

# Léčba bolesti

Farmakologie 2. LF UK

2013

# Bolest

Bolest je definována jako nepříjemná **vjemová a emocionální zkušenost** související se skutečným nebo potenciálním poškozením tkáně, případně jako takové poškození popsaná.

IASP

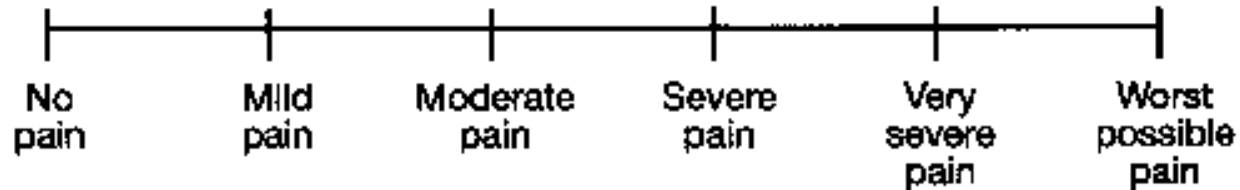
# Klasifikace bolesti

- Fyziologie (nociceptivní, neuropatická, zánětlivá)
- Intenzita (mírná – střední - silná)
- Trvání (akutní, chronická)
- Lokalizace (kůže, svaly, viscerální, klouby, kosti...)
- Syndromy (nádorová, fibromyalgie, migréna...)

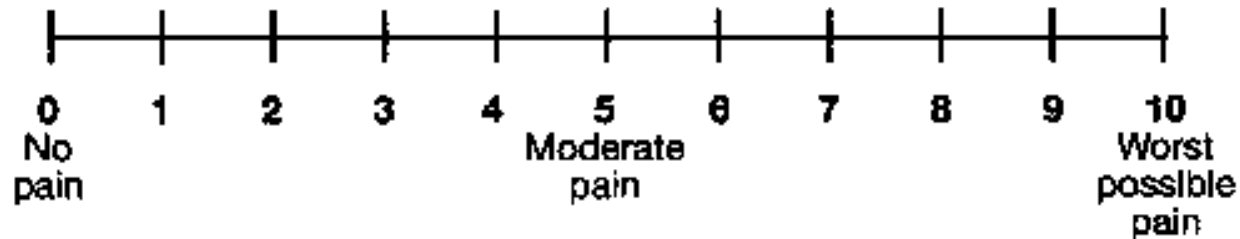
# VAS

---

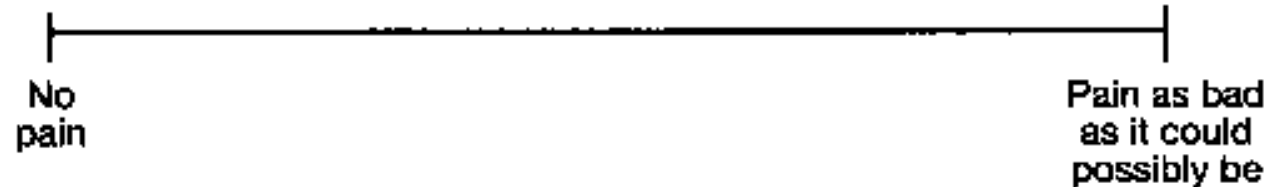
## Simple Descriptive Pain Intensity Scale<sup>1</sup>



## 0-10 Numeric Pain Intensity Scale<sup>1</sup>



## Visual Analog Scale (VAS)<sup>2</sup>



---

<sup>1</sup>If used as a graphic rating scale, a 10 cm baseline is recommended.

<sup>2</sup>A 10-cm baseline is recommended for VAS scales.

# Neurotransmitery

## Poškozená tkáň

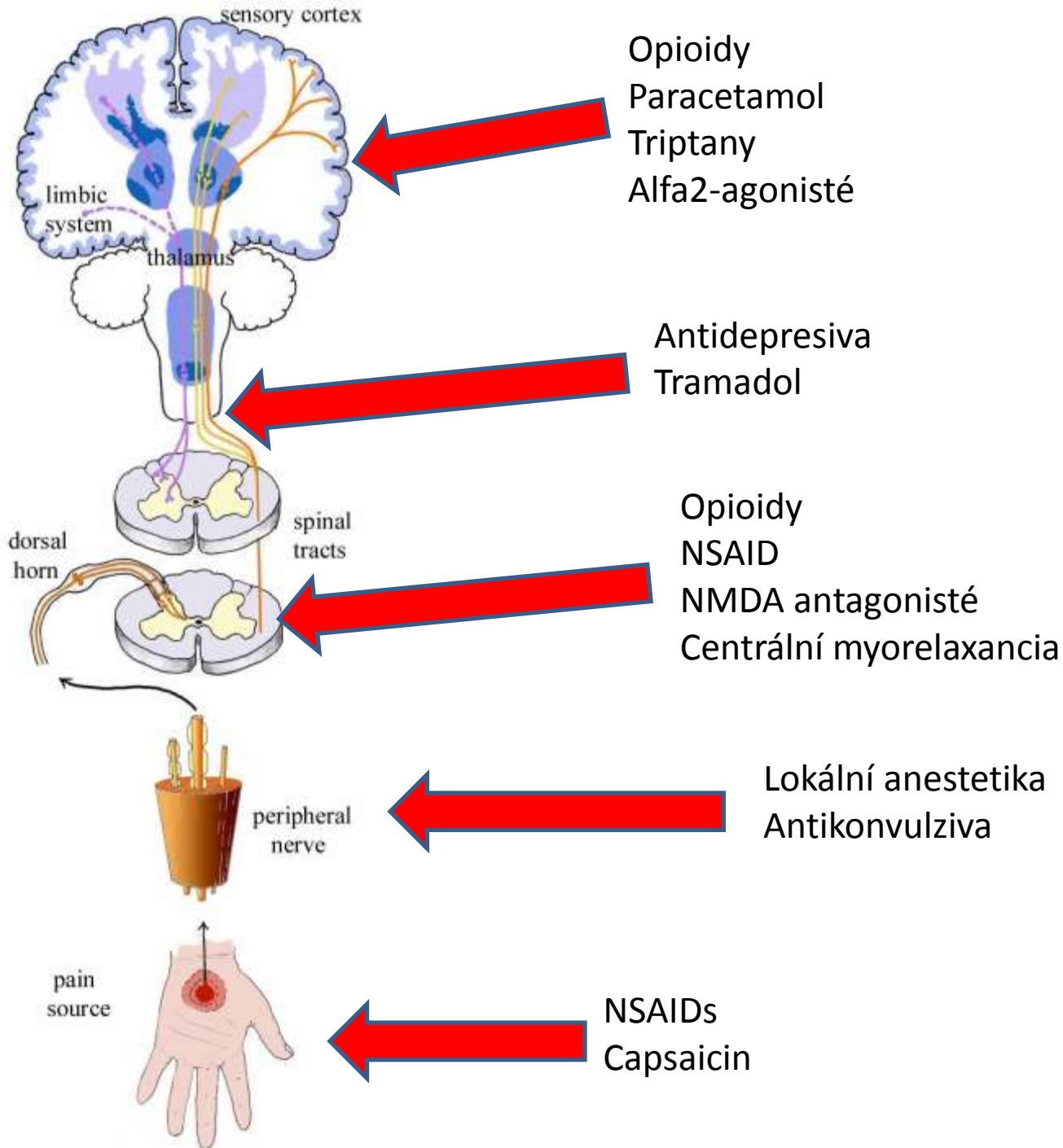
prostaglandin;  
bradykinin;  
serotonin;  
substance P;  
potassium;  
histamine.

## Zadní rohy míšní

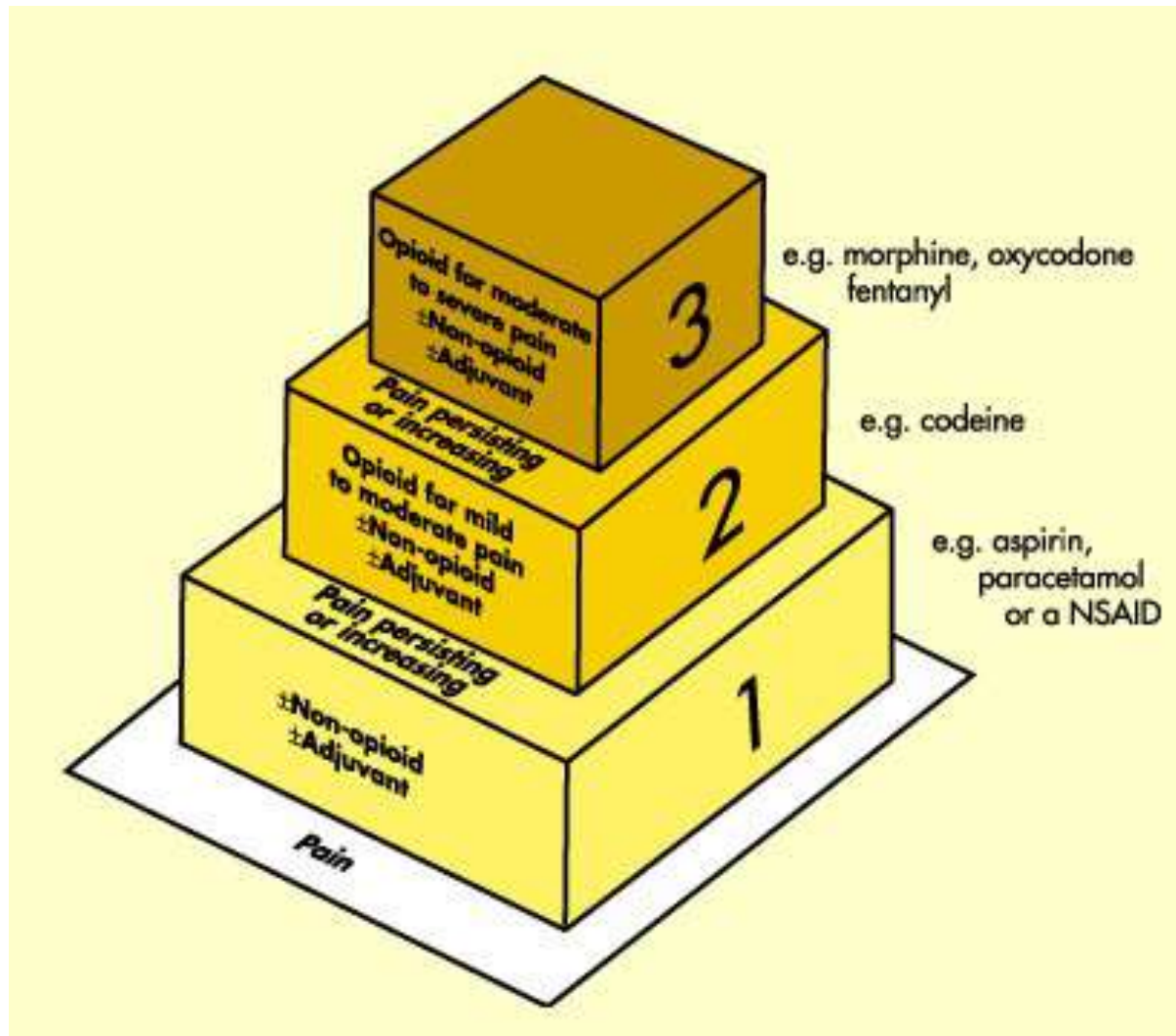
adenosine  
triphosphate;  
glutamate;  
calcitonin gene-related  
peptide;  
bradykinin;  
nitrous oxide;  
substance P.

