a 0,2 případu na 1 000 000 léčebných dnů
- **Možné mechanismy:**
  - Nejpravděpodobnější je **imunologický mechanismus** (cytotoxické lymfocyty generují killer cells proti granulocytům s navázaným lékem),
  - **přímý toxický efekt** metamizolu na granulocyty
  - Oxydace metamizolu na **toxické produkty** a následná reakce s neutrofily

# Srovnání účinnosti non-opioidních analgetik metodou NNT (the number needed to treat)



NNT hodnota udává počet pacientů, které musíme léčit, abychom alespoň u jednoho z nich dosáhli snížení bolesti alespoň o 50%. Tedy čím nižší je NNT číslo, tím je pravděpodobnější, že léčivo bude tlumit bolest, tedy je „silnější“

Pozn:

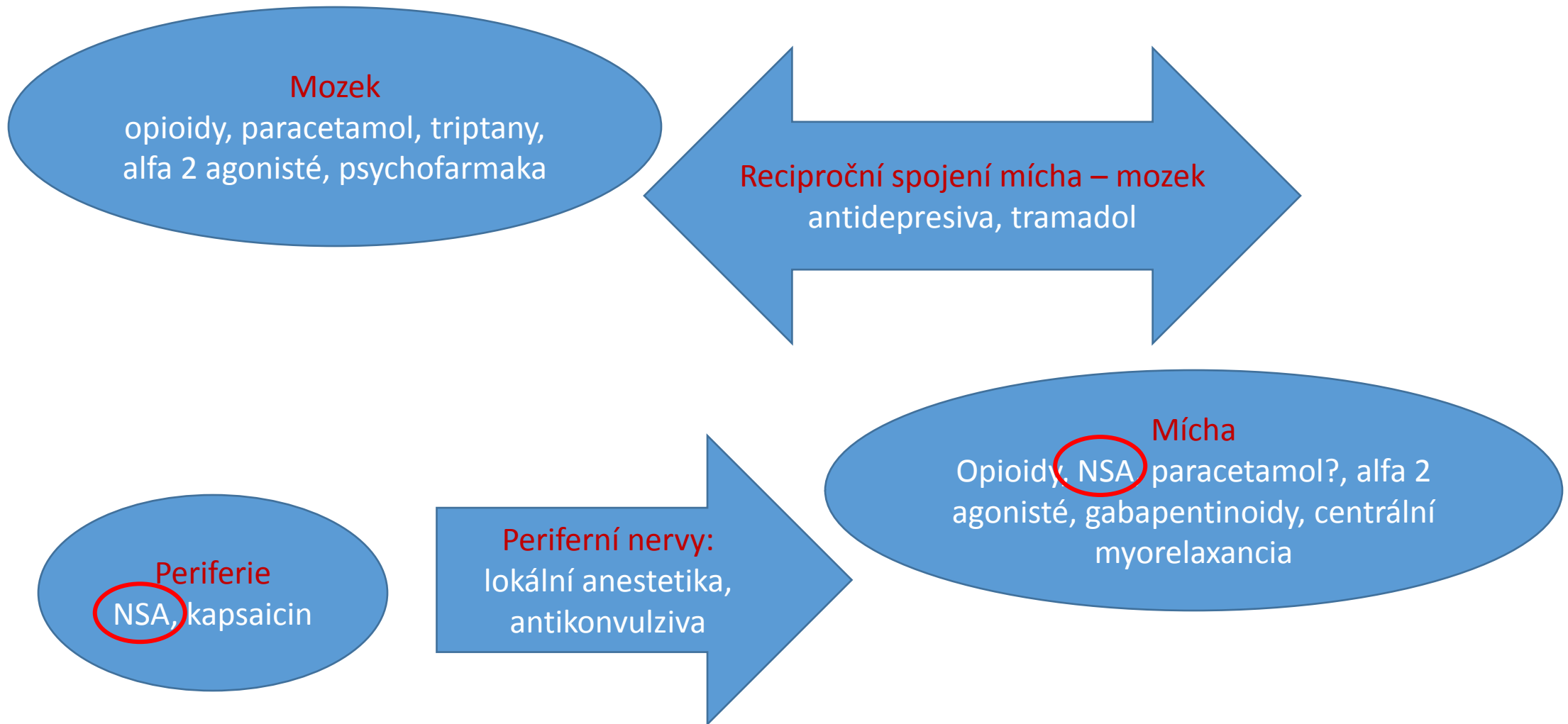
**Zelené šipky** = srovnání Paracetamol 1g proti Dipyron (metamizol) 0,5 g. Metamizol je tedy silnější analgetikum  
**Červené šipky** = léky dostupné v UK

# Zástupci NSA

- Ibuprofen
  - Diklofenak
  - Naproxen
  - Indometacin
  - Nimesulid
  - Meloxicam
  - Celecoxib
  - Etorikoxib
  - parekoxib
- COX-2 neselektivní NSA
- COX-2 preferenční NSA
- COX-2 selektivní NSA
-



# Hlavní místa analgetického působení farmak - NSA



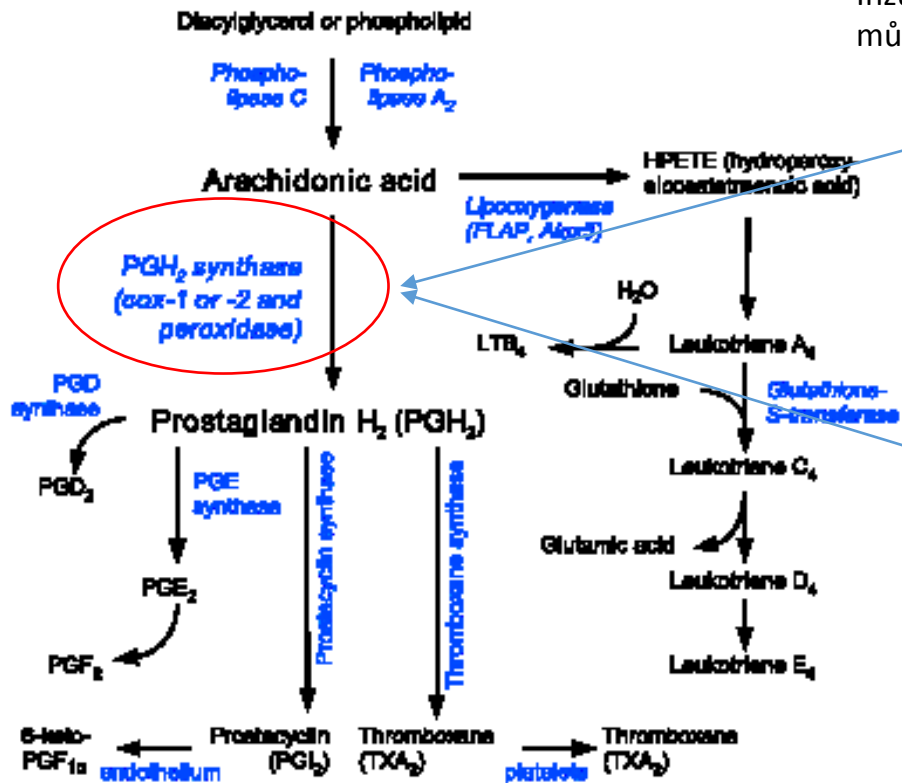
## **NSA** působí na periférii ovlivněním **excitačních mediátorů** působících na nociceptory

- Mediátory se vyplavují z **poškozené tkáně a z buněk krevního oběhu** (trombocyty, neutrofilů, lymfocyty, makrofágy a žírné buňky)
- Patří sem **prostaglandiny (PGE2), leukotrieny, ATP, neurokinin – 1, neuropeptid gama, acetylcholin, bradykinin, cholecystokinin, noradrenalin, serotonin, glutamát, CGRP** (calcitonin – gene related peptide)
- **Z nervových zakončení** se vyplavuje **substance P**
  - působí degranulaci žírných buněk (histamin – vazodilatace → z cirkulace přísun algogenních látek serotoninu a bradykininu + dalších imunitních bb = zdroj dalších mediátorů )
  - Indukce tvorby NO – silný vasodilatační mediátor
- **Tyto látky společně zvyšují citlivost tj senzitivují receptory pro bolest** (NK1, NMDA, P2X, VR1, ASIC ...) jak na nervových zakončeních, tak na nervových synapsích a **současně snižují aktivitu inhibičních systémů** endogenních opioidů a GABA

