

Neopioidní analgetika z pohledu farmakologa

Hana Kotlová
Ústav humánní farmakologie a toxikologie
VFU Brno



Neopioidní analgetika

- **analgetika-antipyretika (A-A)**

- **nesteroidní antiflogistika (NSAID=NSPZL)**
působí proti zánětu, bolesti a horečce

Neopioidní analgetika

nesteroidní antiflogistika

Dělení dle chemické struktury :

- **Deriváty kyseliny salicylové** – k. acetylsalicylová,
- **Deriváty kyseliny octové** – diklofenak, indometacin,
- **Deriváty kyseliny propionové** – ibuprofen, ketoprofen, dexketoprofen, naproxen, kyselina tiaprofenová,
- **Oxikamy** – piroxikam, lornoxikam, meloxikam,
- Jiné – nimesulid.
- **Koxiby**

Dělení dle poměru inhibice COX-2 ku COX-1:

- **neselektivní** – diclofenak, ibuprofen, ketoprofen,
- **preferenční** – meloxikam, nimesulid,
- **selektivní** – koxiby.

analgetika-antipyretika

Dělení dle chemické struktury:

Deriváty anilinu - paracetamol

**Deriváty pyrazolonu - propyfenazon
metamizol**

Neopioidní analgetika

Indikace jsou velmi široké.

- Analgetický účinek NSAID nastupuje většinou zřetelně rychleji než účinek antiflogistický.
- AA a NSAID jsou schopna úspěšně potlačovat bolesti různé etiologie, a to i nezánettivého původu.
- muskuloskeletální choroby, zánětlivá revmatická onemocnění, degenerativní kloubní choroby, vertebrogenní syndromy, traumata, léčba bolesti v chirurgii, stomatologii, onkologii apod.
- některé neuralgie, částečně některé typy viscerálních bolesti, některé typy migrén.
- bolest hlavy
- bolest zubů
- dysmenorea
- horečnatá onemocnění.....

ASA – první lék ?

Dva tisíce let starý lék.

„Vezmete vrbovou kůru a žvýkáte ji, tím zaženete horečku a bolest.“

1897 - Felix Hoffman f. Bayer.

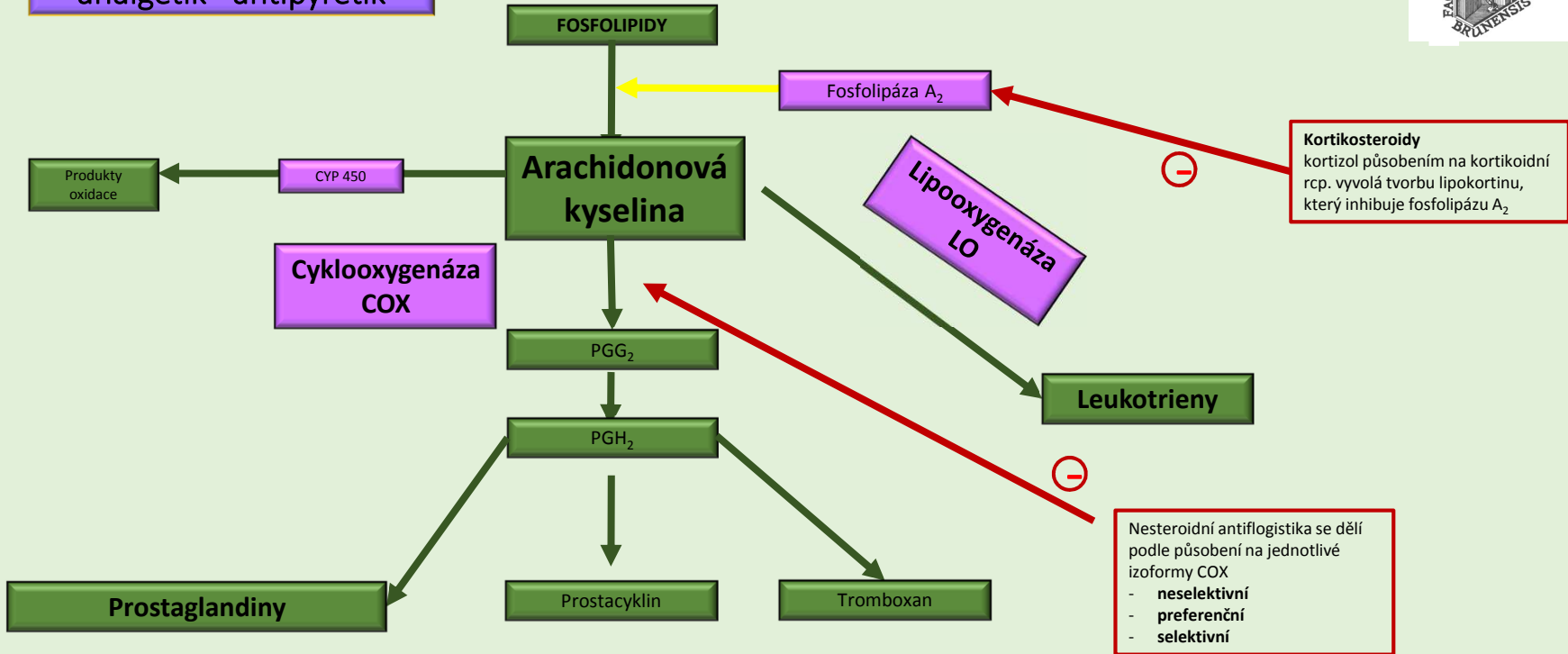
Arthur Eichengrün - izoloval léčivou látku v takové podobě, aby se dala vyrábět uměle.