## Descendenční dráhy, CNS

endogenous opioids  
(enkephalins and  
endorphins);  
serotonin (5-HT);  
norepinephrine  
(noradrenalin);  
gamma-aminobutyric  
acid (GABA);  
neurotensin;  
acetylcholine;  
oxytocin



# WHO analgetic ladder



# Analgetika

1. Analgetika - antipyretika
2. Opioidy
3. NSA
4. Antirevmatika
5. Adjuvantní analgetika
6. Antiuratika



# Analgetika antipyretika

- paracetamol, propyfenazon, metamizol
- oxyphenbutazon, azapropazon, kebuzon, klofezon, aminophenazon, noramidopyrin

# Paracetamol = Acetaminophen

- Inhibice syntézy PGs v CNS
- Antipyretické a analgetické vlastnosti
- Menší účinky na COX v periferních tkáních → slabá protizánětlivá aktivita.
- Nepůsobí na trombocyty a agregaci

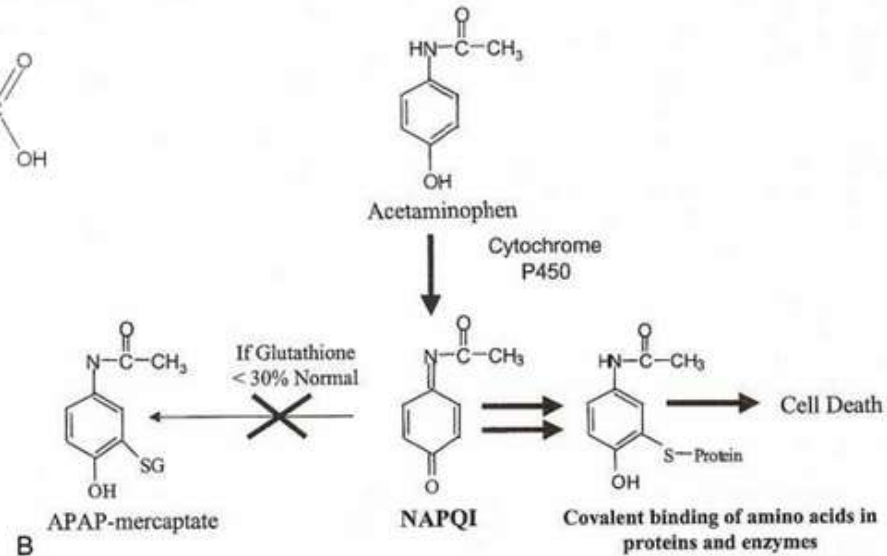
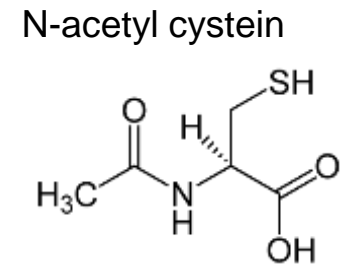
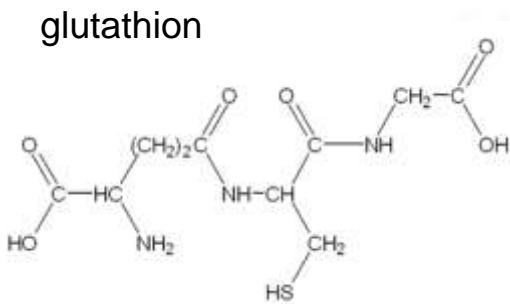
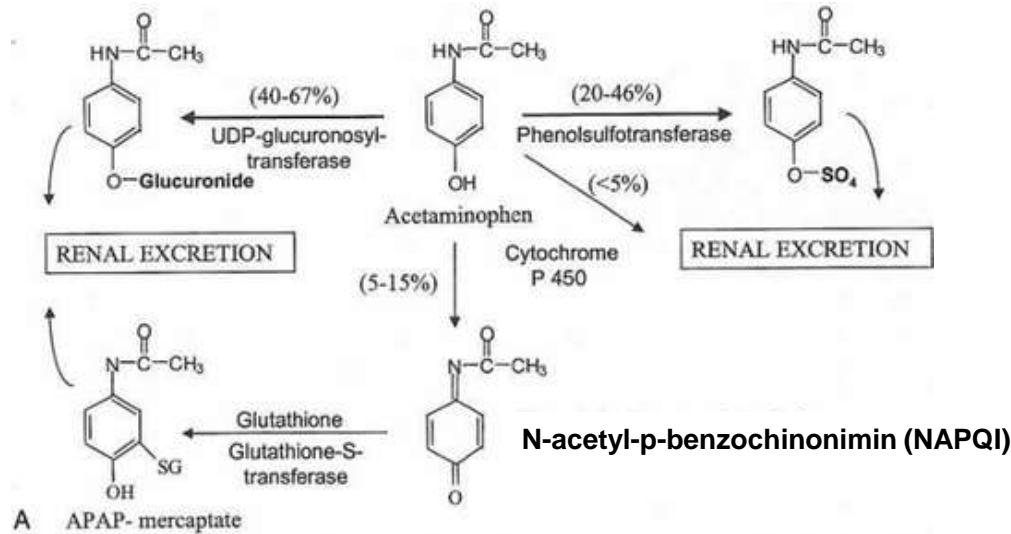
# Paracetamol - použití

- Analgesie a antipyretické účinky tam, kde není vhodný aspirin a není nutný protizánětlivý účinek.
- Analgetikum-antipyretikum volby pro děti (aspirin – zvýšení rizika Reyova sy).
- Acetaminofen nahradil fenacetin (má nižší toxicitu).
- Neantagonizuje účinek urikosurika probenecidu (možnost užití při dně).
- Analgetické směsi

# Paracetamol - PK

- Rychle vstřebáván z GIT, významný first-pass metabolismus v luminálních buňkách a v hepatocytech.
- Normálně je acetaminofen konjugován v játrech na inaktivní glukuronylové či sulfátové metabolity.
- Část acetaminofenu hydroxylována a tvoří N-acetylbenzoiminochinon - vysoce reaktivní a potenciálně nebezpečný metabolit.
- Vysoké dávky - N-acetyl-benzoiminochinon reaguje se sulfhydrylovými skupinami jaterních proteinů. Možnost jaterních nekróz – až fatální.

# Paracetamol – metabolismus a toxicita



# Paracetamol – nežádoucí účinky

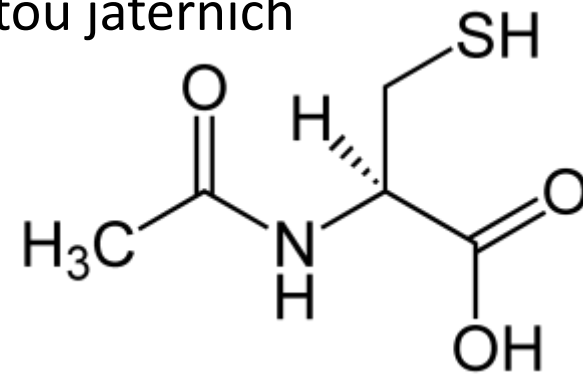
Normální terapeut. dávky – poměrně málo NÚ: mírné alergie (kožní), vyrážka, mírné změny krevního obrazu – většinou přechodné.

Nefrotoxicita a hypoglykemické koma vzácné při dlouhodobé terapii vysokými dávkami.

Předávkování (10 g či více u dospělých) - možnost potenciálně fatální jaterní nekrosy.

Podání N-acetylcysteinu (obsahuje sulfhydrylové skupiny, na které se toxický metabolit váže), může zachránit život, je-li podán do 12 – 20 hodin po požití.

POZOR: intoxikace možná i u lidí se zvýšenou aktivitou jaterních enzymů (např. indukce enzymů – alkoholici).



**COLDREX**  
**Horký nápoj**  
 proti chřipce  
 a nachlazení

**CITRON**

- ↓ snižuje horečku
- ↓ tlumí bolesti
- ↓ uvolňuje ucpaný nos
- ↓ uvolňuje vedlejší nosní dutiny
- ↓ tlumí bolesti v krku
- ↓ + vitamin C
- ↓ zlepšuje chuť

10P

**PARALEN<sup>®</sup> GRIP**  
 potahované tablety

**úleva při chřipce a nachlazení**

- snižuje horečku
- odstraňuje bolesti hlavy, svalů i kloubů
- uvolňuje ucpaný nos a vedlejší nosní dutiny
- odstraňuje bolest v krku
- tlumí suchý kašel

**24**  
 potahovaných  
 tablet

ZENTIVA

T R I G R I P

**Trigrip**

K léčbě příznaků chřipky a nachlazení

**20** tobolek/kapsúl

T R I G R I P

Snižuje horečku

Tlumí bolest

Uvolňuje ucpaný nos

**PARALEN<sup>®</sup> EXTRA**  
 (paracetamol, coffeinum)  
 proti bolesti

**24**  
 potahovaných  
 tablet

Paracetamolium 500 mg, Coffeinum 65 mg v jedné potahované tabletě

ZENTIVA

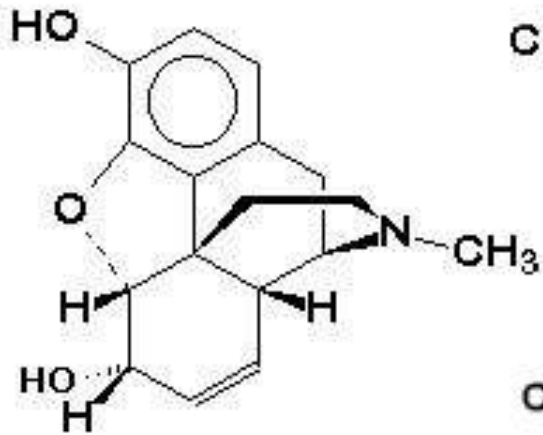
# Propyfenazon, metamizol a další

- Silnější protizánětlivý, menší analgetický a antipyretický účinek
- Limitováno jejich toxicitou
- Rychle a kompletně vstřebávány po p.o. či rektálním podání
- NÚ: u přibližně 50 %, podávání po omezenou dobu
- **Metamizol** – vzácně agranulocytóza (ALGIFEN +pitofenon, fenpiverin)
- **Propyfenazon** – bezpečnější varianta aminofenazonu (VALETOL +paracetamol, kofein)

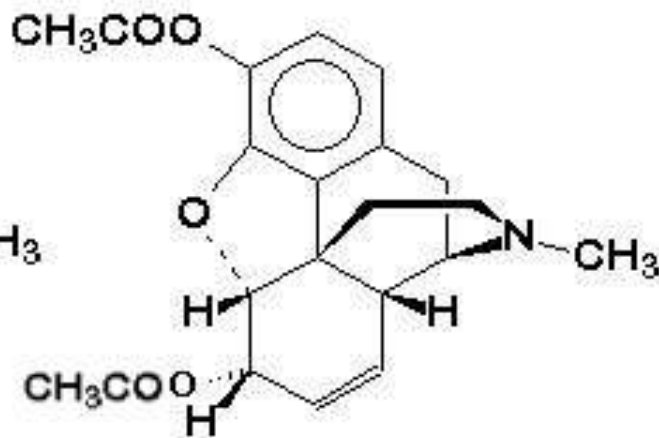


# Opioidní analgetika

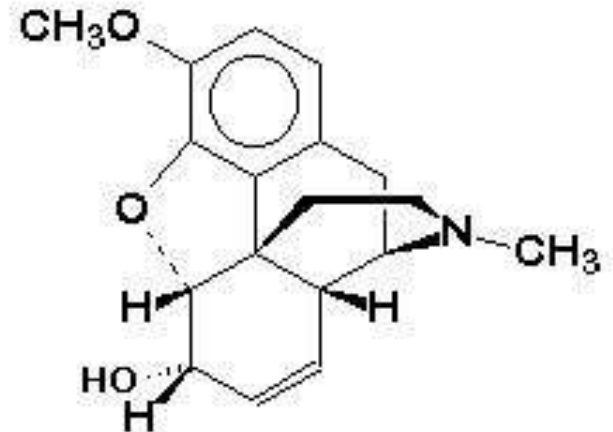
# Chemická struktura



Morphine



Heroin



Codeine

# OPIOIDY

Opioidy – přírodní či syntetické látky, které vyvolávají „morphine-like“ efekty. V opiu (mák - *Papaver somniferum* - mj. morfin a kodein). Opioidy účinkují přes specifické receptory v CNS a na periférii »»» účinky napodobují působení endogenních peptidových neurotransmitterů (např. endorfinů). Analgetický účinek, toxikománie.

## RECEPTORY

zejména v CNS a GIT.

Tři rodiny receptorů  $\mu$ ,  $\delta$ ,  $\kappa$  - každá rozdílnou specifitou pro různé látky.

$\mu$  - analgetický účinek, euforie, sedace, deprese, závislost

$\delta$  - periferní účinky, interakce s enkefaliny

$\kappa$  - analgesie na spinální úrovni

Také receptory pro enkefalinové peptidy.

# Klasifikace - účinnost

## **Silné**

- Morphine
- Pethidine
- Fentanyl
- Alfentanil
- Remifentanil
- Sufentanil

## • **Středně silné**

- Buprenorphine
- Pentazocine
- Butorphanol
- Nalbuphine

## • **Slabé**

- Codeine
- Tramadol

**Table 51.11** Approximate oral analgesic equivalence to morphine<sup>1</sup> (from Twycross et al 1998 with permission)

<i>Analgesic</i>	<i>Potency ratio with morphine</i>	<i>Duration of action (hours)<sup>2</sup></i>	<i>Plasma half-life (hours)</i>
Codeine	} 1/10	3–6	{ 2.5–3.5
Dihydrocodeine		3–6	
Pethidine	1/8	2–4	{ 3.5–4.5
Tramadol	1/5 <sup>3</sup>	4–6	6
Dipipanone (in Diconal UK)	1/2	4–6	?
Papaveretum	2/3 <sup>4</sup>	3–5	1.5–4.5
Oxycodone	1.5–2 <sup>3</sup>	3–4	3.5
Dextromoramide	[2] <sup>5</sup>	2–3	7
Levorphanol	5	4–6	12–16
Phenazocine	5	6–8	?
Methadone	5–10 <sup>6</sup>	8–12	8–75
Hydromorphone	7.5	4–5	2.5
Buprenorphine (sublingual)	60	6–8	3
Fentanyl (transdermal)	150	72	22 <sup>7</sup>

<sup>1</sup>Multiply dose of opioid by its potency ratio to determine the equivalent dose of morphine sulphate.

<sup>2</sup>Dependent in part on severity of pain and on dose; often longer lasting in very elderly and those with renal dysfunction.

<sup>3</sup>Tramadol and oxycodone are both relatively more potent by mouth because of high bioavailability; parenteral potency ratios with morphine are 1/10 and 3/4 respectively.

<sup>4</sup>Papaveretum (strong opium) is standardized to contain 50% morphine base; potency expressed in relation to morphine sulphate.