# Místo působení NSA je blokáda COX 1 a 2 – tedy blokáda vzniku lokálně aktivních látek (tzv prostaglandinů)

Vznik eikosanoidů:

Inzult → rozpad buněčné membrány → Phospholipáza A2 uvolňuje kyselinu arachidonovou, ta se dále může metabolizovat dvojí cestou:



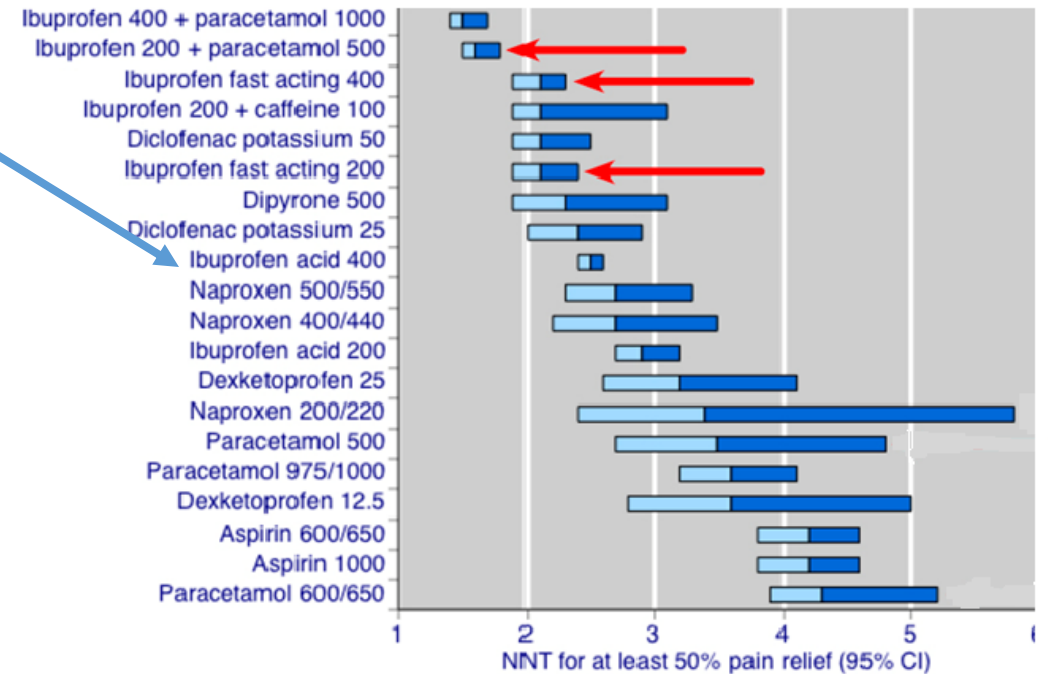
a. Cesta COX1 a COX2 kdy:

1. **COX 1 je trvale přítomna ve všech tkáních** (játra, ledviny, žaludeční sliznice, krevní destičky, endotel) a produkuje prostaglandiny **PGI2 a PGE2 a TXA2** tj ty **fyziologicky se podílejí na normální fci orgánů**, např ledvin, ochrana žaludku proti HCl, stimulace děložní činnosti, vazodilatační účinky,. Za normálních podmínek je cestou COX1 vyvážená produkce prostaglandinů a TXA2, který má naopak tromboagregační a vazokonstrikční efekt. Nicméně rovnováha TXA2 je nutná k normální fci trombocytů a zástavě krvácení. **Blokáda COX1, nebo smíšené blokáda COX1 a 2 má sice analgetický účinek, ale je nebezpečí narušení homeostázy – např. krvácení ze žaludku, selhání ledvin ...**
2. **COX 2 je tzv cesta inducibilní**, tj činnost se zvyšuje za patologických podmínek (zánět, rozpad tkání, ischemie, gastrin...). Tvoří se prostaglandiny **PGI2 (vazodilatace, antitrombotický účinek) a PGE2 (prozánětlivý účinek, mediátor bolesti, horečky, vazodilatace, bronchodilatace)** Výsledkem **SELEKTIVNÍ blokady cesty COX 2 je nižší produkce PGE2 a relativně vyšší TXA2 – tedy, sice analgetické a protizánětlivé účinky, ale také vazokonstrikční, trombotické účinky při ještě relativně dostatečné ochraně žaludeční sliznice – menší riziko krvácení, ale vyšší riziko trombotických a ischemických komplikací (srdce, mozek)**

b. **Cesta 5-lipoxygenázy** – tvorba řady **leukotrienů** – LC4, LD4, LE4 mají prozánětlivý, vazokonstrikční, **bronchokonstrikční, alergizující efekt**. LB4 souvisí s prostupností leukocytů přes stěnu kapilár + **chemoatraktantní působení + bolest**

# Ibuprofen

- Poměrně silné neselektivní NSA – NN  
například pro Ibuprofen acid 400mg cca 2,5
- Užití:
  - Revmatoidní artritida a osteoartritida
  - Bolesti muskuloskeletálního původu
  - Poranění měkkých tkání
  - Spondylitis
  - Dnavý záchvat
  - Renální a biliární koliky
  - Dysmenorhea
  - Migréna
  - Postchirurgická bolest jako doplněk k dalším analgetikům (opioidy, paracetamol, novalgin...)
  - antipyretikum



# Ibuprofen – dávky, mechanismus účinku a farmakokinetika

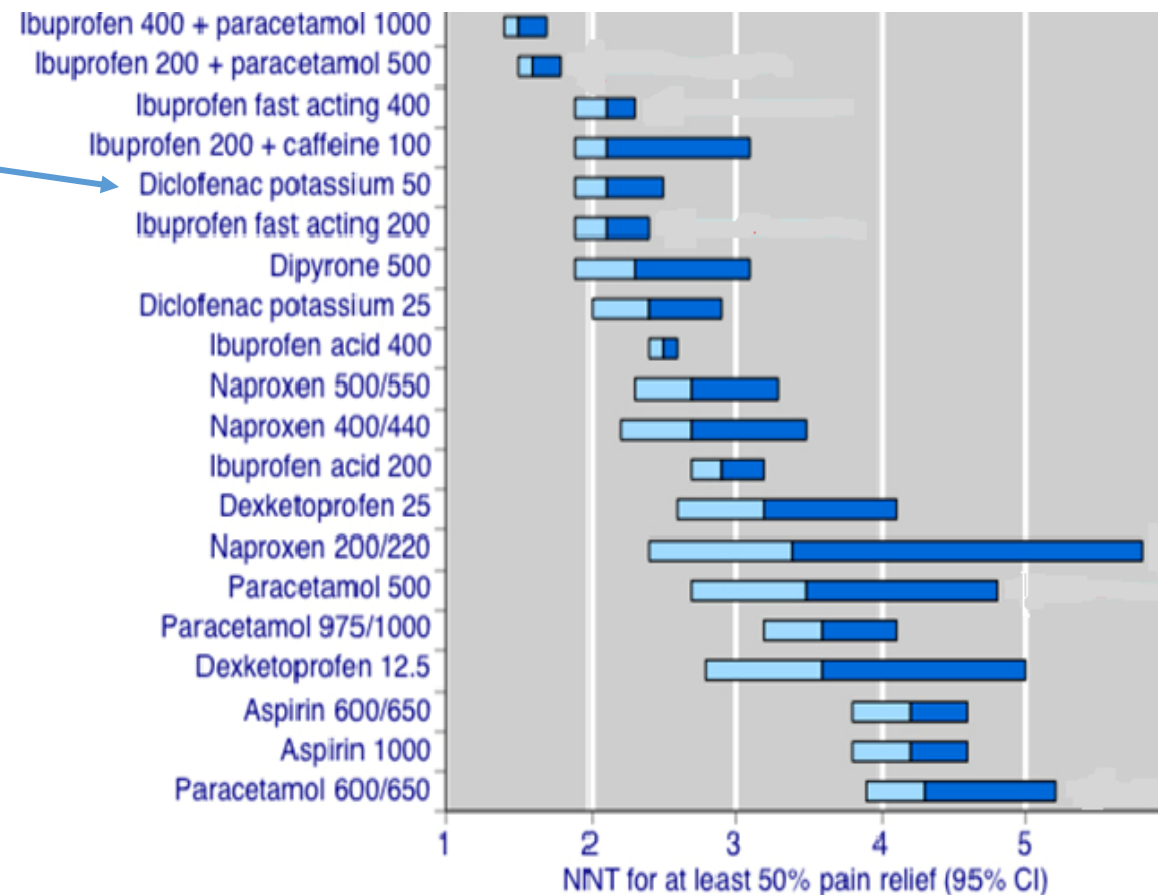
- Aplikační formy: tablety, kapsule, suspenze, suppositoria, iv roztoky
- Dávkování:
  - dospělí 1200-1800 mg/den rozděleno ve 3 až 4 dávkách
  - Děti 20 mg/kg/den ve 3 až 4 dávkách od 6 měsíců a od 5 kg výše
  - Používat nejnižší účinné dávky a nejkratší možnou dobu
- Nespecifický inhibitor COX 1 a COX2, tudíž brání tvorbě prostaglandinů (PGE2, PGI2, PGF2alfa, TXA2 ...) → analgetické, protizánětlivé, antispastické, tokolytické a antipyretické účinky
- Biologická dostupnost per os formy je 80%, metabolizuje se v játrech oxidací a konjugací na dva **inaktivní metabolity**, následně se tyto vylučují především ledvinami současně s původní látkou
- Nástup účinku je cca po 15-20min, poločas v plasmě je cca 2 hod
- Doba účinku cca 6 hod, dávkovací interval by neměl být kratší než 6 hod
- Přestupuje přes placentární bariéru