Aspirin byl první synteticky vyráběný lék a jeden z prvních, který se užíval v tabletách.

1971 – popsán mechanismus účinku ASA anglický lékař a farmakolog John Robert Vane

1982 - udělena Nobelova cena

Mechanismus účinku analgetik - antipyretik



Kortikosteroidy
kortizol působením na kortikoidní rcp. vyvolá tvorbu lipokortinu, který inhibuje fosfolipázu A₂

Nesteroidní antiflogistika se dělí podle působení na jednotlivé izoformy COX

- neselektivní
- preferenční
- selektivní

Mechanismus účinku analgetik – AP, NSAID

NSAID inhibují cyklooxygenázu COX  syntéza prostaglandinů (PGS).

PGS - vytvářeny v ohnisku zánětu, jsou zdrojem lokálních projevů zánětu: hyperemie, otok, zvýšená teplota, bolestivost aj...

Fyziologické funkce PGS - ochrana žaludeční sliznice, regulace tvorby žaludečního hlenu, regulace regenerační schopnosti sliznice, alkalická sekrece, regulace mikrocirkulace v ledvinách, regulace funkce krevních destiček apod.

COX 1 – konstitutivní – fyziologická forma, tvorba PGS, které zajišťují fyziologické funkce organismu trvale aktivní (gastroprotektivní účinky, destičkové funkce, vaskulární homeostáza, rovnováha vylučování sodíku a vody ledvinami)...

COX 2 – indukovaná - mediátory zánětu, vnímání bolesti, horečka

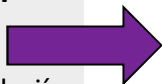
Během zánětu se produkce a aktivita COX1 nemění, ale množství COX2 se rychle zvyšuje a výsledkem je zvýšená produkce prostaglandinů.

COX 3 – varianta genetického sestřihu COX 1, výskyt - mozek, srdce, poměr produkce PGS COX-2/COX-3 : 25/1

Mechanismus účinku

Blokáda COX 2

- Účinky indukovaně tvořených prostaglandinů (COX2)
- (IL-1 a TNF α zvyšující aktivitu COX2)
- **PGE₁ a PGE₂ v hypotalamu nastavují vyšší tělesnou teplotu (horečka)**
- **Působí jako mediátory zánětu** způsobují dilataci cév (zarudnutí), zvyšují tělesnou teplotu, zvyšují permeabilitu cév (vzniká otok), potencují trvání a intenzitu bolesti vyvolanou histaminem a bradykininem.



Efekt :

Ovlivnění tělesné teploty
 Ovlivnění vedení a vnímání bolesti.
 Ovlivnění zánětlivé reakce.

Mechanismus nežádoucích účinků

Blokáda COX 1

Účinky konstitučně tvořených prostaglandinů (COX1)

- PGS - cytoprotektivní účinky na gastrointestinální trakt.
- Podporují hybnost a sekreci.
- Inhibují sekreci žaludeční kyseliny, stimulují sekreci mukusu a bikarbonátů.
- Stimulují sekreci vody a elektrolytů v lačníku, jsou žaludečními vazodilatátory a zvyšují slizniční krevní tok.



Efekt – manifestace NÚ

Projevy nežádoucích účinků NSAID se manifestují s různou intenzitou.