<sup>5</sup>Dextromoramide: a single 5 mg dose is equivalent to morphine 15 mg in terms of peak effect but is shorter acting; overall potency ratio adjusted accordingly.

<sup>6</sup>Methadone: a single 5 mg dose is equivalent to morphine 7.5 mg. However, its long plasma half-life and broad-spectrum of action result in a much higher than expected potency ratio when given repeatedly (Bruera et al 1996).

<sup>7</sup>After removal of skin patch; single dose IV = 3–4 h.

# Klasifikace - původ

- **Přírodní**
- Morphine
- Codeine
- Papavarine
- Thebaine
- **Polosyntetické**
- Heroin
- Dihydrocodeine
- Buprenorphine
- **Syntetické**
- pethidine, fentanyl, alfentanil,
- sufentanil
- methadone, dextropropoxyphene
- butorphanol, levorphanol
- pentazocine

# Klasifikace – působení na receptoru

- **Agonisté**
- Morphine
- Fentanyl
- Pethidin
- Alfentanil
- Remifentanil
- Sufentanil
- **Parciální agonisté**
- Buprenorphine
- **Agonisté-antagonisté**
- Pentazocine
- Nalbuphine
- Nalorphine
- **Antagonisté**
- Naloxone
- Naltrexone

# Klasifikace – působení na receptoru

Heroin



Full agonist



Buprenorphine



Partial agonist



Naloxone



Antagonist



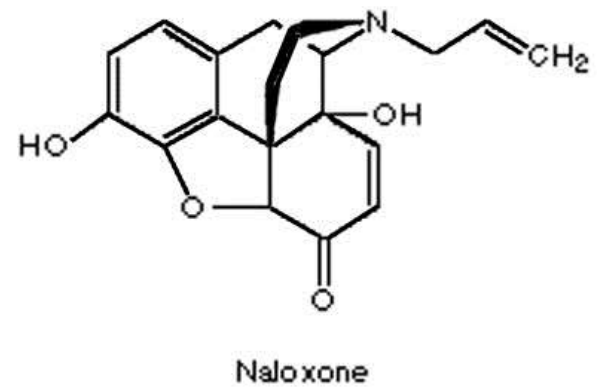
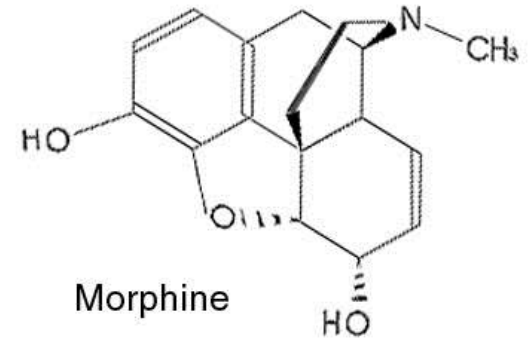
Activity zone

Affinity zone



# Antagonisté

- Naloxone
- Naltrexone



# Účinky:

## 1) CNS:

- a. analgesie:** úleva od bolesti jak zvýšením prahu bolestivosti na spinální úrovni, tak – významněji – vnímání bolesti v mozku. Pacient je si vědom přítomnosti bolesti, ale bez nepříjemného vnímání.
- b. Euforie:** pocit blaženého stavu (možná stimulací ventrálního tegmentu).
- c. Respirační deprese:** snížení citlivosti respiračního centra na  $\text{CO}_2$ . při běžných dávkách – útlum centra při vyšších – nejčastější příčina smrti při předávkování.
- d. Deprese reflexu kašle:** antitusický účinek (morfin a kodein) nekoreluje těsně s účinkem analgetickým a útlumem dech. centra.
- e. Miosa:** Typické, nevzniká tolerance! Zornice velikosti špendlíkové hlavičky - stimulace  $\mu$  a  $\kappa$  receptorů. Dráždění Edinger-Westphal jádra n. oculomotorius »»» zvýšená parasympatická stimulace oka. Dg. význam: (většinou při dalších příčinách komatu a respirační deprese je mydriáza).

**f. Nausea a zvracení:** přímá stimulace chemorecepční zóny pro zvracení v area postrema »»» zvracení – ale bez nepříjemných pocitů.

**g. Zvýšení polysynaptické míšní aktivity:**

Disposice ke křečím /Straubův fenomén u myši – dříve biologický test na morfin).

## **2) GIT, urogenitální trakt:**

**Obstipační účinek** (tolerance nebývá) - snížení motility a zvýšení tonu hladkého svalu! Zvýšení tlaku ve žlučovodech.

**Zvýšení tonu svěračů** (Oddiho, análního, močového), spasmus ureterů  
»»» *nevhodný při kolikovitých bolestech !!!!, retence moči  
(katetrizace nutná při intoxikaci morfinem) !!*

### **3) Inhibice pohybu řasinkového epitelu:**

Význam v bronších (problémy s expektorací atd.) a vejcovodech (sterilita).

### **4) Kardiovaskulární systém:**

Nepříliš výrazné účinky na TK a frekvenci (vysoké dávky - hypotense a bradykardie – účinek centrální na medulla).

Respirační deprese a retence  $\text{CO}_2$  ---- dilatace mozkových cév, zvýšení tlaku cerebrospinální tekutiny (CSF) a nitrolebního tlaku »»» morfin KI při těžkém poškození mozku.

### **5) Uvolnění histaminu:**

Z mastocytů »»» bronchokonstrikce, hypotense, urticaria, svědění, pocení

## **6) Hormonální účinky:**

Inhibice uvolňování gonadotropin-releasing hormonu a kortikotropin-releasing hormonu, snížení koncentrace luteinizačního hormonu, FSH, ACTH a  $\beta$ -endorfinu. Snížení hladiny testosteronu a glukokortikoidů. Zvýšení prolaktinu a růstového hormonu (snížením dopaminergní inhibice). Zvýšení ADH – retence moči.

## **7) Zvýšení aktivity polysynaptických míšních spojů:**

Zvýšená dispozice ke křečím /Straubův fenomén u myší/.

## **8) Imunosupresivní aktivita:**

Zvýšená vnímavost k infekcím při dlouhodobém abusu.

# Terapeutické užití:

**Analgesie:** Nutné znát původ bolesti !! Možnost využití i pro navození spánku při těžkých bolestech.

**Léčba průjmů:** Snížení motility a zvýšení tonu hl. svalů (vliv na intramuskulární plexus).

**Antitusický účinek:** Ale více užívány kodein či dextromethorfan.

**Léčba akutního plicního edému** při levostranném srdečním selhávání: i.v. morfin odstraňuje dyspneu a pocit tísně – (možná jeho vasodilatačním účinkem ?).

**Centrální anestezie**

# Farmakokinetika morfinu

**Absorpce:** Z GIT pomalu a obtížně (ale jsou nové lék. formy - SR) podáván hlavně i.v. a i.m. – naopak kodein je dobře absorbován po p.o. Významný efekt prvního průchodu játry »»» parenterální aplikace vede k větší odpovědi.

U chronických bolestí (neoplasma) – nyní hlavně SR tablety či pumpy umožňující pacientovi kontrolovat bolest pomocí „self-administration“.

**Distribuce:** Rychle do všech tkání (včetně plodu) – novorozenci vykazují addikci a mají abstinenční příznaky !!

Pouze malá část morfinu proniká přes HEB, je málo lipofilní. To kontrastuje s více lipofilními opioidy (např. fentanyl a heroin), které rychle pronikají do mozku a vyvolávají intenzivní "rush" či euforii.

**Metabolismus:** v játrech na glukuronid, exkrece primárně močí (malé množství konjugátu též ve žluči).

Morfin-6-glukuronid - silné analgetikum, konjugát v pozici 3 mnohem méně aktivní. Konjugáty vylučovány močí (malé množství žlučí).

*!! Doba účinku morfinu je 4-6 hodin!!*, delší při epidurálním podání (nízká lipofilie brání redistribuci z epidurálního prostoru).

Pozor: vliv věku nemocného - starší jsou citlivější na analgetické účinky (mj. pomalejší metabolismus a další faktory) – užívat nižší dávky.

Novorozenci – morfin NE !! (nízká konjugace).



# Nežádoucí účinky

- těžká respirační deprese, koma
- zácpa
- zvracení, dysforie
- vyplavení histaminu (bronchokonstrikce, hypotense, svědění, pokles minut. objemu)
- zvýšení nitroočního tlaku (závažné zejm. při úrazech hlavy; prohloubení mozkové a míšní ischemie).
- hypertrofie prostaty - možnost akutní retence moči.
- zhoršení respirace u nemocných s emfyzémem či cor pulmonale
- u nedostatečnosti nadledvin či myxedému – účinky mohou být zvýšeny.
- pozor u nemocných s astmatem či jaterním selháváním.

# Tolerance a závislost:

Při opakovaném užití tolerance na respirační depresi, analgesii, euforii a sedativní účinky.

Ale tolerance se většinou nevyvíjí na miosu a obstipaci.

Toleranci lze zaznamenat již za 12 – 24 hodin.

Fyzická závislost rychle. Abstinenční příznaky (vegetativní, motorické a psychické odpovědi) výrazné, ale jen vzácně hrozí smrt.

Léčba: metadon, klonidin

# Lékové interakce:

Tlumivý účinek morfinu zvyšován fenothiaziny, inhibitory monoamino oxidázy, tricyklickými antidepresivy.

Nízké dávky amfetaminu kupodivu zvyšují analgesii, stejně jako hydroxyzin.

# Pethidin

- Pethidine je  $\mu$  agonista asi s 1/10 potence morfinu.
- O něco méně způsobuje zácpu a netlumí kašel.



# Fentanyl

Podává se perorálně, i.v., transdermálně

Může tak působit až 72 hodin

80 x potentnější než morfin



# Oxycodone

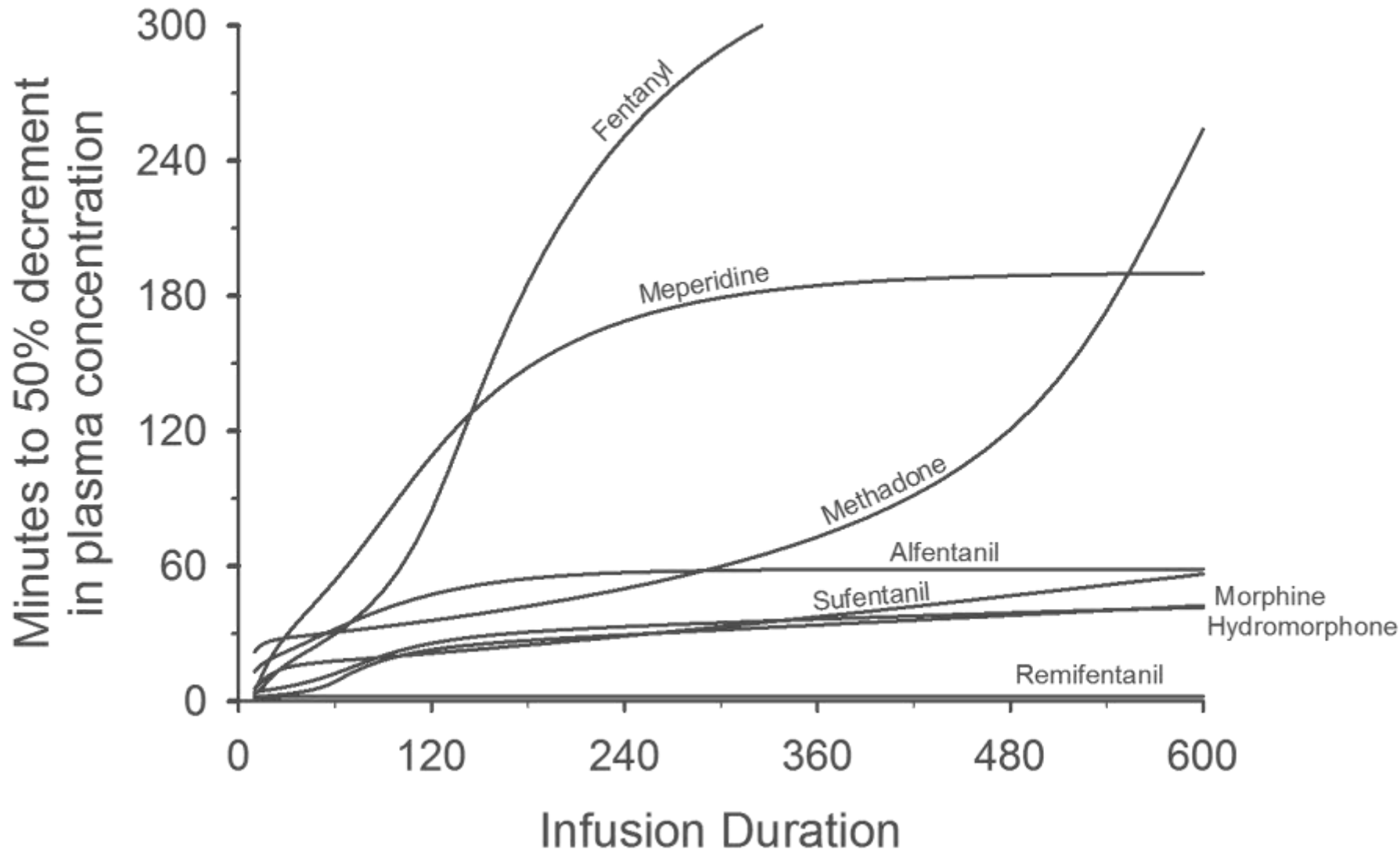
- Populární p.o. léčba
- 1.5-2X účinnější než morfin
- Působí i na kappa receptorech
- Bez aktivních metabolitů