# Ibuprofen – nežádoucí účinky a toxicita

- **Bronchokonstrikce** u 20% pacientů s astmatem
- **Dyspepsie**, nauzea, průjmy, nadýmání
- **Krvácení** z gastrických a duodenálních cév, slizniční ulcerace, perforace vředů žaludečních a duodenálních, exacerbace Crohnovy nemoci a ulcerativní kolitidy
- **Akutní renální selhání** u pacientů, kde průtok krve ledvinami je závislý na vysoké hladině prostaglandinů (hypovolémie, vysoké hladiny vazokonstrikčních látek ...)
- Dlouhodobé užití může vést k „**analgetické nefropatii**“ – papilární nekróza a intersticiální fibróza ledvin
- **Hypertenze**, retence tekutin, snižuje účinek diuretik, nemá se podávat v kardiologii u pacientů po operacích na koronárních tepnách (CABG), antagonizuje antihypertenzivní účinek ACEIs potlačením syntézy vazodilatačních prostaglandinů,
- Zvláštní kontraindikací je **třetí trimestr těhotenství** – ibuprofen může vést k předčasnému uzavěru ductus arteriosus

# diklofenak

- Poměrně silné neselektivní NSAID s hodnotou NNT kolem 2,1
- Užití:
  - Revmatoidní artritida a osteoartritida
  - Bolesti muskuloskeletálního původu
  - Poranění měkkých částí
  - Spondylitida
  - Dnavý záchvat
  - Renální a biliární koliky
  - Dysmenorea
  - Mírná pooperační bolest a jako doplňkové analgetikum k systémové opioidní terapii
  - Antipyretikum
  - Inhibice perioperační miomy a pooperačního zánětu u operací katarakty



# Diklofenak – dávky, mechanismus účinku, farmakokinetika

- Aplikační formy: tablety (s normálním, prodlouženým nebo pomalým uvolňováním), suppositoria, infúze, emulze,
- Dávky:
  - dospělý:
    - Per os 75 – 150 mg/den ve 2 až 3 dávkách
    - I.m. 75 mg 1 až 2x denně
    - Per rect obvykl 100mg/na noc
    - I.v. 25 až 75 mg max 150/den
    - Děti 1mg/kg 3xd (od 14 let?)
- Hlavní účinek: analgetikum, protizánětlivý a antipyretický účinek
- Mechanismus účinku:
  - je to nespecifický inhibitor COX1 a COX2 (poměr 1:1), takto omezuje tvorbu prostaglandinů jinak spolupůsobících bolest a zánět
  - Navíc může inhibovat lipooxygenázovou cestu (analgetický, protizánětlivý účinek) působením na hydroperoxyfattyacid peroxidazu
- Farmakokinetika: biologická dostupnost po per os podání cca 60%, eliminační poločas v plasmě je 1-2 hod. Metabolizuje se na minimálně nebo neúčinné (glucuronidy, sulfáty) metabolity, vylučují se ledvinami a žlučí, snadno přestupuje přes placentární bariéru – může tak vyvolat předčasné uzavření ductus arteriosus ve 3. trimestru, proniká a dlouho zůstává v synoviální tekutině – účinné koncentrace až 12 hodin.



# Diklofenak nežádoucí účinky a toxicita

- **Objevují se při delším podání** – nad 5 dnů, sumární četnost kol 12%
- Nežádoucí účinky na **GIT**
  - Dyspepsie, nauzea, průjmy – méně časté než po kyselině acetylsalicylové
  - **Krvácení** – nižší než po kyselině acetylsalicylové, ale možné.
  - **Exacerbace** Crohnovy choroby a ulcerativní kolitidy možná
  - **Elevace JT** u cca 15% pacientů
- **NÚ respirační systém: bronchokonstrikce** u 20% astmatiků
- **Genitourinární trakt:**
  - plasmatická aktivita reninu a aldosteronu snížena o 60-70% = omezení prokrvení ledvin + ovlivnění produkce prostaglandinů = možný **rozvoj akutní renální insuficience** hlavně u hypovolemických a pacientů na vazopresorech
  - Dlouhodobé podání – stejně jako jiné NSA „**analgetická nefropatie**“ – papilární nekróza a intersticiální fibróza
  - Omezení kontrakcí děložních