- indukce **dyspepsie** až vznik vředových lézí, resp. krvácení ze sliznice GIT.
- Krvácivé stavy jsou různého rozsahu od lehkého krvácení až po krvácení fatální.
- poškození sliznice tenkého a tlustého střeva u pacientů užívajících NSAID je jen o něco méně časté než poškození žaludku a dvanáctníku.
- Interval mezi začátkem užívání NSAID a vznikem slizničních lézí je velmi variabilní, od několika dnů až po roky, v počáteční fázi se objevují eroze a vřídky. Ty obvykle rychle vymizí po ukončení podávání NSAID.
- Může však dojít k hojení fibrózním procesem se vznikem zúženin nebo transverzálních membrán s následným rozvojem poruch střevní pasáže.
- Krvácení ze slizničních erozí může být masivní nebo skryté. Při těžším postižení může dojít až k perforaci tenkého či tlustého střeva.
- **Systémový efekt je pro vznik gastropatie rozhodující a není ovlivněn způsobem aplikace léku.**

Mechanismus nežádoucích účinků

Rizikové faktory pro vznik gastropatie

vředová choroba v anamnéze (i rodinné)

věk nad 65 let

současná terapie antiagregancii,
kortikoidy, antikoagulancii, SSRI

NSAID užívaná ve vysokých dávkách

krvácení do horní části GIT v anamnéze

přítomnost *Helicobakter pylori*

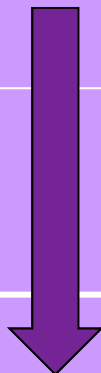
nespecifické střevní záněty

kouření, alkoholismus



Řešení NSAID gastropatie ??

- preferenční inhibitory COX II
- snížení dávky NSAID + tramadol
časový faktor x záměna ???
- selektivní inhibitory COX II
- NSAID + blokátory protonové pumpy
(neúčinné k ochraně distální části tenkého střeva
a tlustého střeva)
- paracetamol, opioidy, kombinace
- lokální aplikace NSAID
- metamizol, propyfenazon,



Mechanismus nežádoucích účinků

Blokáda COX 1

Účinky konstitučně tvořených prostaglandinů (COX1)

PGS E – kardiovaskulární systém:

Jsou silnými vazodilatátory cév,

zvyšují srdeční frekvenci a minutový srdeční objem.

Ovlivňují malé cévy včetně arteriol.

Prostaglandin F₂ snižuje periferní odpor, bez vlivu na krevní tlak.

PGA, PGE a PGI₂ snižují arteriální tlak.



Efekt – manifestace NÚ

Projevy nežádoucích účinků NSAID se manifestují s různou intenzitou.

Zvýšení krevního tlaku u normotenzních osob.

Zvýšení krevního tlaku u neléčených hypertoniků.

Snížení účinku antihypertenziv.

Zvýšené riziko kardiovaskulárních příhod.

Mechanismus nežádoucích účinků

Blokáda COX 1

Účinky konstitučně tvořených prostaglandinů (COX1)

PGS – ledviny :

význam pro udržení průtoku krve ledvinami.

Vazodilatace, hemodynamika.

PGE₂ - přímý inhibiční vliv na renální tubulární transport sodíku, podporuje průtok krve ledvinami.

Blokáda tvorby vazodilatačních PGS může navodit převahu endogenních vazokonstrikčních látek – angiotenzin II, vazopresin, NA

Aktivace T-lymf.

Efekt – manifestace NÚ

Projevy nežádoucích účinků NSAID se manifestují s různou intenzitou.

Podporují retenci solí a vody, inhibují reabsorpci chloridů a účinky ADH – vznik edému.

Podporují vznik hyperkalémie.

Poškození ledvin po podání NSAID je pozvolné a z počátku se projevuje jako porušená koncentrační schopnost ledvin, která může pokračovat do ireverzibilního poškození ledvin.

Poškození ledvin se vyskytuje častěji u žen a to hlavně u těch, které prodělaly časté infekce ledvin.

Poškození ledvin je častější u pacientů, používající různé kombinace analgetik.

U pacientů s městnavým srdečním selháním, chronickými poruchami ledvin, snižují NSAID prokrvení ledvin.

U predisponovaných pacientů může dojít i k akutnímu selhání ledvin.

Mechanismus nežádoucích účinků

Blokáda COX 1

Účinky konstitučně tvořených prostaglandinů (COX1)

PGS - fyziologické účinky pro zdárný průběh těhotenství

Podpora průchodnosti ductus arteriosus plodu

PGE₂ a PGF mají fyziologické účinky při porodu.