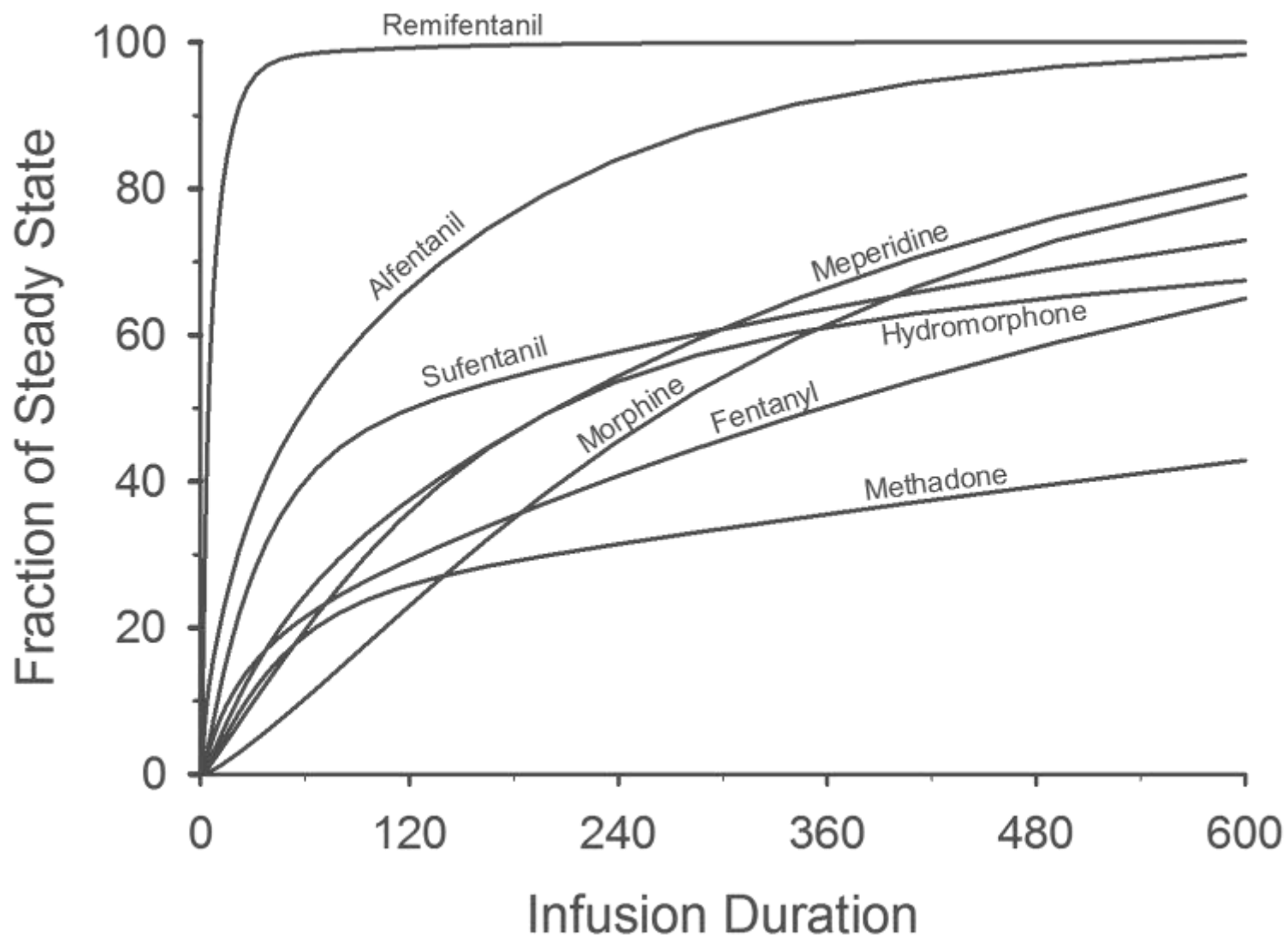
# Sufentanyl, alfentanyl, remifentanyl

- Rychlý nástup účinku
- Použití i v anesteziologii
- Sufentanyl asi 600 x účinnější než morfin
- Menší vliv na dechové centrum
- Remifentanyl – metabolizuje se ihned plazmatickými esterázami,  $t_{1/2}$  cca. 3 minuty

# Context Sensitive Half Time



# Čas do rovnovážného stavu





# Methadone

- Perorální forma
- Dlouhý biologický poločas
- Používá se jako detoxifikační terapie
- Malé sedativní a euforické účinky



# Kodein

- Slabý opioidní agonista, cca. 1/10 účinku morfinu
- Léčba slabé až střední bolesti
- Antitusický účinek
- V kombinacích s paracetamolem či ibuprofenem
- Metabolizuje se na morfin

# Buprenorphine

- Parciální agonista  $\mu$  receptorů
- Pomalý nástup účinku
- Dostupný v náplastech
- Pro střední bolest



# Tramadol

- Slabý agonista  $\mu$  receptorů
- Inhibuje reuptake serotoninu and noradrenalinu
- Pro střední bolest
- Často používaný

# **Nesteroidní antirevmatika**

# Farmakoterapie v revmatologii

Tři linie:

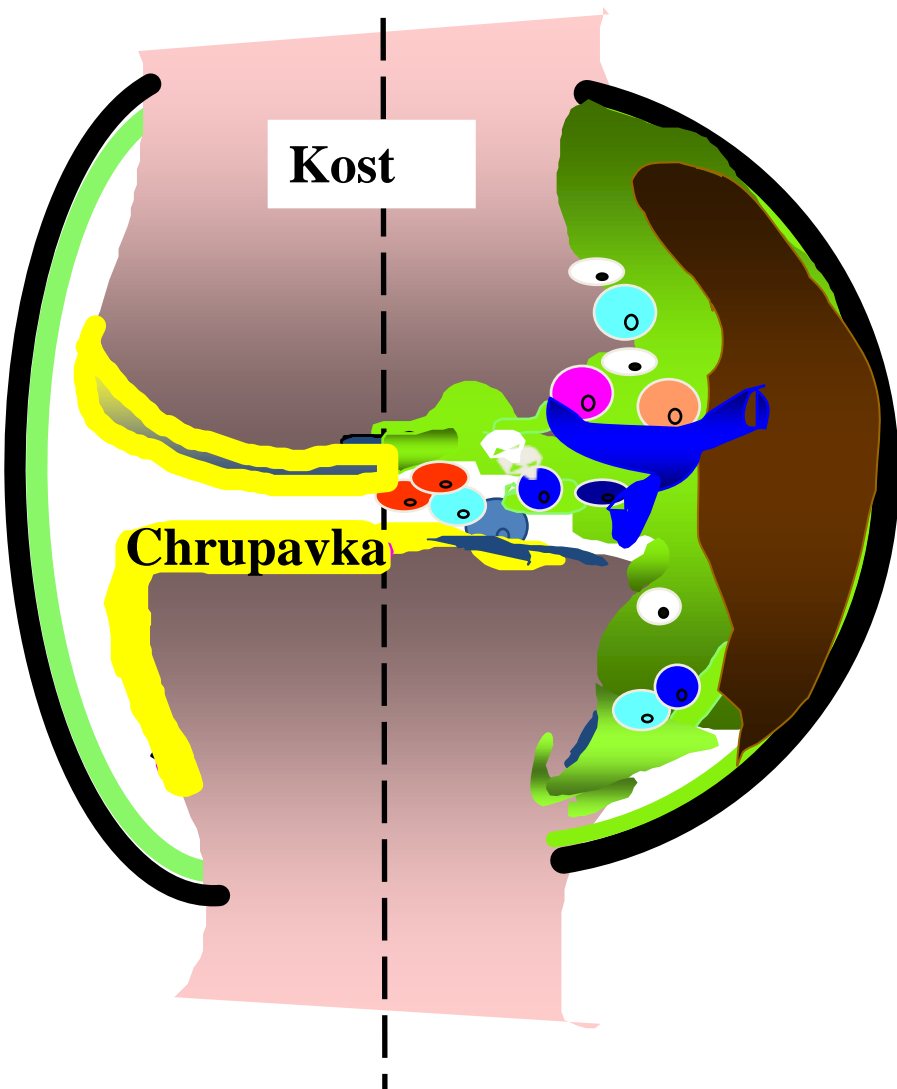
- Nesteroidní antirevmatika
- Chorobu modifikující látky (DMARDs)
- Kortikosteroidy

Nově:

- Biologická léčba

**Normální  
kloub**

**Revmatoidní  
artritida**



**Proliferace  
synoviálních  
buněk**

**Infiltrace T a B  
lymfocyty, PB,  
M $\phi$ , F, NK, DC,  
EC ...**

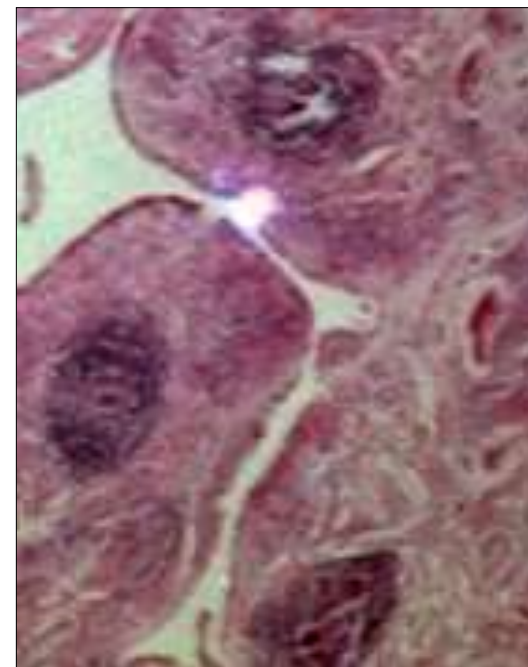
**Zvýšená  
propustnost a  
novotvorba cév**

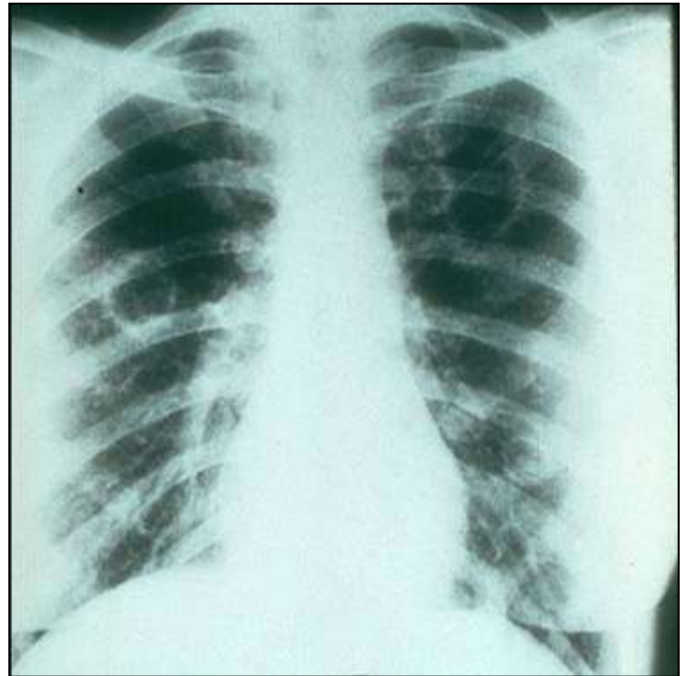
**Sekrece cytokinů,  
autoprotilátek,  
MMP**

**Destrukce  
chrupavky  
a kosti**

**Náhrada  
fibrózní tkání**

**Ankylóza**







# NSA-definice

- Farmaka s antiflogistickým, analgetickým a antipyretickým účinkem.
- Nejčastěji předpisovaná farmaka u všech RCH
- Indikace se rozšiřuje i mimo revmatologii:
  - *zánětlivá onemocnění v jiných lokalizacích*
  - *pooperační bolest*
  - *poúrazové stavy*
  - *migréna a jiné bolesti hlavy*
  - *renální kolika*