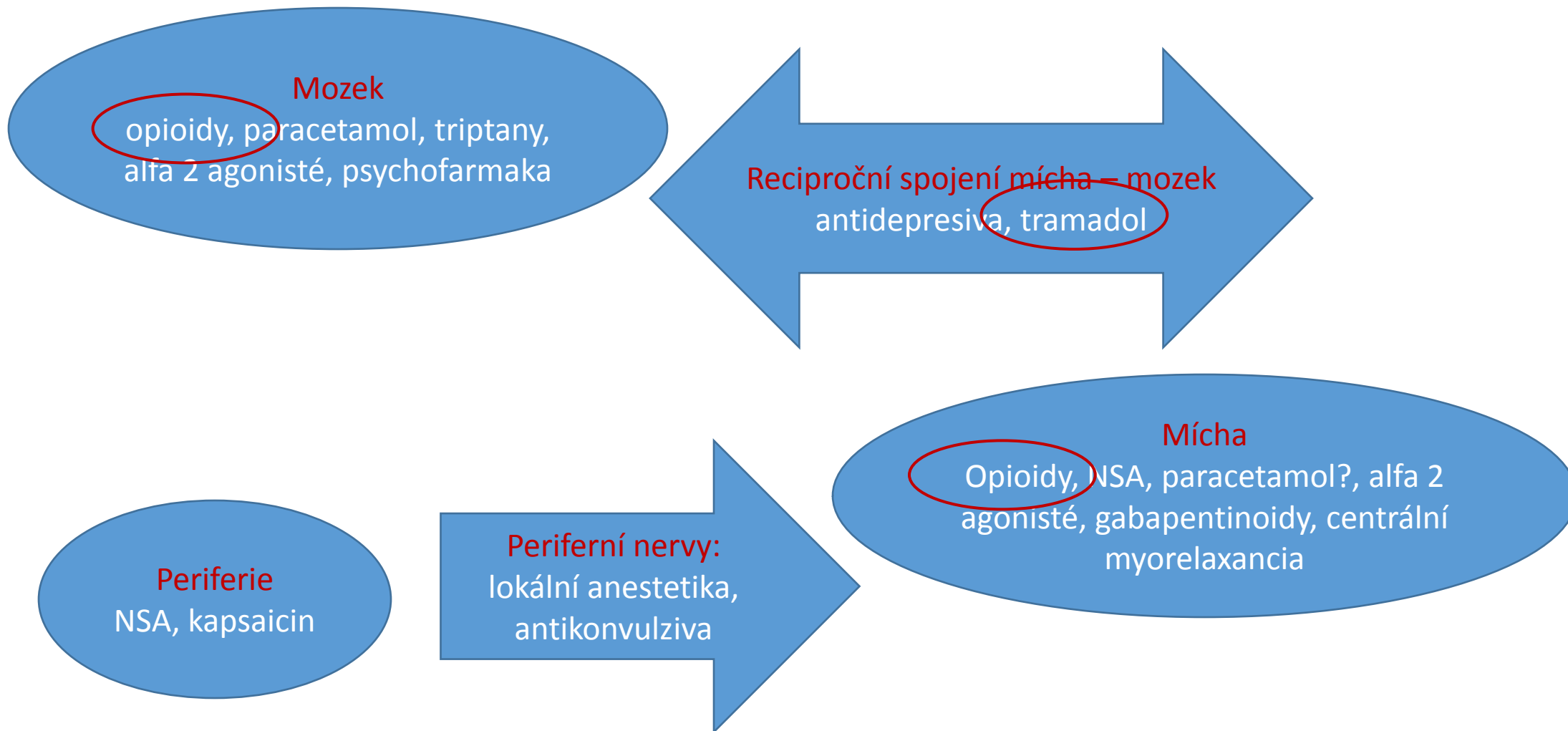
# Nimesulid – COX 2 preferenční NSAID

- Nimesulid se má předepisovat jako **lék druhé volby** pro možné nežádoucí účinky, především hepatotoxicita. Není doporučeno podávat déle než 15 dnů
- Klinická účinnost je srovnatelná s diklofenakem, ale má rychlý nástup účinku
- Dávkování:
  - Dospělí 2x100mg tbl/suspenze
  - Děti pod 12 let – nedoporučen
- Farmakokinetika: dobrá absorpce z GIT, max hladiny po per os za 2-3hod, metabolizace v játrech na cytochromu P450, hydroxinimesulid je detekovatelný v plasmě za cca 0,8 hod po podání, konjugován na glukuronát, vylučován močí a stolicí
- Nežádoucí účinky jsou společné jako u ostatních NSAID (GIT, ledviny, retence tekutin, genitourinární trakt včetně vlivu na plod, interakce s léky jakou jsou steroidy, warfarin, ACI, furosemid)
- Kontraindikace u poškození jater - hepatotoxicita

# Selektivní COX 2 inhibitory – souhrn (Parecoxib, Celecoxib, Etoricoxib)

- Obecně jde o látky obdobně nebo méně účinné než neselektivní NSA s **výhodou** nižší toxicity pro žaludeční sliznici (↓ krvácení), **ale s možností** výskytu kardiovaskulárních příhod (AIM, hypotenze, tromboembolické příhody včetně CMP, plicní embolie, hluboké žilní trombózy) z důvodu disbalance eicosanoidů s výslednou převahou tromboxanu TXA<sub>2</sub>
- Parecoxib (DYNASTAT)
  - jediný dostupný v **parenterální** formě, indikován pro léčbu akutní bolesti (pooperační, potraumatická, preemptivní předoperační analgezie)
  - Dd 2x20 až 2x40 mg iv po 12 hod (CAVE ředit jen doporučenými roztoky – nebezpečí vysrážení)
  - Kontraindikován u pacientů s nebezpečím koronární příhody (ICHs, kardiochirurgie). Ostatní NÚ cca společné s ostatním NSA, i když riziko krvácení menší
- Celecoxib (ACLEXA, CELEBREX, CELECOXIB) 2x100 nebo 1x200 mg per os
  - určen pro symptomatickou terapii osteoartrózy a revmatoidní artritidy u pacientů s rizikem krvácení do GIT, kde jiné NSA jsou kontraindikovány. Nicméně aktivní gastroduodenální vředové onemocnění je rovněž kontraindikací i pro Celecoxib. Kardiovaskulární komplikace stejné jako u Parecoxibu
- Etoricoxib (ARCOXIA, ROTICOX) 1x30 až 1x120mg/den
  - Osteoartritida, revmatoidní artritida, spondylitis, akutní dnava artritida (1x120mg max 8 dnů), pooperační bolest – max 3dny. Kardiovaskulární komplikace stejné jako u Parecoxibu

# Hlavní místa analgetického působení farmak



# Slabé opioidy

- Kodein
- Dihydrokodein
- Tramadol
- Nalbufin



## Slabé opioidy – obecná charakteristika

- Působí jako slabí agonisté na  $\mu$  receptorech (kodein, dihydrokodein, tramadol),
- nebo smíšení agonisté-antagonisté (nalbufin je parciální agonista kapa a antagonistista  $\mu$  receptoru)
- Vykazují stropový efekt = určitá procentuální úleva od bolesti a další navyšování dávky již účinek nezvýší
- Slabé analgetické účinky se zvyšují kombinací (nejčastěji s paracetamolem, NSA, kofein ...)
- Mohou se předepisovat na normální recept – nepodléhají evidenci opiátů (recepty s modrým pruhem)

# Kodein

- V ČR registrován **jen v tabletové formě** 15 a 30 mg. Iv forma = alergické reakce. Jako kodein-fosfát ve směsích s paracetamolem, ibuprofenem, kofeinem i ve formě tbl, supp...
  - Dospělí: 15-60mg 3-4xd
  - Děti od 12 do 18 let 15-30mg 3-4xd, mladším kontraindikován
- **Indikace:**
  - Mírná až střední bolest – asi 10 x slabší analgetický účinek než morfin, menší nebezpečí vzniku závislosti
  - Průjem a excesivní odpady z ileostomie (inhibice GIT motility)
  - Antitusikum v menších dávkách
  - Léčba pacientů s KCP na spontánní ventilaci – tradiční užití, bez evidence. Menší nežádoucí centrální účinky (dechový útlum)
- **Farmakodynamika:** velmi nízká afinita k  $\mu$  receptorům. Z 10% je metabolizován na morfin ( analgezie, obstipace). Antitusický účinek možná zprostředkován specifickými kodeinovými receptory (vysoká afinita)
- **Farmakokinetika:**
  - per os biologická dostupnost vysoká (60-70%). Metabolizace v játrech na 1. codeine-6-glucuronid glucuronidací (10-20%), 2. na norkodein N-demetylací (10-20%) 3. na morfin O-demetylací (5-16%). Vylučuje se močí (původní látka, metabolity a metabolity konjugované). Eliminační poločas je 2,8 hodin
  - CAVE: genetická variabilita enzymu CYP2D6 v játrech, kde se tvoří morfin = rychlí a pomalí tvůrci morfinu = proměnlivá účinnost
- **NÚ:** nauzea, zvracení, oblužení, excitace. Při předávkování, nebo iv podání kardiovaskulární kolaps. Střevní perforace (obstipační účinky)

# Dihydrokodein (DHC continuus tbl 60/90/120mg)

- **Dávkování:**

- Dospělí: obvykle start 60mg co 12 hod, dle potřeby zvyšovat až na 2x120mg
- Děti do 12 let kontraindikován
- Iv v ČR nedostupný – stejně jako u kodeinu je nebezpečí těžkých alergických reakcí

- **Indikace:**

- tlumení střední až silné bolesti. Ve formě s řízeným postupným uvolňováním je zřejmě účinnější než kodein. Stejně jako u kodeinu je rovněž malé riziko respirační deprese
- Antitusikum – v menších dávkách

- **Farmakodynamika:**

- analgetikum na  $\mu$  receptorech a méně na kappa, stojící analgetickou potencií na pomezí mezi kodeinem a morfinem.
- Anxiolytický účinek
- Přímý účinek na nervové plexy hladké svaloviny GIT - obstipace

- **Farmakokinetika:**

- horší biologická dostupnost po per os podání (21%) je kompenzována formou tablet s řízeným uvolňováním. Maximální plasmatická hladina je dosažena za cca 1,6 až 1,8 h. Biologický poločas 4 hod.
- Metabolizuje se na aktivní metabolit dihydromorfin na s vysokou afintou k  $\mu$  receptoru cestou O-demetylace + další metabolity N metylací a glukuronidací, vše se vylučuje ledvinami

- **NÚ:** uvolnění histaminu (astmatici, alergické reakce kožní i anafylaktické), obstipace, žlučová kolika, retence moče, ale snad menší potence vzniku závislosti než silné opioidy, nicméně existuje. Nemá se podávat se staršími antidepresivy typu IMAO – deprese nebo excitace CNS, ale interakce méně častá než se silnými opioidy (dolsin, morfin)

