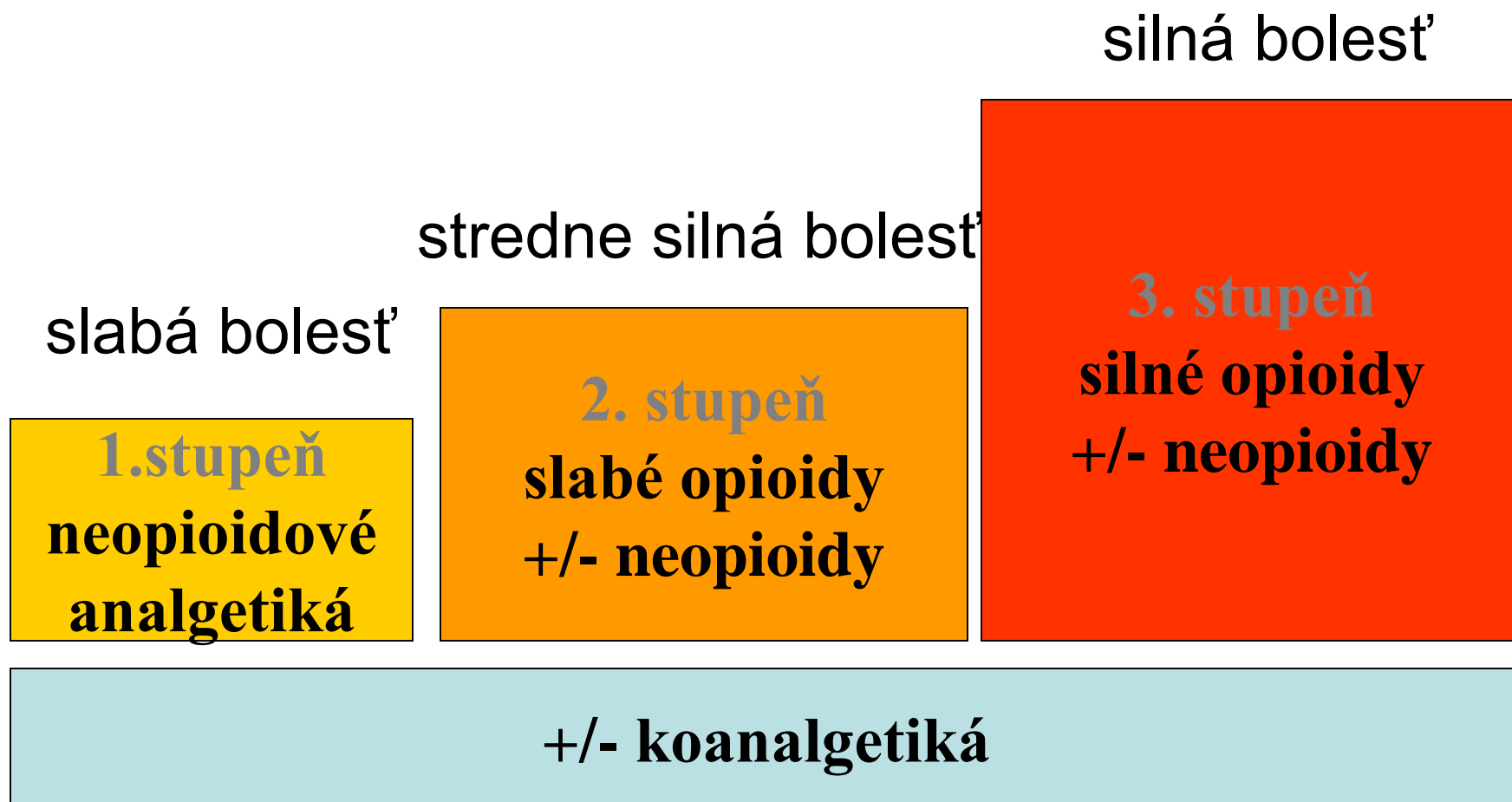


Analgetický rebrík WHO (1986)



Princípy aplikácie analgetík akútna bolesť

- Obrátený analgetický rebrík
- Od najsilnejších – k najslabším analgetikám
- Od invazívnejších spôsobov aplikácie k menej invazívnym

Princípy aplikácie analgetík – 5 P - chronická bolesť

1. Perorálne
2. Podľa hodín (pravidelné časové intervaly)
3. Podľa vzostupného rebríka
4. Dávku individuálne titrovat' proti bolesti
5. Venovat' pozornosť detailom (NÚ)