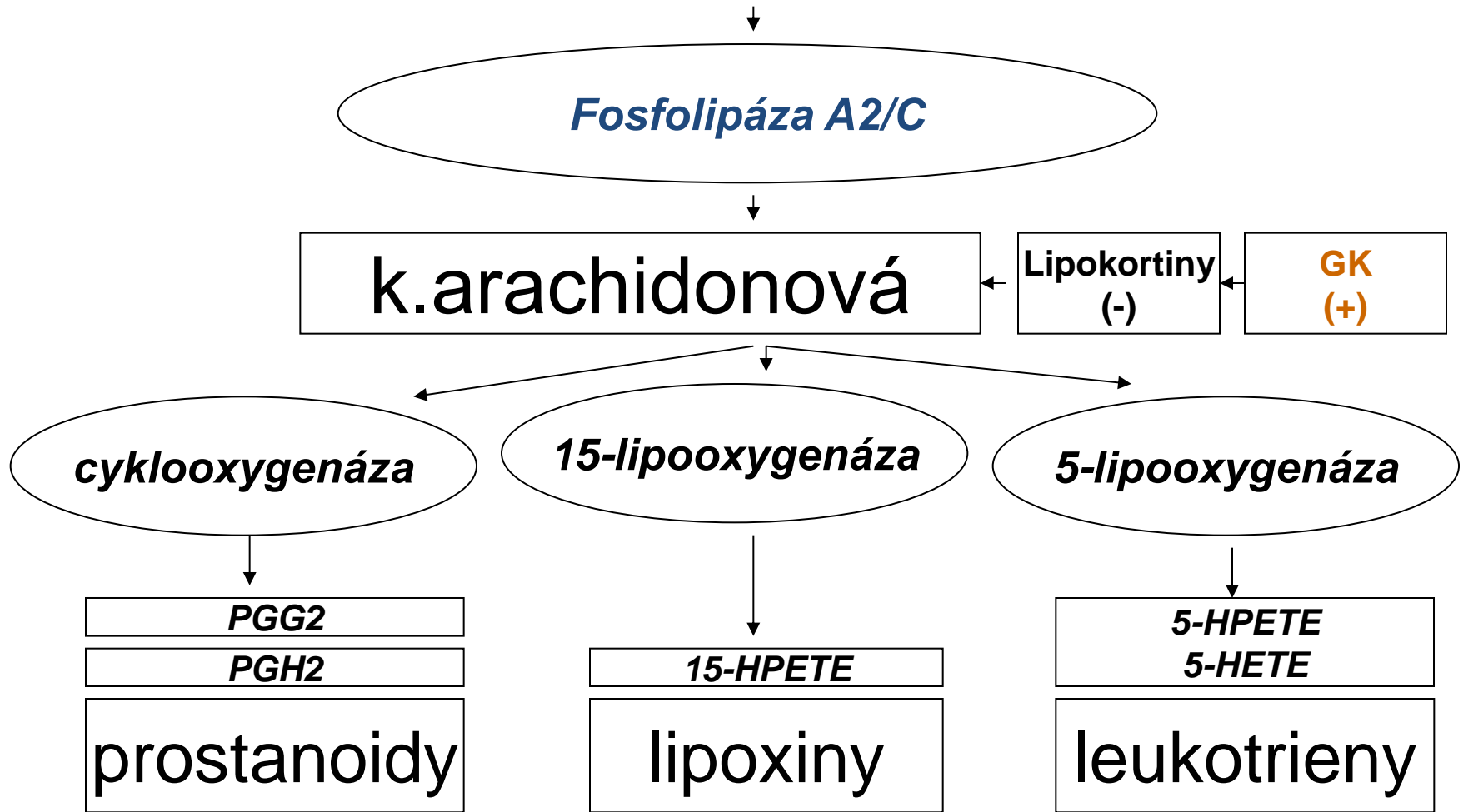
# Mechanismus účinku NSA

**1971 Sir John Vane (Nobelova cena)**

**účinky aspirinu jsou podmíněny:**

- **inhibicí syntézy prostaglandinů (PG),**  
v důsledku inhibice enzymu cyklooxygenázy,  
která konvertuje k.arachidonovou přes PGG  
na PGH (prostaglandin G resp.H)

# Fosfolipidy buněčných membrán



**HPETE:** kyselina hydroperoxyeikosatetraenová

**HETE.** kyselina hydroxyeikosatetraenová

# Hlavní prostanoidy (PG)

- **PGI<sub>2</sub> (prostacyklin):** hlavní prostaglandin cévního endotelu.  
**Účinek:** vazodilatace, antiagregace
- **PGE<sub>2</sub>:** hlavní prostaglandin mikrocirkulace.  
**Účinek:** vazodilatace, antiagregace (pouze PGE<sub>1</sub>)
- **PGD<sub>2</sub>:** vazodilatace, antiagregace.
- **PGF<sub>2α</sub>:** vazokonstrikce
- **TXA<sub>2</sub>:** hlavní prostanoid trombocytů.  
**Účinek:** vazokonstrikce, proagregace.

# Podíl PG na vzniku projevů zánětu (rubor, calor, tumor, dolor):

- vazodilatační účinek ( $\text{PGE}_2$ ,  $\text{PGD}_2$ )
- zvýšená permeabilita ( $\text{PGE}_2$ ,  $\text{PGD}_2$ )
- zvýšená agregabilita trombocytů ( $\text{TXA}_2$ )

## Prostaglandin $\text{E}_2$ dále:

- má chemotaktický efekt na leukocyty
- zvyšuje produkci kolagenázy v makrofázích
- zvyšuje osteoklastickou aktivitu
- vyvolává horečku
- senzibilizuje receptory pro bolest

# Fyziologické role prostanoidů

- v GIT: gastroprotektivní funkce
  - sekrece mucinu
  - sekrece bikarbonátů
  - perfúze žaludeční sliznice
- v cévním endotelu:
  - PGI<sub>2</sub>: antiagregace, vazodilatace
  - TXA<sub>2</sub>: proagregace, vazokonstrikce
- v ledvinách: kontrola perfúze a natriurézy  
*(za patologických okolností- hypovolemie)*

# Účinky NSA:

## NSA inhibují obě funkce PG

(prozánětlivé i fyziologické).

Důsledek:

- **Žádoucí účinky:** antiflogistický, analgetický a antipyretický
- **Nežádoucí účinky:**
  - v GIT (NSA gastropatie)
  - v cévách (antiagregační efekt převažující inhibicí TXA<sub>2</sub> )
  - v ledvinách (snížení perfúze za patologických stavů a retence natria).

# Koncepce dvou izoform cyklooxygenázy

1990 Needleman, Masferrer, Garavito a j.:

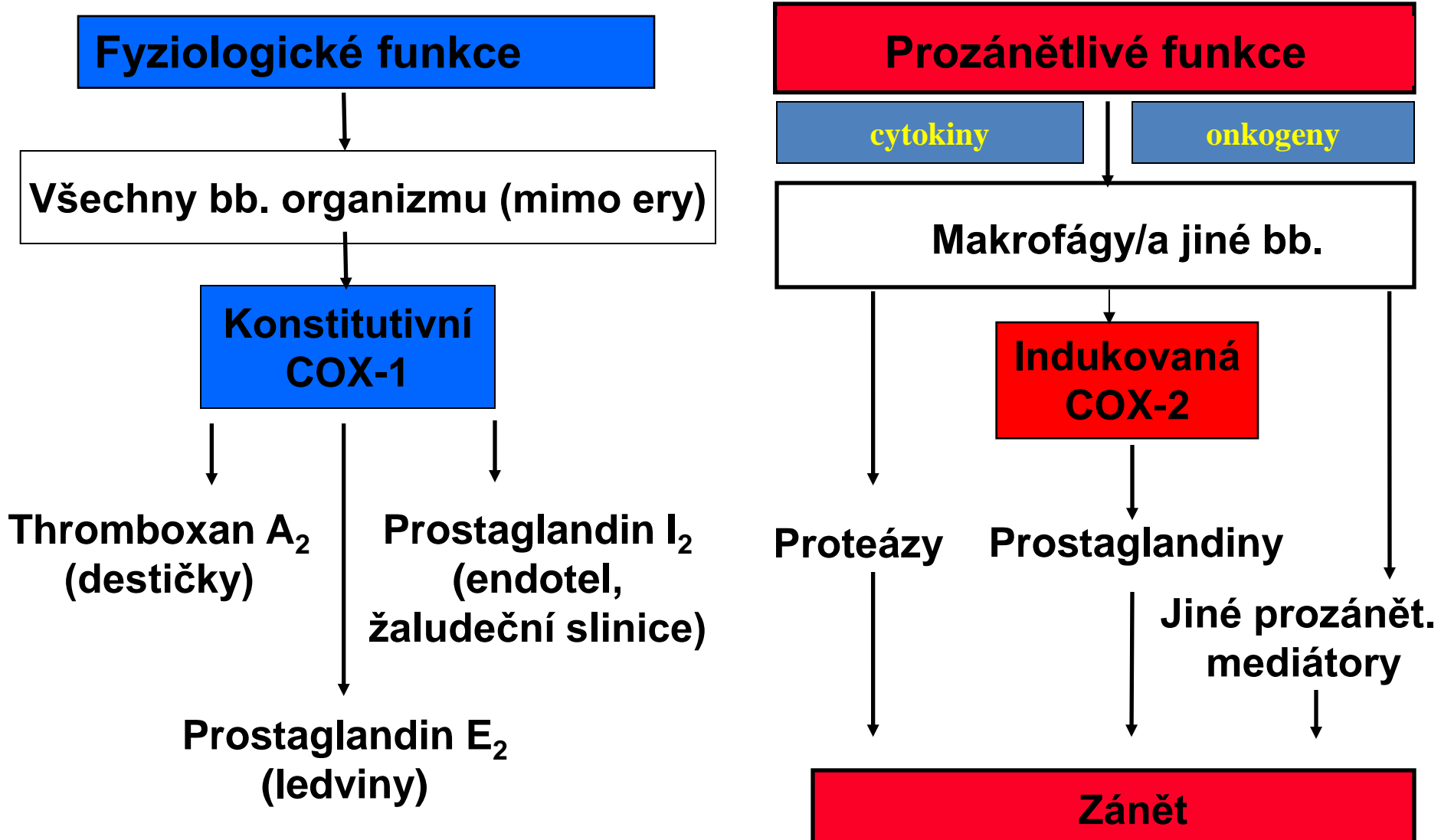
- buňky monocyto-makrofágové linie syntetizují protein (enzym) s vlastností COX pod vlivem mediátorů zánětu (LPS, cytokiny, GH)

1991 Simons:

- klonováním tohoto enzymu byla prokázána existence druhé izoformy cyklooxygenázy-COX-2.



# Koncepce dvou izoforem COX



# Dělení NSA dle míry inhibice jednotlivých izoformem COX

**specifické  
inhibitory COX-1**

*inhibují pouze  
COX-1*

aspirin v nízkých  
dávkách

**nespecifické  
inhibitory COX**

*inhibují  
ekvivalentně obě  
izoformy COX*

standardní NSA

**preferenční  
inhibitory COX-2**

*inhibují přednostně  
COX-2 ( 2-100x  
více)*

meloxicam  
nimesulid  
etodolac

**specifické  
inhibitory COX-2**

*inhibují převážně  
COX- 2 (>100x)*

celecoxib rofekoxib  
pareko-, etoriko-,

# Jiné mechanismy analgetického a protizánětlivého účinku NSA

- **inhibice syntézy leukotrienů**
- **inhibice syntézy NO** (*acetylace NO syntázy*)
- **inhibice fosfodiesterázy** ( $\uparrow$  IC cAMP  $\rightarrow$  *inhibice prozánětlivých buněčných fcí*):
  - *odpověď lymfocytů na stimulaci (produkce cytokinů...)*
  - *inhibice migrace, agregace a adheze PMN*
- **produkce a odstraňování aktivních kyslíkových radikálů**
- **uvolňování lysozomálních enzymů**
- **některé funkce buněčných membrán:**
  - *aktivita fosfolipázy C*
  - *vychytávání prekursorů prostaglandinů (AA)*

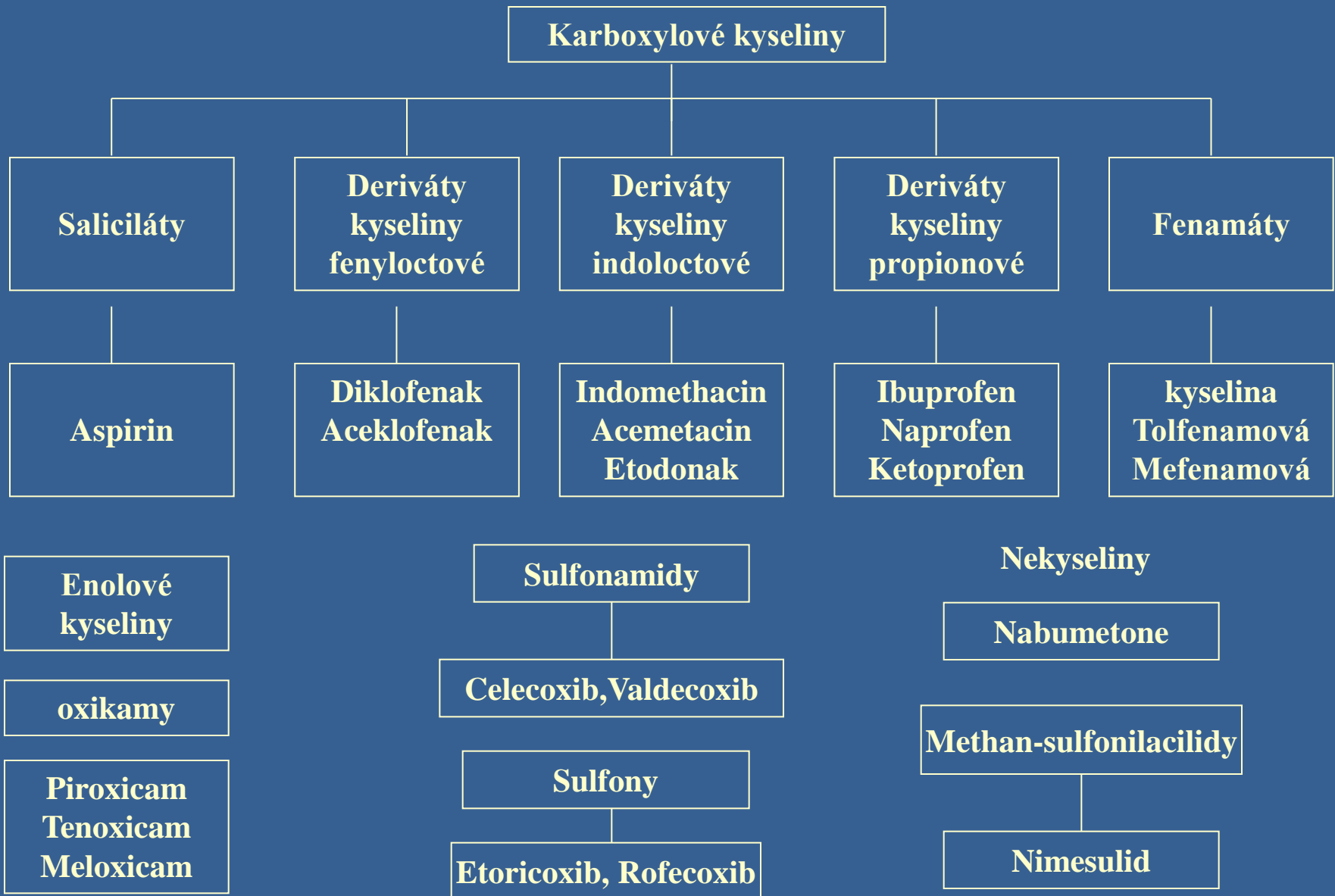
# Společné vlastnosti nesteroidních antirevmatik