Kontrakce uteru.



Efekt – manifestace NÚ

KI : 3 trimestr, tlumení bolesti při porodu

Riziko kardiovaskulární toxicity plodu.

Riziko renální dysfunkce plodu.

Riziko prodloužení krvácení plodu i matky.

Mechanismus nežádoucích účinků

Blokáda COX 1

Účinky konstitučně tvořených prostanoidů (COX1)

blokáda syntézy Tromboxanu A₂-
(agregační účinek)

ireverzibilní, reverzibilní

Rozdílná délka účinku

- inhibice agregace destiček



Efekt – manifestace NÚ

Projevy nežádoucích účinků NSAID se manifestují s různou intenzitou.

drobné krvácení do kůže či sliznic, drobné krevní výrony,
prodloužení doby krvácení.

Ovlivnění INR,

Pozor - antiagregační, antikoagulační léčba.

Mechanismus nežádoucích účinků

Blokáda COX 1

Účinky konstitučně tvořených
prostanoidů (COX1)



Efekt – manifestace NÚ

Projevy nežádoucích účinků NSAID se manifestují s různou intenzitou.

Játra

- zvýšené transaminázy
- Reyův syndrom

CNS

- zmatenost
- závratě
- bolesti hlavy
- halucinace

Mechanismus účinku analgetik - antipyretik

Blokáda COX 1, 2

Převaha vlivu lipooxygenázy

Zablokováním cyklooxygenázové cesty se zvýší aktivita lipooxygenázy, která syntetizuje **leukotrieny**.



Efekt – manifestace NÚ

Leukotrieny jsou mediátory akutního i chronického zánětu neutrofilního – nespecifického, ale i alergického.

- Jejich farmakologická a prozánětlivá aktivita byla prokázána v respiračním, kardiovaskulárním i gastrointestinálním traktu.
 - **Leukotrieny společně s dalšími faktory patogeneze bronchiálního astmatu vyvolávají:**
 - vzestup cévní permeability a rozvoj edému,
 - ovlivňují produkci hlenu, buněčnou infiltraci,
 - bronchokonstrikce,
 - **u predisponovaných jedinců mohou vyvolat bronchokonstrikci až astmatický záchvat.**
- “Aspirinem indukované astma”
- kopřivka, rhinitida.

Framakokinetické vlastnosti

Většina NSAID se silně **váže na plazmatické bílkoviny** více než 98%.

Vazba na plazmatické bílkoviny NSAID může vytěsnit z vazby jiné látky – riziko lékových interakcí .

Biologický poločas eliminace NSAID

krátký biolog. poločas	střední biolog. poločas	dlouhý biolog. poločas
salicyláty	naproxen	piroxikam
diklofenak	kys. tiaprofenová	meloxikam
ibuprofen	nimesulid	retardované formy
ketoprofen	celecoxib	
indometacin	(retardované formy LF)	

Změna terapeutické hodnoty léčiv ve stáří

Koncepty léčiv potenciálně nevhodných ve stáří

- **NSAID** - obecně častější manifestace NÚ – gastrotoxicita, renální toxicita, hypertenze, kardiální selhávání, alergické reakce, pseudoalergické reakce.
- **indometacin** – nejtoxičtější NSAID ve stáří,
 - bolesti hlavy, závratě, spavost, únava, deprese.
- **naproxen, piroxikam** – dlouhý biologický poločas

Lék	Obvyklá dávka	Účinná doporučená dávka ve stáří
ibuprofen	400-800 mg 3-4xd	200 mg 3-4 x denně
diklofenak	100-200 mg/d	75 mg/d

OTC - analgetika

paracetamol, PAR (*Paralen[®], Panadol[®], Paramax[®] aj.*) → *tbl, cps, tbl eff, sacc, susp, supp*

D: 10–15 mg/kg à 4–6 hod

CAVE: játra, alkohol, nevědomé užívání více LP s paracetamolem

KI: těžká insuficience jater, akutní hepatitida!

acetylsalicylová kyselina, ASA (*Aspirin[®], Acylpyrin[®], Stacyl[®] aj.*) → *tbl, cps, tbl eff*

D: 400–1000 mg à 4–8 hod s/po jídle

CAVE: GIT, ledviny, srážlivost krve, LI

KI: vředy a krvácení GIT, astma, větší chirurgické výkony, MTX,

3. trim G, při horečce děti do 16 let.