Lieková forma

- Rýchly nástup účinku – krátke trvanie
(p.o. – tbl, kvapky)
- Retardované formy – s postupným uvoľňovaním –
účinko 12-24 hodín
(p.o. - tbl, cps)

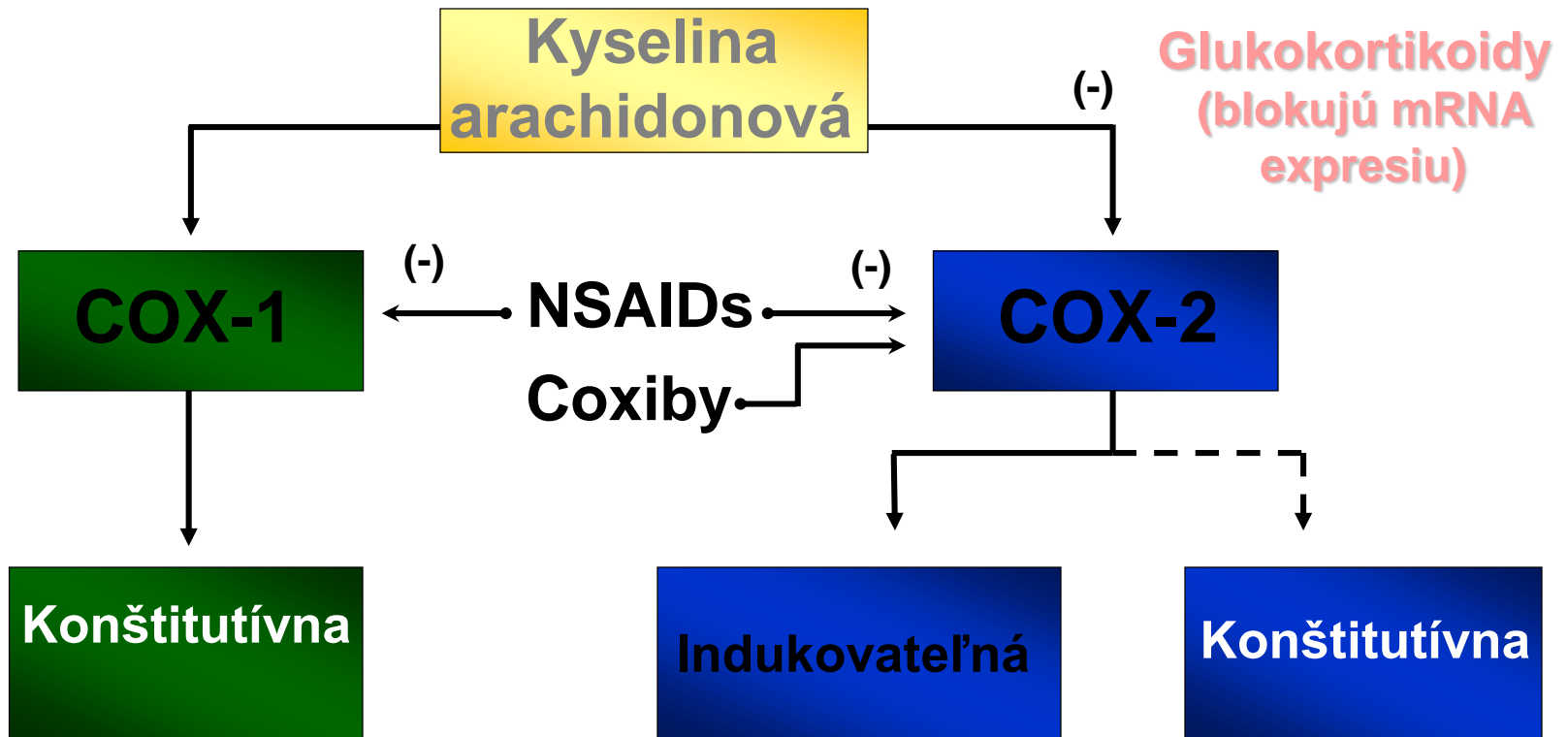


1. NSA, paracetamol, metamizol

História vývoja NSAIDs

- **Predprostaglandínové obd. (1949 - 1971)**
 - fenylbutazón, indometacín, ...
- **Prostaglandínové obd. (1971 – doteraz)**
 - 2 izoformy cyklooxygenázy 
 - COX-1**
 - COX-2 (1991)**
 - Cox 3 CNS

Cyklooxygenáza



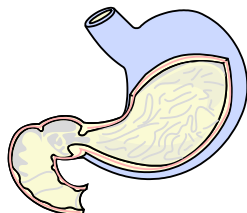
- cytoprotekcia slizníc GIT
- obličky – renálny prietok
- agregácia trombocytov

- zápal
- bolesť
- horúčka

- mozog, miecha
- obličky
- ovária, uterus
- kosti ...