# Tramadol

- Formy – tbl, inj, supp, per os roztok ...
- Dávky: inj
  - Dospělí: 50-100mg co 4-6h
  - Děti: od 1 roku 1-2 mg/kg nesmí se překročit max denní dávka 8mg/kg
- Indikace: mírná až středně silná bolest
- Farmakodynamika:
  - non-selektivní agonista hlavně  $\mu$ , méně  $\kappa$  a delta receptorů v CNS ( tramadol je fe formě racemické směsi tj +- enantiomerů. Tyto jsou velmi málo aktivní na receptorech, ale metabolit vznikající v játrech (**O-desmetyltramadol**) má 700x vyšší afinitu na  $\mu$  receptoru než tramadol a vnitřní aktivitu obdobnou morfinu)
  - Inhibice neuronální reuptake noradrenalinu = inhibice bolestivé transmise aktivací noradrenergního descendentního modulačního systému (**negativní enantiomer**) = snížení bolesti
  - Inhibice reuptake serotoninu (SRI) = zvýšení serotoninu v CNS = aktivace serotoninového modulačního systému (**pozitivní enantiomer**) = snížení bolesti
- Farmakokinetika: **biologická dostupnost** po per os podání je dobrá (68-100%), **vazba na plasmatické bílkoviny** jen 4-20%, **koncentrace v CNS** výrazně vyšší než v plazmě (tramadol), mírně vyšší (O-desmetyltramadol), oba prochází přes **placentární bariéru** (80%). Analgeticky účinný agonista  $\mu$  receptorů (**O-desmetyltramadol**) vzniká v játrech na cytochromu P450 a jeho izoenzimech (CYP2D6 a další...). Asi 6% populace má geneticky zpomalenou metabolizaci na CYP2D6 izoenzymu = **redukce analgetického účinku**. **Poločas v plasmě** (tramadol 6 h, O-desmetyltramadol 9h). Fáze II jaterního metabolismu mění metabolity na ve vodě rozpustné, následně vyloučeny močí (90%) minimálně stolicí (10%) = eliminační poločas je dvojnásobný u pacientů se selhávajícími ledvinami
- NÚ: **CNS**: nauzea, točení hlavy, sedace, pocení. Psychické změny, někdy subjektivně velmi nepříjemné. Vzácně epi záchvaty. Dechová deprese jen při výrazném předávkování. Menší potence pro závislost, ale existuje. **GIT**: velmi vzácně zvýšení jaterních enzymů. **KVS**: velmi vzácně oběhově změny (iv podání po velké fyzické zátěži)



# Nalbufin (NUBAIN, NALBUFIN)

- Formy: roztok 2 ml s 20 mg v 1 amp pro inj iv, (sc a im aplikace možná, ale bolestivá)
- Dávky:
  - Dospělí: 10-20 mg iv, možno opakovat po 3-6 h dle potřeby
  - Děti od 1,5 let výše 0,1-0,2 mg/kg iv možno opakovat po 3-6 h dle potřeby (jednotlivá dd max 0,2 mg/kg)
- Užití:
  - Premedikace
  - Léčba střední až těžké bolesti (včetně perioperační u méně bolestivých zákroků,
  - porodní analgezie
  - Zkouší se léčba proti svědění po  $\mu$  agonistech (antagonizace na  $\mu$  receptorech centrálně)
- Farmakodynamika:
  - agonista kappa receptorů v CNS, antagonist  $\mu$ .
  - Inhibuje uvolnění neurotransmiterů ovlivňujících vedení a vnímání bolesti (substance P), vyvolává postsynaptickou inhibici neuronů tractus spinothalamicus (dostředivá dráha vedení bolesti).
  - Je asi 3x analgeticky silnější než kodein. Nízké dávky = převaha analgetických účinků, vysoké dávky = převaha nežádoucích účinků.
  - Méně vyvolává závislost,
  - antagonizuje dechovou depresi po opiátech – ale až s časovým odstupem, při současném podání  $\mu$  agonistů se v úvodu tlumivé účinky sčítají
- Farmakokinetika: nástup účinku během 2-3 minut po iv podání, a za 15 po IM, sc. Eliminační poločas cca 5 hod, analgetický účinek cca 3-6 hod. Metabolizace v játrech na neaktivní metabolity
- NÚ: **CNS**: nauzea, sedace, kognitivní dysfunkce, suchost v ústech, bolesti hlavy, pocení **KVS**: hyper, hypotenze, brady, tachykardie, plicní edém. Nežádoucí účinky jsou méně časté než u klasických  $\mu$  agonistů (morfin, dolsin), a prevencí je použití co nejnižší dávky a její postupné navyšování. **Respirace**: menší pohotovost pro útlum dechu, pokud u vysokých dávek nastane, pak antagonistou je naloxon jako u  $\mu$  agonistů.

# Silné opioidy

- Opioidy léčby chronické bolesti

- Morfin
- Fentanyl
- Hydromorfon
- Buprenorfin
- Tapentadol
- Pethidin
- Piritramid

**Receptor  $\mu$  – mí(MOR):**

- systémové/centrální účinky: analgezie, euforie, mioza, fyzická závislost, respirační deprese, vazodilatace, zácpa
- Periferní účinky: analgezie, zácpa, protizánětlivé účinky

**Receptor  $\delta$  – delta(DOR):**

- Systémové/centrální účinky: analgésie, křeče, anxiolytické účinky
- Periferní účinky: analgezie, zácpa

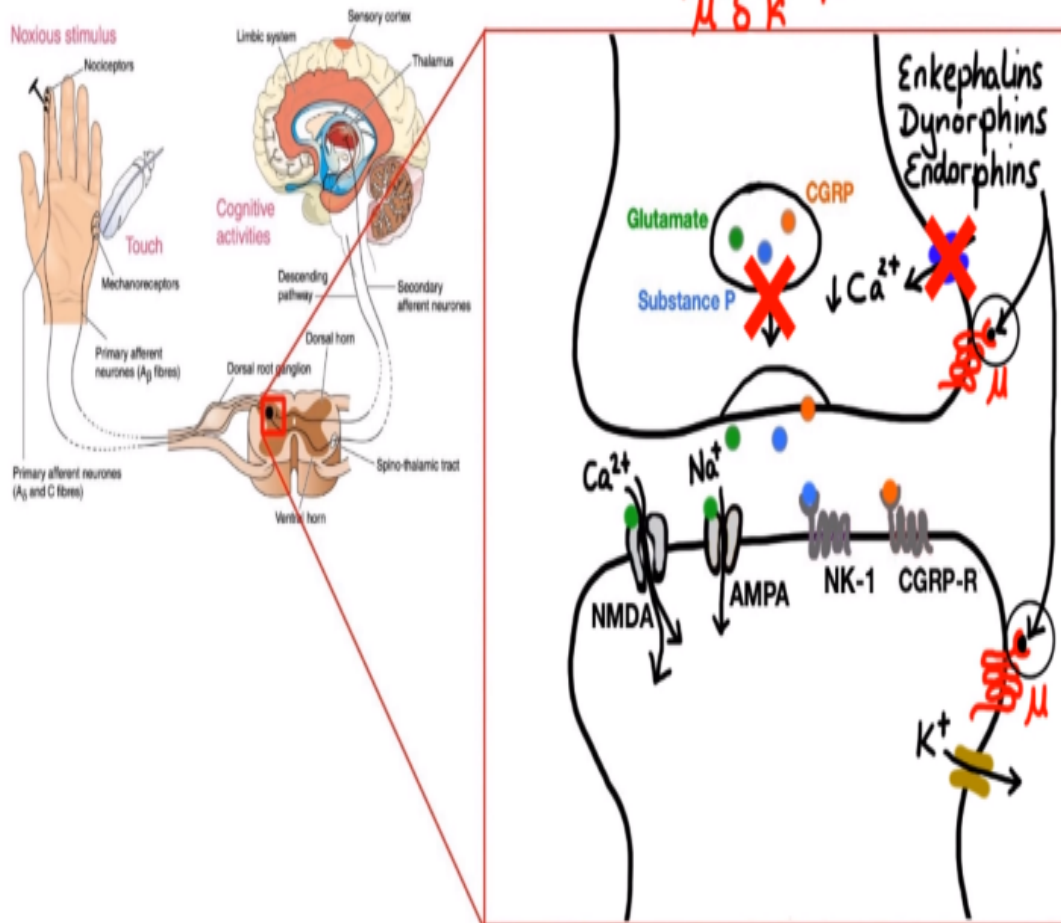
**Receptor  $\kappa$  – kappa (KOR):**

- Systémové/centrální účinky: analgezie, dysforie, halucinace, sedace, miosa, diuresa, neuro protektivní účinek
- Periferní účinky: analgésie, protizánětlivý účinek