OTC - analgetika

ibuprofen, IBU (*Brufen[®], Ibalgin[®], Nurofen[®] aj.*) → *tbl, cps, tbl dis, gra eff, sir, susp, plv sol, supp*

D: 200–400 mg à 4–6 hod s/po jídle

CAVE: GIT, ledviny, nadužívání, LI (jiná NSA, antikoagulancia, ginkgo)

KI: vředy a krvácení GIT v anam., 3. trim G, warfarin!

diklofenak (*Voltaren 25[®], Diclofenac AL 25[®], Veral 25[®]*) → *tbl, cps, supp*

D: 25–50 mg à 4–6 hod nalačno nebo s jídlem dle LP

CAVE: GIT, ledviny, srdce, LI

KI: vředy a krvácení GIT v anam., NSA vyvolané astma, ICHS, závažné selhání jater/ledvin/srdce (NYHA II-IV), 3. trim G

naproxen (*Nalgesin S[®], Etrixenal[®]*) → *tbl*

D: Etrixenal[®]: 500 mg a poté 250 mg à 6–8 hod s/po jídle

Nalgesin S[®]: 275 mg (sůl) à 8–12 hod s/po jídle

CAVE: GIT, ledviny, srdce, LI

KI: vředy a krvácení GIT v anam., NSA vyvolané astma, závažné selhání jater/ledvin/srdce, 3. trim G

dexketoprofen (*Dexoket[®]*) → *tbl, (gra sol)*

D: 25 mg à 8 hod

CAVE: GIT, ledviny, srdce, fototoxicita, LI

KI: vředy a krvácení GIT v anam., NSA vyvolané astma, závažné selhání jater/ledvin/srdce, IBD, 3. trim G, L

OTC -analgetické kombinace pro systémovou aplikaci

PAR 200 mg+ ASA 250 mg+ kofein 50 mg (*Acifein*[®]- 16+, *Thomapyrin*[®]- 12+)

D: ½–2 tbl à 4–6 hod s jídlem (max. 3(<15 l.)–6 tbl/den)

PAR 250 mg+ ASA 250 mg+ kofein 50 mg (*Migralgin*[®]- bez horečky 12+, jinak 17+)

D: 1–2 tbl à 4–6 hod s jídlem (max. 6 tbl/den)

PAR 325 mg+ guajfenezin 130 mg+ kofein 70 mg (*Ataralgin*[®]- 15+)

D: 1–2 tbl à 4–6 hod (max. 6 tbl/den)

PAR 500 mg+ kofein 65 mg (*Paralen extra*[®], *Panadol extra*[®]- 12+)

D: 1–2 tbl à 4–6 hod (max. 6–8 tbl/den)

ASA 450 mg+ kofein 65 mg (*Acylcoffin*[®])

D (16+): 1–2 tbl à 4–8 hod (max. 8 tbl/den)

propyfenazon 300 mg+ PAR 150 mg+ kofein 50 mg (*Valetol*[®]- 15+)

D: 1–2 tbl a dále 1 tbl à 4–6 hod (max. 5 tbl/den)

propyfenazon 150 mg+ PAR 250 mg+ kofein 50 mg (*Saridon*[®]- 12+)

D: 1–2 tbl à 6–8 hod (max. 6 tbl/den)