- **Antiflogistický účinek**
- **Analgetický účinek**
- **Antipyretický účinek**
- Rozpustnost v tucích
- Vazba na plazmatické bílkoviny
- Blokáda syntézy prostaglandinů v makrofázích a fibrocytech
- Blokáda syntézy tromboxanu v trombocytech
- Blokáda syntézy prostacyklinu v endotelových buňkách

# Symptomatické působení NSA

- Ústup bolesti
- Zkrácení ranní ztuhlosti
- Zmírnění lokálního kloubního nálezu – artritidy
- Zlepšení pohybové funkce postiženého kloubu
- Optimalizace kvality života

# Klasifikace podle chemického složení



# NSA podle délky biologického poločasu

<b>Krátký</b> (< 6 hod)		<b>střední</b> (6-14 hod)		<b>dlouhý</b> (≥ 15 hod)	
aspirin	0,25	naproxen	14,0	piroxicam	57,0
diclofenak	1,1	diflunisal	13,0	meloxicam	20,0
ibuprofen	2,1	celecoxib	11,2	nabumeton	26,0
indometacin	4,6		-----	rofecoxib	17,0
flurbiprofen	3,8	Diclofenac duo	12 h		-----
tiaprofenová kys.	3,0			Diclofenac ret.SR	24 h
nimesulid	4,7			Profenid SR	24 h

# Galenické formy NSA

- perorální - rychlý nástup účinku
  - normální formulace
  - retardované formy
- čípky
- injekce
- lokální léčba - masti
  - gely
  - spreje
  - roztoky
  - náplasti



# NSA pro lokální použití

Galenická forma	příklady
Masti	Veral ung. <sup>®</sup>
Krémy	Ibuprofen krém <sup>®</sup>
Gely	Fastum gel <sup>®</sup> , Voltaren
Emulgel <sup>®</sup>	
Spreje	Elmetacin <sup>®</sup>
Náplasti	Flector <sup>®</sup>

# GD toxicita- symptomy asociované s peptickým vředem

## V žaludku a duodenu:

- dyspepsie
- eroze
- vřed
- komplikace vředu:
  - ⇒ perforace
  - ⇒ obstrukce
  - ⇒ krvácení

*(Caruso, Bianchi-Porro, BMJ 1980:  
GD léze u 31% z 249 pac.,  
užívajících NSA 1 r.)*

## V jiných lokalizacích:

- v jejunu
- v ileu
- v tlustém střevě
- komplikace:
  - ⇒ perforace
  - ⇒ malabsorbce
  - ⇒ obstrukce

*(obstruktivní valvulární léze  
v terminálním ileu,  
spojené se zvýšenou mortalitou)*

# Rizikové faktory NSA gastropatie

	RR (95% CI)
• peptický vřed v anamnéze.....	5 - 10
• <b>věk &gt; 60 r.</b> .....	4 - 5
• <b>kombinace NSA</b> .....	4 - 5
• současné užívání antikoagluancií .	2 - 4
• pohlaví (muži vs. ženy) .....	2 - 3
• <b>užívání kortikosteroidů</b> .....	1,5 - 2
• konzumace alkoholu .....	1,5 - 2
• kouření cigaret .....	1,3 - 1,5

# Kardiovaskulární toxicita

- **Koxiby nemají antiagregační aktivitu**
- **Antiagregační aktivita nespecifických NSA se významně liší**  
*(naproxen 93, ASA 92, ibuprofen 60, diklofenak 40%)*
- **Vlastní protrombotický potenciál koxibů?**  
*(inhibice prostacyklinu)*

# Hematologická toxicita

- agranulocytóza
- anemie - aplastická ("pure red cell anaemia")  
- hemolytická
- trombocytopenie

*Vzácné, ale významná příčina smrti v souvislosti s NSA*

- porucha agregace trombocytů  
(všechna NSA s výjimkou COX-2 selektivních)
  - aspirin irreverzibilně  
(normalizace 4 dny po přerušení aspirinu)
  - ostatní NSA reverzibilně  
(normalizace 3 poločasy po přerušení NSA)

# Toxicita v oblasti CNS

Závisí na pH nesteroidního antirevmatika

( $\downarrow$  pH  $\Rightarrow$   $\downarrow$  dissociace  $\Rightarrow$   $\downarrow$  rozpustnost  $\Rightarrow$   $\uparrow$  prostupnost lipid. membránami)

- bolesti hlavy (*indometcin*)
- aseptická meningitis (*ibuprofen u SLE*)
- apatie a poruchy nálady
- "centrálně" podmíněná nausea (*non-ulcerózní dyspepsie*)
- tinitus (*aspirin- dávkově závislý jev*)

# **Chorobu modifikující látky**

## **DMARDs**

# Chorobu modifikující léky RA (DMARDs)

## necytostatická

- antimalarika
- soli zlata
- sulfasalazin
- penicilamin

## cytostatická

- methotrexát
- cyklosporin
- azathioprin
- cyklofosfamid



# Kombinace DMARDs

## Dokázaný účinek

MTX + antimalarika

MTX + SAS +  
antimalarika

MTX + Cyklosporin

MTX + SAS

SAS + Cyklosporin

MTX + etanercept

MTX + infliximab

MTX + leflunomid

MTX + adalimumab

## Pravděpodobně účinné

MTX + inj. zlato

SAS + antimalarika

# Antimalarika

## Toxicita

- makulární poškození
  - vzácné u pacientů do 40 let věku
  - vzácné u pacientů bez předchozí oční choroby

## Kontrola

- oční každých 12 měsíců u dospělých u dětí každých 6 měsíců
- laboratorní: žádná

# Soli zlata

- Organické sloučeniny zlata
  - Většinou injekční přípravky
  - Perorální s velice proměnlivou dostupností
  - Podávání dlouhodobé v intervalech
  - Účinek až za 3-6 měsíců terapie
  - Nejasný mechanismus účinku
    - Snad vazba na kolagen a zabránění retrakce
- Nefrotoxicita

# Sulfasalazin

- Rozklad ve střevě na účinnou složku
  - Kyselina 5-aminosalicylová nevstřebatelná
  - Sulfapyridin vstřebatelný
- Účinek srovnatelný se solemi zlata
  - Zpomalení Rtg progresse
  - Lepší tolerance
  - Nižší toxicita
- Stejně účinný jako metotrexát
- **NUL** – GIT, hematotoxicita, kožní reakce, hepatotoxicita, alergické reakce

# Penicilamin

- **Není znám mechanismus účinku**
- **Chelát – těžké kovy**
- **Ovlivnění imunity prostřednictvím SH skupin na povrchu buněk ??**
- **Nástup účinku za 3-6 měsíců**
- **Podobné účinky jako azathioprin a zlato**
- **NUL – časté – GIT, trombocytopenie, proteinurie, zhoršení autoimunních onemocnění**

# Methotrexát v léčbě RA (I.)

- **nejčastěji používaný lék ze skupiny DMARDs**
- indikací časná RA i pozdní a refrakterní
- rychlý nástup účinku
- navození remise vzácné
- různé formy podávání (p.o., s.c., i.m.)
- **vhodný lék do kombinací** (s klasickými DMARDs i biologickými léky)
- relativně levná léčba

# Methotrexát v léčbě RA (II.)

- dávkové rozpětí 7,5 - 30 mg týdně
- **efekt závislý na dávce**
- suplementace kys. listovou snižuje toxicitu
- hepatotoxicita zvládnutelná (monitorování)
- plicní nežádoucí účinky vzácně
- možnost nepřerušovat léčbu MTX „kolem“ operací
- onkogenicita neprokázána

# Cyklosporin A

## Imunosupresivum

- Inhibitor kalcineurinu
- Cyklický polypeptid – 11 aminokyselin
- Tlumí široké spektrum imunitních reakcí
  - Hlavně tlumí reakce zprostředkované buňkami
  - Základní použití v transplantaci
  - Potlačuje všechny autoimunní reakce



# Cyklosporin A

## Imunosupresivum

- blokuje časnou f. aktivace T-ly. ⇒  
potlačení gén. transkripce cytokinů:
  - IL-2,
  - IL-4
  - IFN-gama.
- Př. protizánětlivý účinek inhibicí uvolňování mediátorů z imunokompetentních bb

# Cyklosporin A

- Neovlivňuje hematopoezu
- Neovlivňuje funkci fagocytů
- Působí plně reversibilně
- Nemá mutagenní a teratogenní působení
  - Ve vyšším dávkování je embryotoxický a fetotoxický
- Riziko vzniku maligních nádorů ?

# Azathioprin

- Derivát merkaptopurinu
- Imunosupresivum – účinek se projeví pomalu až v průběhu týdnů až měsíců
- Hlavní použití u Systemový lupus, dermatomyositidy
- Méně revmatoidní artritida
- **NUL** – útlum kostní dřeně, GIT, anorexie, snížení resistance k infekcím

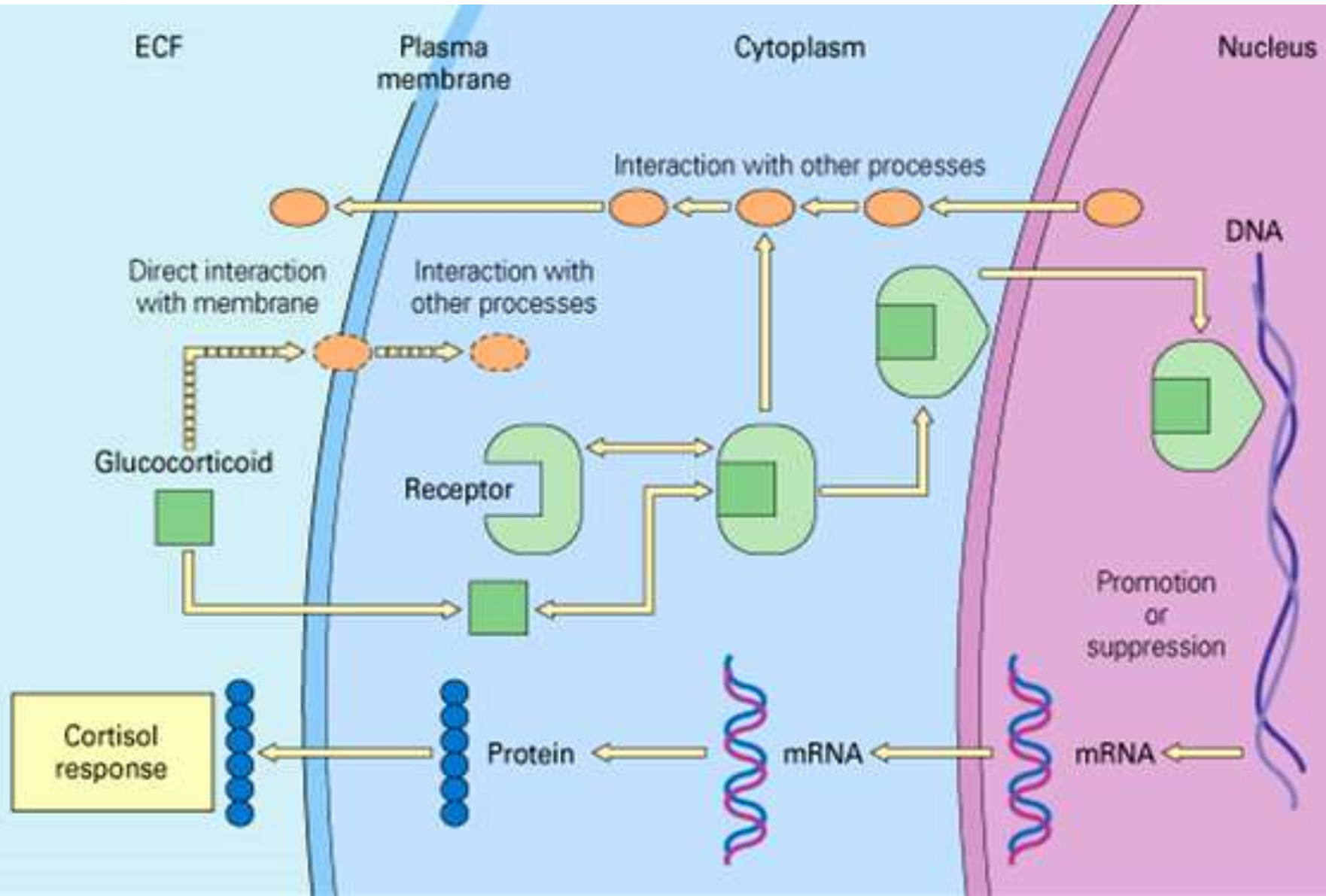
# Cyklofosfamid

## Cytostatikum, imunosupresivum

- Alkylační mechanismus účinku, fázově nespecifický účinek
- Aktivován jaterními enzymy
- Ovlivnění jak buněčnou tak i protilátkovou imunitu
- **Vyhrazen pro závažná onemocnění**
- **NUL – GIT,**