- Opioidy periopeačního období – akutní bolest

- Sufentanyl
- Remifentanyl
- Alfentanyl
- A některé společně z kategorie pro léčbu chronické bolesti (morfin, fentanyl, piritramid)

# Orientační nástin mechanismu účinku $\mu$ agonistů



1. **Bolestivý vjem(signál)** z nociceptoru na periferii vede přes gangliovou buňku do zadních rohů míšních, kde se přepojuje na synapsi na druhý neuron bolestivé dráhy
2. **Depolarizační signál presynapticky uvolní excitační mediátory** jako glutamát, substance P, CGRP z vezikul
3. **Excitační molekuly postsynapticky aktivují své receptory** (NMDA, AMPA, NK-1, CGRP-R)
4. **Dojde k pronikání Ca<sup>++</sup> iontů a Na<sup>+</sup> iontů** intracelulárně (do postsynaptického zakončení), a **postsynaptická membrána se depolarizuje**, až dosáhne prahové depolarizace, kdy se objeví akční potenciál (depolarizační signál) postsynapticky, a **bolestivý vjem se šíří dál do CNS**
5.  **$\mu$  (MOP) receptory** po navázání endogenních ligandů (enkefaliny, dynorfiny, endorfiny), nebo exogenních ligandů (opioidy) zahájí intracelulární změny, které vedou ke snížení pronikání Ca<sup>++</sup> (**stabilizace vezikul s excitačními mediátory**) a k otevření K<sup>+</sup> kanálů (**zvýšené čerpání K<sup>+</sup> iontů ven z buňky**). Obojí vede k **hyperpolarizaci, tedy stabilizaci buněčné membrány** a tedy k **omezení bolestivých vjemů do CNS**

# Morfin – akutní i chronická bolest – srovnávací opioid

- **Formy:** tbl (IR a SR forma), sirup, supp, inj, intrathékálně -SAB (čistý morfin bez konzervačních přísad)
- **Užití:**
  - Premedikace
  - Analgetikum mírné až silné bolesti, někdy i při léčbě mírné chronické bolesti v malých dávkách místo NSAIDs
  - Součást léčby levostranného srdečního selhání
  - Analgezie jako součást terminální péče
- **Obvyklé dávky:**
  - **Dospělí:**
    - po: 5-20mg co 4 h, dle potřeby více (titrace nejnižší účinné dávky)
    - Per rect: 15-30mg co 4h
    - Sc, im: 0,1-0,2 mg/kg co 3-4h
    - Iv 0,05-0,1 mg/kg co 3-4h
    - Intrathekálně (SAB): 0,2-1mg
  - **Děti do 6 měsíců**
    - Iv (neventilovní): 25 mcg/kg resp iv (ventilování) 50mcg/kg
    - Iv kontinuálně (neventilování): 5-7 mcg/kg/h resp iv kont (ventilování) 10-15 mcg/kg/h
  - **Děti 6-12 měsíců** sc nebo im 0,2mg/kg, děti 1-6 let 2-4mg,
  - **děti 6-15 let** 4-10mg jednotlivá sc nebo im dávka

# Morfin

- **Farmakodynamika:**

- Agonista  $\mu$  a kappa opioidních receptorů.
- Snížení uvolňování excitačních neurotransmiterů na synapsích a stabilizace (hyperpolarizace) membrán nervů dráhy bolesti
- CNS: analgezie, ospalost, euforie, miosa, ve vysokých dávkách svalová rigidita, křeče
- Respirace: dechová deprese se sníženou respirační odpovědí na hypoxii a hyperkapnii, antitusikum, bronchokonstrikce ve vysokých dávkách (histamin)
- GIT: snížení motility žaludku a střeva, snížení produkce gastrické, biliární a pankretické sekrece, zvýšení tlaků v biliárním systému (spasmus Oddiho svěrače), nauzea, zvracení, zácpa
- KVS: snížení tonu sympatiku, ortostatická hypotenze, bradykardie ve vysokých dávkách
- Genitourinární trakt: zvýšení tonu svaloviny ureteru, močového měchýře, sfinkterů. Retence moče.
- Ostatní: pocení, svědění (histamin). Zvýšení sekrece antidiuretického hormonu = zadržování vody, hyponatrémie.

- **Farmakokinetika:**

- Dobrá absorpce po per os podání, ale biologická dostupnost jen 15-20% je snížena first pass efektem (metabolizace v játrech)
- Je málo rozpustný v tucích (malá liposolubilita) = pomalé pronikání přes hematoencefalickou bariéru = plasmaická hladina neodpovídá analgetickému účinku – hladině v CNS
- Metabolizace v játrech (morfin-3-glucuronid, **morfin-6-glucuronid** – analgeticky aktivní více než morfin a delší poločas, normorfin)
- Vylučování: eliminační poločas 1,7-4,5 h, vyloučován ledvinami a méně GIT, při renální insuficienci se může kumulovat morfin-6-glucuronid

- **Toxicita:** respirační insuficience, nauzea, zvracení, halucinace a svědění mohou komplikovat užití morfinu

# Opioidy akutní (perioperační bolesti) **Sufentanyl**

- Formy: iv 50mcg/ml, 25mcg/ml, 5mcg/ml
- Užití:
  - Úvod a udržování analgésie při celkové anestézii
  - Pooperační analgésie – hlavně u ventilovaných
  - Součást analgosedace na JIP
  - Součást epidurální analgetické směsi
- Dávky:
  - Dospělí: iv 0,2 mcg/kg až 50 mcg/kg (kardioanestézie), nástup účinku za 1-5 min a trvání 0,5-8h. Nejčastěji při balancované anestézii na úvod 0,3-1mcg/kg + intermitentní podání 0,1-0,5mcg/kg co 20 – 60 min. Kontinuální iv podání 0,3-1mcg/kg/h
  - Epidurálně: 30-50 mcg ve směsi s 0,5% chirocain 20ml do 50ml celkového množství rychlost 1-5ml/h, při VAS nad 3 bolus 5 ml
- Farmakodynamika:
  - 500xpotentnější analgetikum než morfin, 5-10x více než fentanyl. Nejpotentnější opioid v klinické praxi.
  - Asi dvojnásobně lipofilnější než fentanyl – rychlá ekvibrace mezi plasmou a CNS
  - Metabolizace v játrech (N-dealkylace a O-demetylace), exkrece močí 60% podané látky, žlučí 10%. Eliminační poločas je 119-175 minut, ale klinický účinek odeznívá při doplňované dd 0,1-0,5 mcg/kg za cca 20-60min
- Toxicita: respirační deprese + další NÚ: hypotenze, tachykardie, bradykardie, nauzea, rigidita hrudníku, tonicko klonické pohyby končetin (vzácné)

# Opioidy akutní (perioperační bolesti) **Remifentanyl**

- **Formy:** iv amp s práškem k naředění FR, G5%, 1/2FR, je kompatibilní s propofolem a RL do téhož žilního vsutpu. Obvyklé ředění je 25 mcg/ml pro děti i dospělé
- **Obvyklé dávkování pro TIVA** (s propofolem) je 0,15 mcg/kg/min tj 25 ml/h pro 70 kg člověka. Literární rozsah je 0,0125 – 1mcg/kg/min tj 2 -210ml/h v ředění jak výše uvedeno
- **Použití:**
  - Analgetická komponenta při CA (TIVA)
  - Analgosedace na JIP
  - Porodní analgésie
  - Analgésie při „awake“ fiberoptické intubaci
- **Farmakodynamika:**
  - **čistý  $\mu$  (MOP) agonista** – presynapticky i postsynapticky membránová stabilizace = omezení bolestivých vjemů
  - **CNS:**, analgésie, menší sedativní efekt, miosa, centrální vagová aktivita, poměrně malá frekvence nevolnosti a zvracení
  - **Respirace:** silný na dávce závislý vliv na dechové centrum ( $\downarrow$ DF $\downarrow$ DV), rigidita hrudníku možná ( $\mu$  receptory na GABA ergních interneuronech)
  - **KVS:** mírný, na dávce závislý  $\downarrow$  TK $\downarrow$ TF $\downarrow$ inotropie =  $\downarrow$  CO
  - **Ostatní:** méně uvolňuje histamin, menší obstipační efekt

# Opioidy akutní (perioperační bolesti) **Remifentanyl**

- **Farmakokinetika:**

- 70% vazba na plasmatické bílkoviny, je méně liposolubilní než ostatní opioidy = pomalé pronikání přes hematoencefalickou bariéru, působení i na periferii, přes placentární bariéru proniká, ale relativně bezpečnější v porodnické analgezií pro krátkost účinku
- Podléhá rychlé esterové hydrolýze nespecifickými esterázami v plazmě a tkáních za vzniku karboxylového metabolitu (remifentanyl-acid), je 4600x méně účinný než remifentanyl, následně se vylučuje močí. Může se kumulovat (má poločas 2 hod), ale bez klinického významu. **Remifentanyl odeznívá do 3-5min po vysazení infúze**
- U dětí dávky vztažené na váhu mají obdobné farmakodynamické i kinetické vlastnosti jako u dospělých
- Staří pacienti – účinnost remifentanylu se zvyšuje – možno redukovat dávku

- **NÚ a zvláštnosti**

- akutní toxicita jako u ostatních  $\mu$  agonistů = dechová deprese, bradykardie, nauzea, zvracení odeznívají rychle, k urychlení možno užít naloxon
- CAVE: nezajistí pooperační analgézií – nutno na konci operace kombinovat s jinými analgetiky!!!