Kombinované přípravky v symptomatické léčbě nachlazení a chřipky



Hlavní účinná látka	Vedlejší účinné látky	Farmakoterapeutická skupina
Paracetamol	+ fenylefrin	sympatomimetikum, (<i>Tantogrip citrón[®]</i> , <i>Tantogrip pomeranč[®]</i>)
	+ vitamín C + fenylefrin	vitamín sympatomimetikum, (<i>Coldrex horký nápoj[®]</i> , <i>Coldrex junior[®]</i>)
	+ fenylefrin + extrakt z třapatky nachové	sympatomimetikum imunostimulans, (<i>Paralen grip horký nápoj[®]</i>)
	+ fenylefrin + kofein	sympatomimetikum koanalgetikum, (<i>Paralen grip chřipka a bolest[®]</i>)
	+ fenylefrin + kofein + vitamín C + terpin	sympatomimetikum, koanalgetikum vitamín, Expektorans, (<i>Coldrex tbl. [®]</i>)
	+ fenylefrin + dextrometorfan	sympatomimetikum antitusikum, (<i>Paralen grip chřipka a kašel[®]</i>)
	+ pseudoefedrin	sympatomimetikum, (<i>Panadol plus grip[®]</i>)
	+ pseudoefedrin + dextrometorfan	sympatomimetikum antitusikum, (<i>Paralen plus[®]</i>)
	+ chlorfenamin + vitamín C	antihistaminikum vitamín
	+ kofein + chlorfenamin	koanalgetikum, (<i>Grippostad[®]</i>) Antihistaminikum, (<i>Humex cold[®]</i>)
	+ guaifenezin + kofein	expektorans, myorelaxans Koanalgetikum, (<i>Ataralgin[®]</i>)
	+ guaifenezin + fenylefrin	expektorans, myorelaxans Sympatomimetikum, (<i>Theraflu[®]</i> , <i>Vicks[®]</i>)
	+ propyfenazon + kofein	analgetikum-antipyretikum Koanalgetikum, (<i>Saridon[®]</i>)
Ibuprofen :	+ pseudoefedrin	Sympatomimetikum, (<i>Robicold[®]</i>)
	+ fenylefrin	Sympatomimetikum, (<i>Ibalgin grip[®]</i>)
Kyselina acetylsalicylová	+ vitamín C	Vitamín, (<i>Aspirin C[®]</i>)

Lokálně aplikovaná OTC analgetika

ibuprofen 5% gel/crm (Dolgit®- 14+, Ibalgin®- 12+) D: 3–4× denně 4–10 cm dle vel. plochy, jemně vetřít.

diklofenak 1% gel (Voltaren®, Almiral®, Flector®, Olfen®, Veral® aj.- vše 14+) D: 3–4× denně 2–4 g dle vel. plochy, jemně vetřít, empl (Olfen®, Flector®- obě 16+) D: 2× denně nalepit
4% drm sol (Diky®- 14+) D: 4–5 stříků 3× denně (max. 15 stříků/den)

naproxen 10% gel (Emoxen®- 12+) D: 2–6× denně asi 4 cm dle vel. plochy, jemně vetřít

nimesulid 3% gel (Aulin®- 12+) D: 2–3× denně asi 3 g (6 cm) dle vel. plochy, jemně vetřít

indometacin 1% gel (Indobene®- 14+) D: 3–4× denně 1–5 g dle vel. plochy, jemně vetřít
1% drm sol (Elmetacin®- dosp.) D: 3–5× denně (max. 7,5 ml/den)

piroxikam 1% crm (Hotemin®- 14+) D: 3–4× denně 1–3 cm dle vel. plochy, jemně vetřít

kapsaicin 2,89% empl (Capsicolle®) D: nalepit na max. 8 hod, lze 3× denně max. týden

hydroxyethyl-salicylát 3%+ tct arnicae 10% drm sol (Arnidol®- 15+) D: 2–3 stříky a zopakovat za 10 min nebo obvaz, 3× denně

diethylamin-salicylát 10%+ **myrtekain** 1% crm (Algesal®- 12+) D: 2–3× denně

diethylamin-salicylát 5%+ **aescin** 1% gel (Reparil®) D: 1–3× denně

CAVE: velká plocha → systémové účinky, NE na rány a sliznice!

Neopioidní analgetika

- V analgetické indikaci NSAID se má začít s malou dávkou látky a vyzkoušet její účinnost a případnou nesnášenlivost/toxicitu.
- Při bolestech bránících spánku, lze dávku podat na noc.
- Většinou stačí týdenní podávání určité látky na zjištění její vhodnosti pro daného pacienta.
- Po zmírnění příznaků by mělo podání látky ve snížených dávkách, přerušení aplikace by mělo nastat po vymizení příznaků.
- Pokud nenastane požadovaný účinek do týdne, měla by být látka zaměněna za jinou, protože existují **různé odpovědi pacientů i na látky strukturálně hodně podobné**.
- NSAID by měly být používány jako **monoterapie** – kombinace různých účinných látek nevede ke zvyšování účinku, pouze se prohlubují nežádoucí účinky.
- Racionální kombinace NSAID + A-A + koanalgetika + opioidydalší léčiva psychofarmaka, antihistaminika
- **Většina NSAID je zhruba stejně účinná, proto by měly být rozlišovány hlavně podle snášenlivosti a manifestace nežádoucích účinků.**

Neexistuje nejlepší analgetikum pro všechny pacienty, pro konkrétního pacienta mohou být nalezena jedna či více nejlepších látek.

Děkuji za pozornost