Nežiaduce účinky NSAIDs

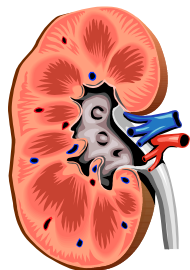
GIT (COX-1) najmä pri dlhodobom užívaní



menej časté v liečbe akútnej POB

- **Dyspepsia (všetky liekové formy)**
- **Anémia – Erózie, GI krvácanie**
- **Vredy – krvácanie / perforácia**

Renálne (COX-1, COX-2)



- **↑ reabsorpcia Na, ↓ GF (?)**
- **Hypertenzia, edémy, srdcové zlyhanie**
- **RI – akútna / chronická**
- **Rizikovní pacienti - aj v poop.období**

Anti-Trombocytárne (COX-1)



- **zvyšujú krvné straty (koxiby nie)**

Pľúcne (COX-1, COX-2)

- **10% astmatikov = aspirín senzitívni**

Opatrenia

- včasné zaradenie PPI resp. antacid do liečby,
- vhodná galenická forma – enterosolventné, acidorezistentné, mikropoletové alebo retardované formy (vstrebávanie až v tenkom čreve)
- effervescentné formy - uvoľňovaním CO₂ zvyšujú prekrvenie sliznice žalúdka, čím sa urýchľuje nie len vstrebávanie, ale aj nástup účinku.
- stupeň poškodenia GIT závisí najmä od plazmatickej hladiny NSA v plazme – **ide teda o systémový efekt**, a gastrotoxicita sa môže prejaviť **aj po parenterálnom a rektálnom podaní NSA**

Delenie NSAIDs

1. selektívne COX-1 inhibítory

(ASA v nízkych dávkach < 325 mg)

2. neselektívne COX inhibítory

(diklofenak, ibuprofen, ketoprofen, piroxikam...)

3. preferenčné COX-2 inhibítory

(meloxikam, nimesulid, etodolak)

4. selektívne COX-2 inhibítory – „COXIBY“

Parenterálne formy: Almiral 75 mg inj.

Neodolpasse inf.

Ketonal inj., Ibuprofen inf

NSAIDs – heterogénna skupina

- Slabé kyseliny
 - A. Salicyláty
 - B. Propionáty – ibuprofen, flurbiprofen, ketoprofen, ketorolac, naproxen, kys. tiaprofenová...
 - C. Acetáty – indometacín, diklofenak ...
 - D. Antraniláty – kys. mefenamová, kys. tolfenamová, kys. tiaprofenová
 - E. Oxikamy – piroxikam, meloxikam
 - F. Pyrazolóny – metamizol
- Neutrálne - nabumeton

NSAIDs - farmakológia

- Slabé kyseliny, lipofilné molekuly
- Dobrá absorpcia z GIT
- Silná väzba na plazmatické bielkoviny –
(↓albumín = vyššia voľná/účinná koncentrácia)
- Analgetická dávka < antiflogistická dávka
- **Stropový efekt !** – max. 1,5-2 násobok doporučovanej terapeutickkej dávky
- Nekombinovať medzi sebou

NSAIDs v liečbe akútnej bolesti

- **Step down**
- **multimodálna (balansovaná) analgézia**

Princíp: **1+1=3** (Rawal, 2003)

↙ často ↓ spotrebu opiátov (p.o., p.e., epid.) o **40%**
↑ kvalitu analgézie

(priekaznosť EBM – úroveň A,B)

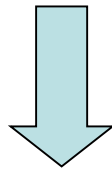
- rôzne liekové formy (p.o., i.m., i.v., supp.)
- bolusovo / kontinuálne (PCA) + slabé opioidy
- preemptívne pôsobenie
- cena