# Plasmatické hladiny některých anestetik a opioidů pro TIVA

## TCI v praxi

Lék	model	publikován	proměnné
Propofol (3,5 – 6 µg/ml)	Marsh	1991 (Br J Anaesth.)	váha
	Schnider	1998 (Anesthesiology)	váha, výška, věk, pohlaví
	Schüttler	2000 (Anesthesiology)	
	Kenny	2005 (Anesth Analg)	
	Upton	2004 (Br J Anaesth.)	
Remifentanil (2 – 8 ng/ml)	Minto	1997 (Anesthesiology)	věk, pohlaví, váha, LBM
	Hull	1991	
	Egan	1993 (Anesthesiology)	
Sufentanil (0,15 – 0,6 ng/ml)	Bovill	1984 (Anesthesiology)	
	Greeley	1987 (Anesth Analg)	
	Gepts	1995 (Anesthesiology)	
Alfentanil (120 – 250 ng/ml)	Maitre	1987 (Anesthesiology)	váha, věk, pohlaví
	Hudson	1991 (Can J Anesth)	váha
	Scott	1987 (J Pharm Exp Ther)	bez proměnné
	Shafer	nebyl publ. (Stanpump™)	BSA

# Opioidy akutní i chronické bolesti - **fentanyl**

- **Formy:**
  - Pro akutní bolest: iv 50 mcg/ml, epidurálně
  - Pro chronickou bolest: transdermální náplast 25-100 mcg/hod, výměna co 3dny
  - Pro průlomovou bolest: sublingvální tbl 100-800 mcg, nosní spray 50-200mcg/dávku
- **Dávkování**
  - pro CA 50-100 mcg co cca 25 min – individuálně, pro TIVA 2-10 mcg/kg/h (TCIplasmatická hladina 2-3 ng/ml)
  - Epidurálně 50 – 100 mcg, SAB 5-25 mcg
  - Pro chronickou a průlomovou bolest – individuálně nejmenší účinnou dávku
- **Farmakokinetika:**
  - Mechanismus účinku – vysoce selektivní  $\mu$  agonista, asi 100x silnější než morfin a asi 10xslabší než sufentanyl
  - CNS: mírný útlum, analgezie, sporný vliv na ICP, křečím podobná motorická aktivita nemá korelát EEG, miosa
  - CVS: vagová bradykardie může být, ale vliv na TK, CO je minimální, neuvolňuje histamin tolika jako morfin
  - Respirace: útlum dechu, snížení reakce na hypoxii a hyperkapnii, rigidita hrudníku může být, bronchospasmus vzácně (menší uvolnění histaminu)
  - GIT: oblenění peristaltiky, zvýšení tonu svěračů, zvýšení tlaku v biliárním systému

# Opioidy akutní i chronické bolesti - **fentanyl**

- Farmakokinetika:
  - Per os biologická dostupnost 33%,
  - Transdermální absorpce 47%/24h, 88%/48h a 94%/72h, vstřebávání pokračuje i po odstranění náplasti! Vyšší biologická dostupnost pro obcházení jaterního metabolismu
  - Vysoce lipofilní – dobrý průnik do tkání i CNS, nástup účinku za 2-5 min, nízké dd (50-100mcg) trvání 30-60minut, vysoké dd nad 50 mcg/kg 4-6hod.
  - Jednotlivá dávka odeznívá redistribucí, kontinuální podání může vést ke kumulaci a prodloužení odeznívání (nasaturování svalové tkáně). Proměnlivý context – sensitive poločas je hlavní nevýhoda proti Sufentanylu a remifentanylu (141-853 min)
  - Refentanilizace – plasmatický peak hladiny po cca 6 h od vysoké, nebo kontinuální dávky (vyplavení ze svalové tkáně a gastro-enterální reabsorbce)
  - Metabolizace: na cytochromu P450 3A4 na neaktivní metabolity N-dealkylací (norfentanyl)
- NÚ a nevýhody:
  - Respirační útlum, nauzea, zvracení, event vznik závislosti
  - refentanilizace

# Opioidy akutní i chronické bolesti – **piritramid** **(DIPIDOLOR)**

- Formy: inj amp á 15 mg pro iv bolus nebo kont., im, sc podání
- Dávky: bolus iv 5-15 mg pomalu iv (10mg/min), bolus im nebo sc 15-30mg, kontinuálně 0,5 – 5mg/h (CAVE nebezpečí kumulace)
- Užití:
  - Premedikace
  - Perioperační analgezie (dospávací pokoj)
  - Analgezie na JIP
- Farmakodynamika:
  - jen málo vyšší ekvianalgetická dávka s morfinem 0,75x dd Dipidolor = dd Morin, silný  $\mu$  (MOR) agonista
  - Významnější vliv na KVS než jiné opioidy (pokles TK, CO)
- Farmakokinetika:
  - vysoce lipofilní – rychlý nástup účinku (1-3 minuty po iv podání, plný účinek po 17 minutách)
  - Eliminační poločas kol 4-10 hodin
  - Metabolizace na cytochromu P40 CYP3A4 na neaktivní metabolity, blokátory CYP3A4 = prodloužený účinek
- NÚ: kumulace, zvláště po kont. podání na JIP u starých lidí (contex-sinsitiv halftime proměnlivý)

# Hlavně chronická bolest - **buprenofrin**

- **Formy:** sublingvální tbl (SUBOXON), (pozn: inj. pro iv, im a epid podání v ČR nedostupné), inj roztok s prodlouženým uvolňováním přísně subkutánně (BUVIDAL) pro odvykací léčbu ano, transdermální náplast pro léčbu bolesti ano (BUPRENORFIN MYLAN 35 až 70mcg/h)
- **Dávkování a užití**
  - **Analgetikum** – transdermální podání 35-70mcg/h (mění se co 3-4 dny, začíná se co nejnižší dávkou, hodnocení analgetického efektu až po 24 hodinách, předchozí analgetika podat ještě do 12 hod po nasazení buprenofrinu, dle potřeby nadále kombinovat s non-opioidní medikací)
  - **Odvykací léčba** – sublingválně a subkutánně dle specializovaných center
- **Farmakodynamika:**
  - **parciální agonista na  $\mu$  a antagonist na  $\kappa$  a delta receptorech. Vazba na  $\mu$  receptor je extrémně silná, ale jen částečná vnitřní aktivita, proto v nízkém a středním dávkování obdobně účinný jako morfin v cca 25x nižším dávkování. Ve vysokém dávkování se objevuje stropní efekt. Délka účinku mnohem delší než morfin**
  - **Analgetický účinek** je cca odpovídající morfinu, pokud však navazuje na silný vysoko dávkovaný opiát, může vyvolat abstinenční příznaky
  - **Délka účinku** je velmi dlouhá, lze jej jen špatně antagonistovat naloxonem
  - Může vyvolat **respirační depresi**, zvláště pokud je potencován tlumivými léky (jiné opioidy, anestetika, hypnotika, sedativa – zvláště benzodiazepiny, antidepresiva, neuroleptika, alkohol)
  - **Kombinace s inhibitory monooxidázy** může vést k život ohrožujícím oběhovým bouřím
  - Léky které ovlivňují jaterní metabolismus na **cytochromu P450** zvyšují (inhibitory), nebo snižují (induktory) analgetický účinek buprenofrinu
  - **Závislost** vzniká méně často než po morfinu, ale je rovněž zneužíván
- **Farmakokinetika:**
  - Transdermální aplikace – plasmatické koncentrace pozvolná stoupají a po 12-24h dosahují minimální efektivní koncentrace 100 pg/ml, po odstanění náplasti se buprenofrin ještě doplňuje z kožního depa a je eliminován s poločasem cca 30 h (pomaleji než po iv podání – eliminační poločas 5 h však neznamená odeznění účinku – ve vazbě na receptorech zůstává déle)
  - Metabolizace probíhá v játrech za vzniku sice částečně aktivních metabolitů, ale klinicky nevýznamných, vylučován je pak stolicí, ledviny nehrají stěžejní roli. Je kontraindikován u selhání jater
- **NÚ:** nevolnost, nauzea, bolesti hlavy, zmatenost,