# Glukokortikoidy

# Účinek glukokortikoidů



# Fyziologické účinky glukokortikoidů

## ■ Protizánětlivé:

- Ovlivnění periferních lymphocytů (množství, distribuci a aktivace funkcí)
- Inhibice fosfolipasy  $A_2$

## ■ Imunosupresivní:

- Snížení počtu imunokompetentních buněk (lympho, Eo, Baso, Mono/Makrofagy)
- Stabilisace lysosomálních membrán
- Inhibice účinku komplementu
- Snížení produkce protilátek

# Nežádoucí účinky glukokortikoidů

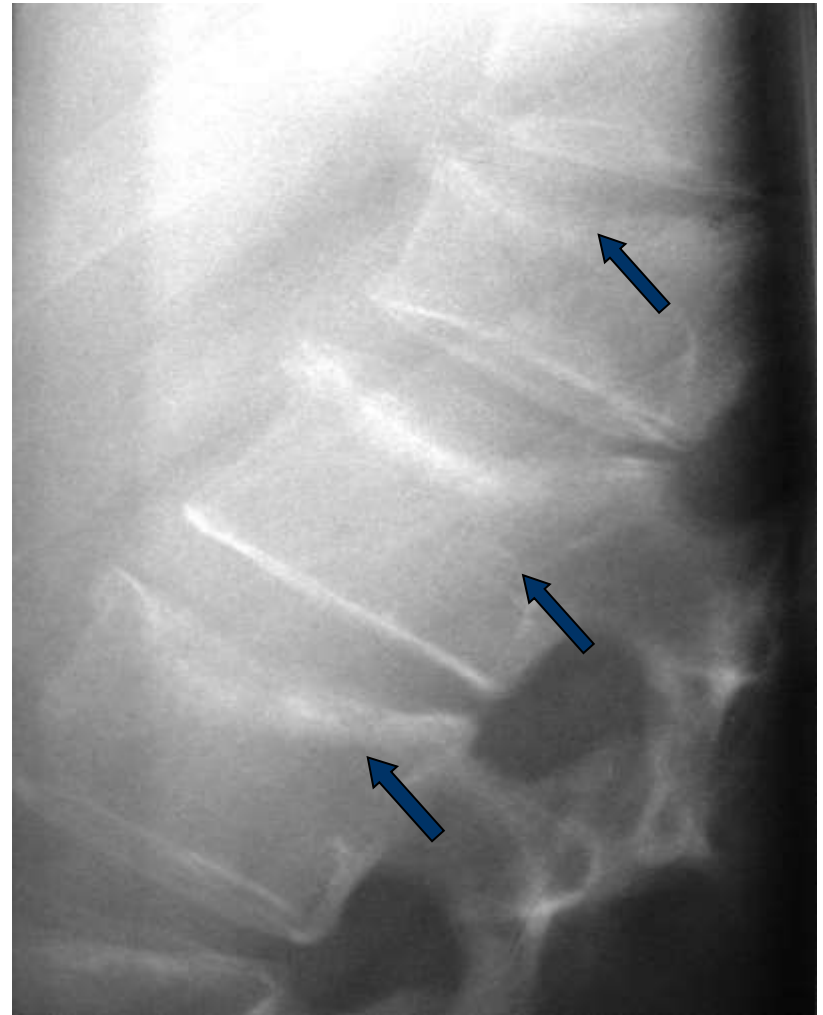
1. **potlačení imunity:** kontraindikace u živých očkovacích látek, nutné přeléčit mykozy, vyloučit aktivní TBC
2. **potlačení fibroplastických procesů:** rozpad op. ran
3. **diabetogenní účinky:** dekompenzace DM, manifestace
4. **psychosyndrom:** deprese, suicidium, někdy euforie
5. **zvýšení nitroočního tlaku:** nutné vyš. oftalmologem
6. **nebezpečí vředové choroby:** preventivně H2 blok.
7. **osteoporóza:** hl. ženy po klimakteriu, upoutání na lůžko, preventivně vitamin D, kalcium
8. **steroidní myopatie:** nutná fyzická aktivita



# Nežádoucí účinky glukokortikoidů

9. **ateroskleróza, steroidní kardiomyopatie, hypertenze, sklon k tromboembolizaci, hypokalemie (poruchy srdečního rytmu), retence tekutin**
10. **útlum růstu:** nebezpečí hlavně u dětí
11. **amenorea, pokles potence, libida**
12. **kožní atrofie, zvýšení fragility kapilár:** kožní sufúze
13. **průnik placentou:** Cushingův syndrom u novorozence s reverzibilním útlumem kůry nadledvin

# Osteoporóza vyvolaná klukokortikoidy



# Nejčastěji používané glukokortikoidy

<b>GK</b>	<b>Ekvivalent dávky per os (mg)</b>	<b>Plasmatický poločas (min)</b>	<b>Relat. proti- zánětlivý účinek</b>	<b>Relativní mineralo- kortikoidní účinek</b>
<b>cortisol</b>	<b>20</b>	<b>90</b>	<b>1</b>	<b>1</b>
<b>prednisolon</b>	<b>5</b>	<b>200</b>	<b>4</b>	<b>0,8</b>
<b>metylprednisolon</b>	<b>4</b>	<b>200</b>	<b>5</b>	<b>0,5</b>
<b>triamcinolon</b>	<b>4</b>	<b>200</b>	<b>5</b>	<b>0</b>
<b>dexametason</b>	<b>0,75</b>	<b>300</b>	<b>25</b>	<b>0</b>

# Rozdělení glukokortikoidů podle délky účinku

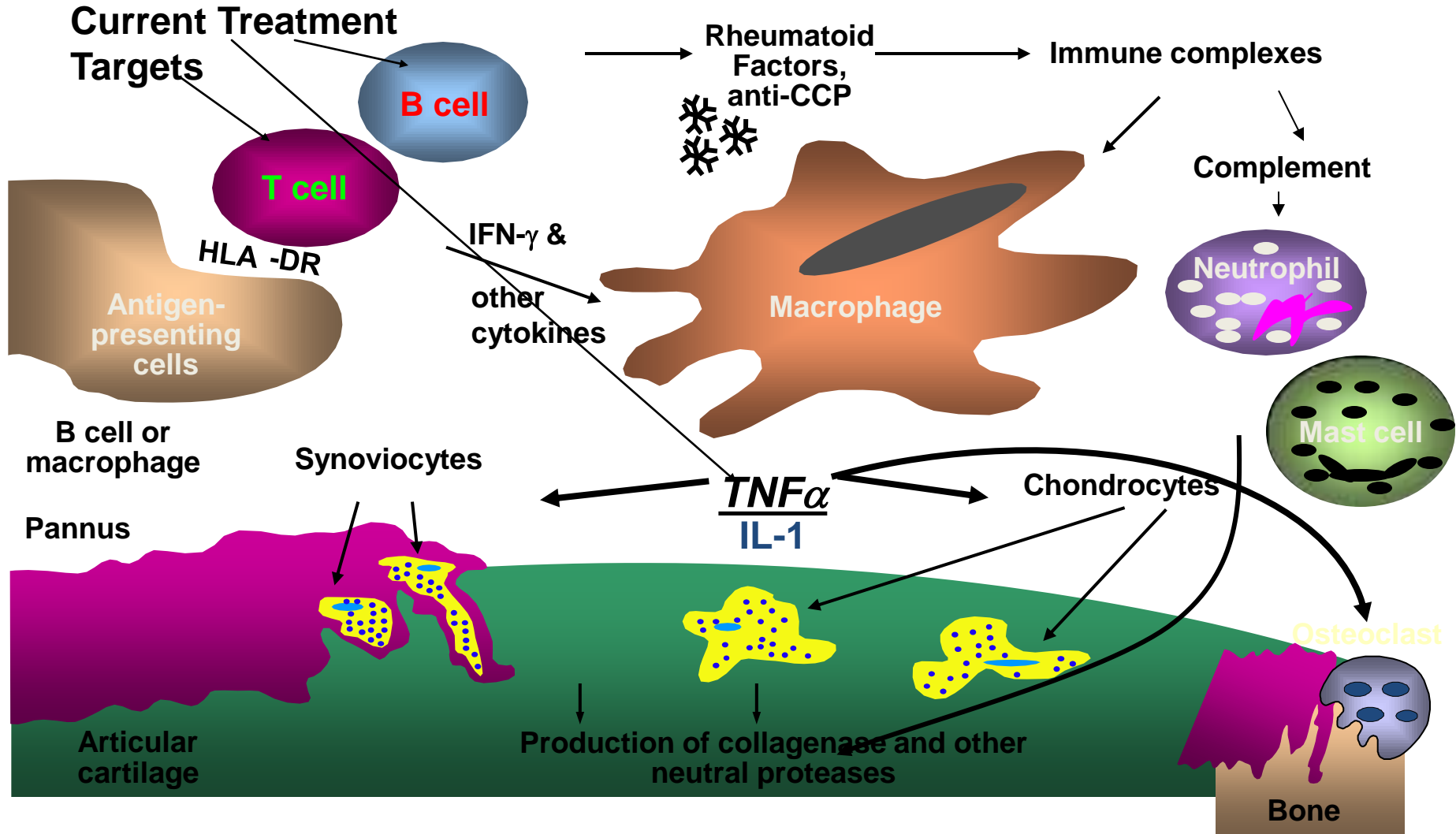
- **Krátkodobě působící** (*24-36 hodin*)
  - Hydrokortison
  - Methylprednisolon
  - Prednison
- **Středně dlouho působící** (*48 hodin*)
  - Triamcinolon
  - Parametason
- **Dlouhodobě působící** (*>48 hodin*)
  - Betametasone
  - Dexametasone

# Strategie podávání kortikoidů

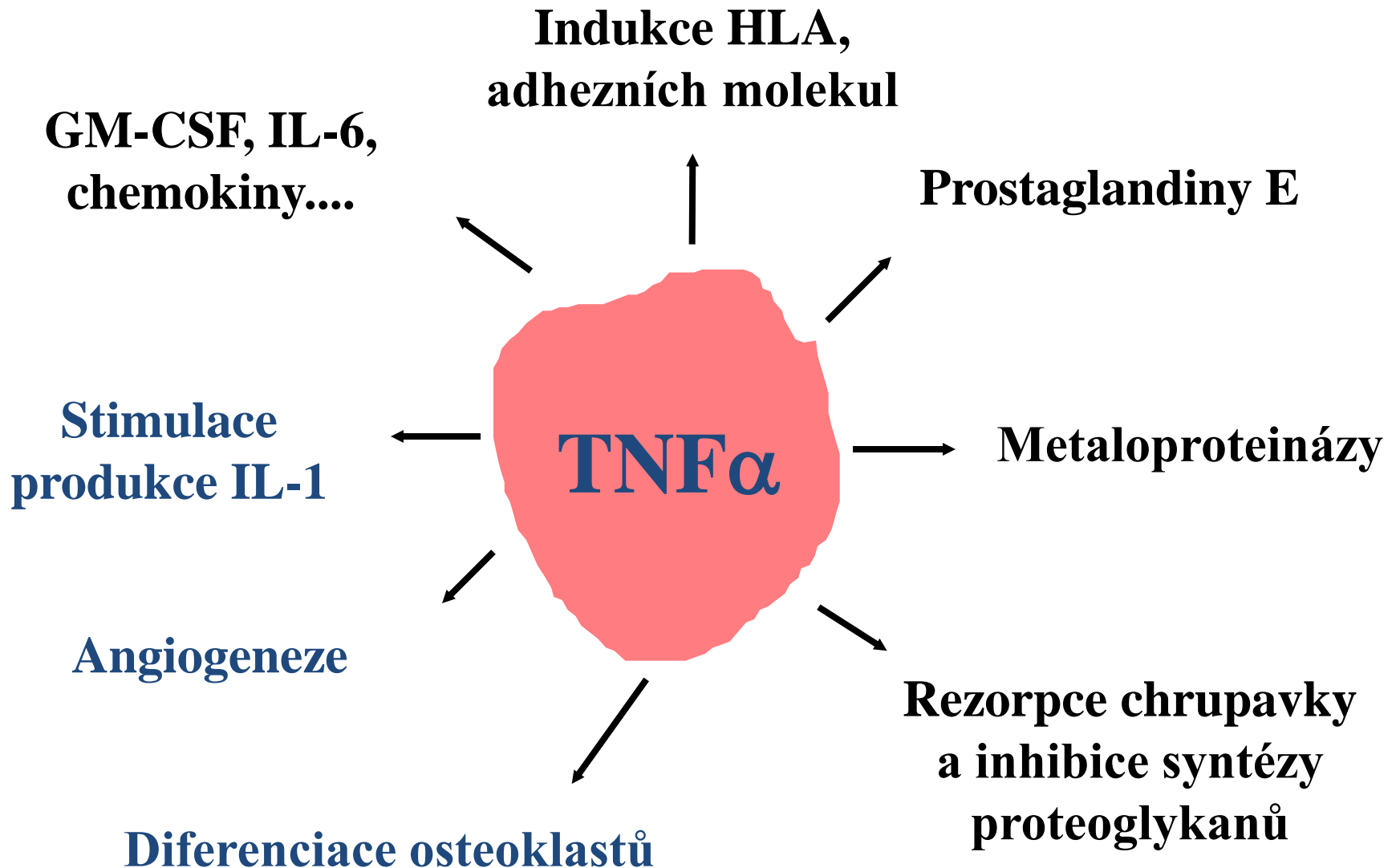
- V akutním podávání nehraje dávka zásadní problém
  - Obvykle krátkodobě působící
- Co nejmenší dávku v chronickém podávání
  - Podle ekvipotentních dávek
- Co nejkratší dobu
  - Pokud možno intermitentně