Analgesic and dose (mg)	Number of patients in comparison	Percent with at least 50% pain relief	NNT
Paracetamol 1000 + Codeine 60	197	57	2.2
Rofecoxib 50	675	54	2.3
Diclofenac 50	738	63	2.3
Naproxen 440	257	50	2.3
Ibuprofen 400	4703	56	2.4
Pethidine 100 (intramuscular)	364	54	2.9
Morphine 10 (intramuscular)	946	50	2.9
Naproxen 550	169	46	3.0
Naproxen 220/250	183	58	3.1
Ketorolac 30 (intramuscular)	359	53	3.4
Paracetamol 500	561	61	3.5
Paracetamol 1000	2759	46	3.8
Paracetamol 600/650 + Codeine 60	1123	42	4.2
Paracetamol 650 + Dextropropoxyphene (65 mg hydrochloride or 100 mg napsylate)	963	38	4.4
Aspirin 600/650	5061	38	4.4
Paracetamol 600/650	1886	38	4.6
Tramadol 100	882	30	4.8



NSA prax – 30 miliónov pac.

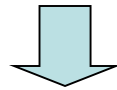
- Populácia starne – ↑výskyt OA, RA, vertebrogénne ochorenia
- Dobrá účinnosť
- Pestrá paleta liekových foriem
- Dostupnosť aj bez Rp



boom coxibov

COX-2 selektívne inhibítory

- Celecoxib (molekula r. 2002) – p.o liečba OA a RA
- Rofecoxib VIGOR (2000) ROF/NAP
APROVe (2004) 2x vyššie riziko KV príhod



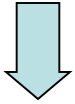
30.9.2004
celosvetovo stiahnutý

- Etoricoxib, valdecoxib, parecoxib, lumiracoxib
- Nimesulid – Fínsko, Španielsko (*hepatotoxicita*)

EMEA 2002-2004 Európske prehodnocovanie
prínosov/rizika

KI – EMEA (www.emea.eu.int.)

COX-1



protromb. TXA2 (VK)

COX-2



~~antitromb. Pgl2 (VD)~~

- KI pre ICHS (NYHA III-IV) a NCMP
- KI pre etoricoxib – a. hypertenzia
- Pozor u pac. s **RF** pre ochorenie srdca
- Aktívny vred
- Nenahrádzajú ASA v prevencii och. KVS

Paracetamol

- nemá antiflogistický efekt !

Analgetický účinok je centrálny – aktivácia descendentných serotoninergných dráh, prostredníctvom svojich aktívnych metabolitov (p-aminophenolu) pravdepodobne ovplyvňuje aj kanabinoïdné receptory.

Antipyretický efekt - inhibíciou COX-2 (hipocampus)

- analgetická dávka > ako antipyretická

1g

0,5g

- maximálna denná dávka - 4g krátkodobo
- 2g dlhodobo
- patrí medzi najbezpečnejšie analgetiká (polymorbídni, geriatrickí ...)

Metamizol

- analgetické, antipyretické a **spazmolytické** účinky
- inhibícia COX – metamizol veľmi slabo neselektívne inhibuje COX-1/COX-2, ale je to účinok tak slabý, že v podmienkach zápalu je klinicky nevýznamný,
- inhibuje pravdepodobne predovšetkým COX-3 v CNS, čím znižuje hladinu PgE2 a tým i senzitivitu a excitabilitu nociceptorov na účinky mediátorov bolesti.
- aktivácia endokanabinoidového systému – aktívne metabolity metamizolu sú agonistami kanabinoidných receptorov typu 1, ktoré sú súčasťou DIS
- aktiváciou endogénneho opioidového systému

Metamizol - indikácie

- nociceptívna viscerálna bolesť brucha a hrudníka, ktoré sú spojené so spazmom dutých orgánov alebo ich distenziou.
- neuropatická – kontinuálna pálivá bolesť - nádorovej i nenádorovej etiológie.
- nemigrenózných bolestí hlavy
- vhodne sa kombinuje s paracetamolom, NSA, opioidmi.

NSA, paracetamol – liekové formy

- NSA - rôzne liekové formy

rýchlo účinkujúce - orosomukoid forma – meloxicam

retardované formy – 12-24 hodinový účinok

Dlhodobu preferenčnú COX2 - nimesulid – 7-15 dní !!!

- meloxicam

NSA – stropový efekt !