# Akutní, chronická i neuropatická bolest – **tapentadol (PALEXIA)**

- **Formy:** tbl, perorální roztok, tbl s pozvolným uvolňováním
- **Dávky:** dospělí –
  - doporučená zahajovací dd je 50mg tbl co 4-6h, dle potřeby zvyšovat do denního maxima 500 mg
  - Léčba chronické bolesti – zahájení léčby 50mg přípravku s řízeným uvolňováním (PALEXIA retard) co 12 h a následná titrace dle potřeby do denního maxima 500mg ve dvou dd
- **Indikace:** středně silná až silná bolest u dospělých
- **Farmakodynamika:**
  - Duální účinek: 1. silný agonistický účinek na  $\mu$  receptoru a 2. inhibiční účinek na zpětné vychytávání noradrenalinu = aktivace centrálního alfa2 receptoru
  - Obecně dobře snášen, minimum nežádoucích účinků i když:
    - Respirační útlum jen při vysokých dávkách
    - Opatrnost u intrakraniální hypertenze a křečových stavech
    - Mírně zvýšený účinek u poruchy fce jater, jako ostatní opioidy může zvyšovat tlak v biliárním traktu
    - Nemá se podávat u pacientů užívajících posledních 14 dnů inhibitory monoaminoxidázy (potenciace inhibice reuptake NRA = kardiovaskulární bouře, hypertenze)
- **Farmakokinetika:**
  - Po per os podlého first pass efektu (metabolizace v játrech), proto biologická dostupnost cca 33%
  - Metabolizace v játrech cca 97% podané látky, za vzniku neaktivních metabolitů konjugací na glucuronidy a sulfáty, tyto pak vyloučeny močí
  - Podléhá jen miminu interakcí s jinými léčivy (nemetabolizuje se na cytochromu P450, má nízkou vazbu na plasmatické bílkoviny – 20%)
- **NÚ:** závratě, spavost, bolesti hlavy, zácpa, a další vzácně

# Adjuvantní analgetika – přehled

- **Víceúčelová adjuvantní analgetika:**

- Antidepresiva - nejvýraznější efekt:
  - Antidepresiva 1. generace: amitriptylin, klomipramin, desulepin
  - SNRI (serotonin noradrenalin reuptake inhibitors): venlafaxin, duloxetin
- Alfa2 adrenergní agonist
- Kortikosteroidy

- **Adjuvantní analgetika pro neuropatickou bolest**

- Antikonvulziva: gabapentin, pregabalin, karbamazepin, kyselina valproová, klonazepam
- Antidepresiva (viz výše)
- Lokální anestetika: mexiletin, trimekain
- Sympatolytika: prazosin, fenoxibenzamin
- Další: kalcitonin, kapsaicin

- **Adjuvantní analgetika pro muskulosekletální bolest**

- Centrální myorelaxancia (tetrazepam, thiokolchikosid)

# PS 1: Kritéria pro zahájení léčby a sledování léčby opioidy u chronické nenádorové bolesti

- Chronická bolest – selhání standardních léčebných postupů
- Rozhodující je intenzita ne původ bolesti
- Konzultace na specializovaném pracovišti pro léčbu chronické bolesti: (Abúzus alkoholu a psychotropních látek, nejistá sociální anamnéza, poruchy chování, nejasná příčina bolesti)
- Bolest je opioid senzitivní (Intravenózní ambulantní test morfinem či fentanylem, pomalá po titrace např. morfinem)
- Pozitivní anamnéza abúzu alkoholu, psychotropních látek a léků je relativní kontraindikace podání opioidů
- Navození vzájemné důvěry mezi lékařem a pacientem
- Dobrá informovanost pacienta o rizicích a potenciálních vedlejších účincích této léčby
- Podepsán informovaný souhlas = spolupodíl na léčbě = lepší dodržování pravidel léčby
- Hodnocení v průběhu léčby = cílem je úleva od bolesti a zlepšení funkce, tedy samotné navození psychického komfortu se zhoršením funkčního stavu (tj funkce psychické, fyzické a sociální) je důvodem k přerušení léčby opioidy



## PS 2: Kritéria pro přerušeni léčby opioidy

- **Nedosažení efektivní analgezie** (ale za úspěch se považuje i malé snížení VAS skóre)
- **Nedostatečné zlepšení aktivit** (fyzických i psychických) a jen navození psychických změn ve smyslu euforie
- **Nedodržení léčebného režimu** – nekontrolované zvyšování dávky, užívání nepředepsaných léků
- **Adiktivní chování** – první příznaky mohou být střídání lékařů a snaha sehnat opioidní medikaci

## PS 3: Praktické poznámky k dlouhodobé léčbě opioidy u CHNNB

- Přednost mají  $\mu$  agonisté (morfin, fentanyl, oxykodon, hydromorfon)
- Získat pozitivitu testu na opioid senzitivitu
- Preference léků s postupným uvolňováním (morfin SR, fentanyl TTS, buprenorfin TDS, oxycodon CR)
- Parenterální léky u chronické bolesti jsou méně vhodné
- Agonisté-antagonisté s výjimkou buprenorfinu nejsou pro chronickou léčbu vhodné (stropový efekt, psychomimetické účinky)
- Zcela nevhodné jsou intermitentní im injekce opioidů
- Nevhodný je dolsin (psychomimetické účinky, toxické metabolity, nízká analgetická potence), nevhodný je pentazocin (Fortral – psychomimetické účinky)

## PS4: Zahájení léčby u CHNNB

- Titrace od nejnižších dávek. Např. rychle se uvolňující morfin (Sevredol či morfin magistraliter) 5 mg po 6 až 12 hod, morfin SR po 12 hod, fentanyl TTS 25 mcg/h, buprenorfin TDS 35 mcg/h.
- Snaha zachytit nežádoucí účinky (nauzea, zvracení, sedace, deprese kognitivních funkcí, ev útlum dechu z předávkování) a event. jejich řešení (metoclopramid apod.) Pokud pozitivní anamnéza na NÚ, pak preventivní medikace již od začátku (Cerucal, Torecan)
- Co nejnižšími dávkami silných opioidů začínáme i po relativně vysokých dávkách slabých opioidů (dihydrokodein, tramadol)

## PS5: Udržování léčby u CHNNB

- **Optimální dávka** je ta, při které je dosaženo uspokojivé analgezie při minimu vedlejších účinků
- I zdánlivě malý pokles v intenzitě bolesti může mít vliv na zvýšení denní aktivit, funkčních schopností a **kvality života**
- Orientovat se dle klinické účinnosti a výskytu vedlejších účinků (neexistuje maximální dávka opioidu)
- Pokud léčba ztrácí na účinnosti a/nebo začínají převažovat vedlejší účinky je doporučena tzv **rotace opioidů** – tj jeden opioid je nahrazen jiným
- **Nový opioid v začátku redukovat** na 30-50% bez ohledu na ekvianalgetické dávky

## PS6: Záchranná analgetická léčba u CHNNB

- Záchranná analgetická léčba u CHNNB (na rozdíl od nádorové bolesti) je poskytována přísně individuálně
- Volba analgetika:
  - Opioid (Sevredol tbl, morfin magistraliter, Breakyl – tj fentanyl citrát k bukální aplikaci)
  - Opioid jiného typu (tramadol, tapendolol)
  - Analgetikum z prvního stupně analgetického žebříčku
  - Adjuvantní analgetikum (např. Clonazepam)

# co třeba dát si pauzu?



Už vím co je to bolest

Děkuji za  
pozornost