# **„Biologická“ léčba**

# Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis

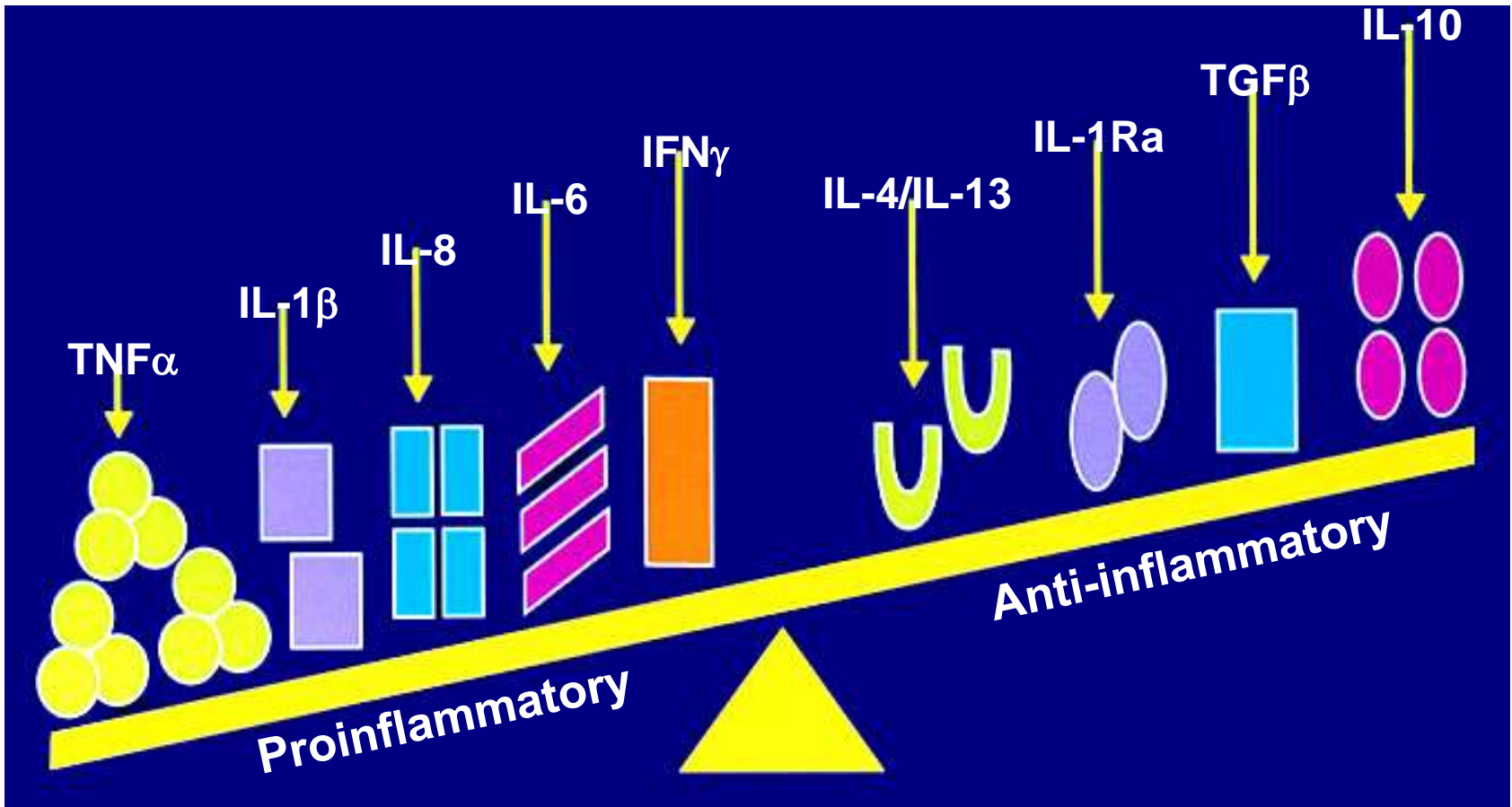


# Centrální role TNF alfa u synovitidy





# Zánělivé faktory



# Biologická léčba

- TNF $\alpha$  antagonists:
  - Adalimumab (Humira)
  - Etanercept (Enbrel)
  - Infliximab (Remicade)
- Interleukin-1 antagonist
  - Anakinra (Kineret)
- Suppress T-Cell activation
  - Abatacept (Orencia)
- Anti B-Cell monoclonal antibody
  - Rituximab (Rituxan)

# Charakteristika biologické léčby

	<b>Etanercept Enbrel</b>	<b>Infliximab Remicade</b>	<b>Adalimumab Humira</b>	<b>Anakinra Kineret</b>	<b>Abatacept Orencia</b>	<b>Rituximab Mabthera</b>	<b>Tocilizumab RoActemra</b>	<b>Golimumab Simponi</b>
<b>Působení</b>	TNF	TNF	TNF	IL-1 Receptor	T-Cell Activation	B-Cell	IL-6 Receptor	TNF
<b>Indikace</b>	RA Psoriáza Ankylozující spondylitida	RA Psoriáza Crohn + UC Ankylozující spondylitida	RA Psoriáza Crohn Ankylozující spondylitida	RA	RA	RA (+onkologie)	RA	RA Psoriáza Ankylozující spondylitida
<b>Poločas</b>	3-5 dnů	8-10 dnů	10-20 dnů	4-6 hodin	13-16 dnů	19 dnů	14 dnů	12 dnů
<b>Původ</b>	Human	Chimeric	Human	Human	Human	Chimeric	Human	Human
<b>Dávkování</b>	Jednou za dva týdny	Jednou za 4-8 týdnů	Jednou za 1-2 týdny	Denně	Jednou za 4 týdny	Jednou za 2 týdny	Jednou za 4 týdny	Jednou za 4 týdny
<b>Cesta podání</b>	S.C.	I.V.	S.C.	S.C.	I.V.	I.V.	I.V.	S.C.

# **Toxicita TNF $\alpha$ blokujících léků**

- infekce**
- pancytopenie a aplastická anémie**
- demyelinizační onemocnění**
- tumory**

# Chondroprotektiva

- **Glukosamin sulfát** je stavebním kamenem kloubního maziva a stimuluje chondrocyty (buňky chrupavky) k produkci kolagenu a proteoglykanů.
- **Chondroitin sulfát** je základní stavební složkou při obnově a tvorbě chrupavek. Patří k hlavním součástem mezibuněčné hmoty chrupavky. Má schopnost vázat vodu v tkáních, čímž zabezpečuje optimální elasticitu chrupavky.

# Terapie dny

- přesná diagnóza
- charakteristika nemoci a asociovaných onemocnění
- akutní dnavý záchvat
- chronická dna

# Terapie akutního dnavého záchvatu

- **NSA – nesteroidní antirevmatika (včetně COX-2)**
  - intraartikulární kortikoidy
  - systémové kortikosteroidy
  - syntetické ACTH
  - perorální kolchicin
  - i.v. kolchicin – není doporučen

# Možné dávkování NSA u akutního dnavého záchvatu

<b>NSA</b>	<b>Iniciální dávky (1-2 dny)</b>	<b>Po částečné úlevě (2-4 dny)</b>	<b>Po odeznění bolesti (5-do odeznění)</b>
<b>Indometanic</b>	<b>4 x 50 mg</b>	<b>3 x 50 mg</b>	<b>1 – 3 x 25 mg</b>
<b>Diclofenac</b>	<b>3 x 50 – 75 mg</b>	<b>3 x 25 mg</b>	<b>1 – 2 x 25 mg</b>
<b>Ibuprofen</b>	<b>3 x 800 mg</b>	<b>3 x 600 mg</b>	<b>1 – 3 x 400 mg</b>
<b>Naproxen</b>	<b>2 x 500 mg</b>	<b>2 x 250 mg</b>	<b>1 x 250 mg</b>
<b>Rofecoxib</b>	<b>1 x 50 mg</b>	<b>1 x 25 mg</b>	<b>1 x 12,5 – 25 mg</b>
<b>Celecoxib</b>	<b>2 x 400 mg</b>	<b>1 x 200 mg</b>	<b>1 x 100 – 200 mg</b>
<b>Etoricoxib</b>	<b>1 x 120 mg</b>	<b>1 x 90 mg</b>	<b>1 x 60 mg</b>



# Indikace pro léčbu snižujícími urikémií

- opakované ataky závažné dny
- přítomnost tofů
- chronická dnavá artritida
- ataky urolithiázy (pouze alopurinol)
- nadprodukce kyseliny močové (pouze alopurinol)
- preventivní vyšetření pacientů s plánovanou léčbou hematologické malignity

# Strategie snížení urátů

- **Zvýšení renální exkrece**
  - urikosurika
- **Redukce tvorby kyseliny močové**
  - dieta
  - inhibitory xanthinoxidázy
- **Konverze kyseliny močové na allantoin**
  - preparáty urikázy

# Léčba migrény

- Chronické záchvatové onemocnění
- Nauzea
- Vegetativní příznaky (pocení, zimnice, průjem atd.)
- Přecitlivělost na zevní podněty (světlo, hluk apod.)

# Akutní záchvat

- Triptany
- Námelové alkaloidy (ergotamin, dihydroergotamin) + kofein, fenobarbital, diazepam - IVLP
- NSA
- Kortikosteroidy

# Triptany

**sumatriptan, zolmitriptan,** naratriptan, rizatriptan, eletriptan či frovatriptan.

Agonisté 5-HT<sub>1B/1D</sub> receptorů

Navozují konstriktci dilatovaných mozkových cév  
a snižují extravazaci tekutin

Snižují vyplavování neuropeptidů, které mají  
zánětlivý a vasodilatační účinek

# Preventivní léčba

- *Beta blokátory* – metoprolol, nadolol, timolol, atenolol
- *Antikonvulziva* – divalproát sodný, valproát sodný, gabapentin, topiramát
- *Antidepresiva (AD)* – TCA – amitriptylin
- *Blokátory kalciových kanálů* – verapamil, flunarizin, cinarizin aj.
- *NSA* – naproxen, ibuprofen aj.
- *Ostatní* – *Ginkgo biloba*, riboflavin, koenzym Q<sub>10</sub> aj.
- *Botulotoxin A* – experimentální užití – aplikace je injekční do oblastí glabelly, frontálního a temporálních svalů

# Specifická a adjuvantní léčiva k terapii bolesti

- bolesti neuropatické
  - Neuralgie
  - diabetická neuropatie
  - fantómová bolest
  - akutní kořenová bolest

# Antidepressiva

Tricyklická antidepressiva (TCA)	amitriptylin, desipramin, dosulepin, doxepin, imipramin, klomipramin, nortriptylin
Tetracyklická antidepressiva	viloxazin, mirtazapin
SNRI	venlafaxin, milnacipran, duloxetin
DNRI	Bupropion



# Antikonvulziva

- fenytoin
- karbamazepin
- valproát
- oxkarbazepin
- lamotrigin
- gabapentin
- pregabalin
- topiramát

# Ostatní látky

- NMDA antagonisté
  - Ketamin, memantin, dextrometorfan
- Neuroleptika
  - Levopromazin, chlorpromazin, tiapridal
- Benzodiazepiny
- Alfa2-agonisté
- Centrální myorelaxancia
- Kortikosteroidy
- Kapsaicin