Nekombinovať navzájom

2. Stupeň tramadol, kodeín, DHC

- **Tramadol** - rýchlo účinkujúce formy - orosomukoid
 - retardované formy 12 hod
 - 24 hod

(max. denná dávka 400-600 mg)

tramadol + paracetamol

37,5 mg + 325 mg 75 mg + 650 mg

- **Dihydrokodeín** 60mg/90mg/120mg tbl

kodeín + paracetamol - už v registrácii

Tramadol

- 40% aktivity - ako parciálny agonista μ -receptorov
- 60% aktivity - ako nepriamy α_2 -agonista a inhibítor spätného vychytávania serotonínu a noradrenalínu (čo ho robí vhodným i pre liečbu neuropatickej bolesti)
- aj antagonista NMDA receptorov, antagonista 5-HT_{2C} receptorov, antagonista nikotínových a muskarínových M1 a M2 receptorov
- dávkovanie 1mg/kg i.v.
- Maximálna denná dávka 400 (600) mg

2. Opioidy

- r. 1973 receptory: **mi, kappa, delta**
- endogénne opioidy: endorfíny, enkefalíny, dynorfíny
- hlavné miesta účinku:
 - C vlákna** - periférne zakončenia
 - SGR-lamina I (ZRM)** - 70% mi, 24% delta, 6% kappa
(hyperpolarizácia postsyn. membrány)
 - CNS - PAG, FR, nc. raphe** - ↑ DIS
- agonista, parciálny agonista, antagonist
- slabé op. – tramadol
- silné op. – MO, FNL, SUF, meperidin,

OR – periférne nervové vlákno



- nervové vlákna typu A,C

- permeabilita perineuria je zvýšená v zapálených tkanivách

Opioidy – farmakológia

- Tlmia vnímanie bolesti
- Emocionálne ukludnenie, eufória, dysfória
- Mióza – nevzniká tolerancia
- Útlm dýchania, útlm kašľa, bronchokonstrikcia
- Nauzea, zvracanie
- Pokles TK, bradykardia
- Obstipácia
- Spazmus sfinkterov
- Pruritus, urtika

Slabé opioidy - mí agonisti

Tramadol – mí-1 agonista s malou afinitou + SNRI

- met. P – O-demetyltramadol = 2-4 x účinnejší
- 100% biologická dostup. aj po p.o. chronickej aplikácii
- nie útlm DC, hemodynamická stabilita, menej obštipuje
- nevýhoda: slabá analgetická aktivita, nauzea a zvracanie,

ale

pri kombinácii s ondasetronom - ↓ účinku tramadolu

Výhodná kombinácia s paracetamolom

Dávkovanie: 1-2 mg/kg a 4-6 hod.

Silné opioidy – mí agonisti – I.

- **Morfín** - klasický štandard, nízka cena
 - metabolit: morfín 6-glukuronid (aktívny)
 - vylučovanie obličkami
- pestrá paleta liekových foriem
(inj. i.v.. **s.c.**- dávka 0,1 mg/kg – efekt 4 hodiny)
- **Piritramid** – dlhší účinok ako MO, i.m., s.c., nie renálna eliminácia, dávka 15-30 mg (i.v. 7,5-22,5 mg)
- **Petidín, meperidín** - + alfa2-SM
 - krátkodobý účinok, ale kumuluje sa
 - metabolit: norpetidín – neurotoxicita
 - Dávka: 1 mg/kg – a 4 hod., max. 300 mg/deň
- FNL, SUFNL** - met. P – farmakologicky neaktívny NorFNL

SPC Sufenta

3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný roztok na intravenózne a epidurálne podanie.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1. Terapeutické indikácie

Intravenózna forma lieku Sufenta sa používa buď ako podpora analgézie k zmesi oxid dusný/kyslík alebo ako samostatné anestetikum u ventilovaných pacientov. Je zvlášť vhodná na dlhšie trvajúce a bolestivejšie výkony, kde sa pre zachovanie kardiovaskulárnej stability vyžaduje silnejšia analgézia. Sufenta je vhodná aj na epidurálne podávanie počas spinálnej anestézie.

Indikácie pre INTRAVENOZNE podanie:

- podpora analgézie počas úvodu a na udržanie vyváženej celkovej anestézie.
- anestetikum na úvod a na udržanie anestézie u pacientov počas veľkých chirurgických výkonov.

Indikácie pre EPIDURÁLNE podanie:

- tlmenie pooperačnej bolesti vo všeobecnej, hrudnej alebo ortopedickej chirurgii a po cisárskych rezoch;
- doplnkové analgetikum k epidurálne podávanému bupivakaínu pri pôrodných bolestiach a pri normálnom pôrode.

4.2. Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie lieku Sufenta sa stanovuje individuálne podľa veku, telesnej hmotnosti, fyzického stavu, základného ochorenia, užívania iných liekov a podľa druhu chirurgického výkonu a anestézie. Pre určenie prídavných dávok sa zohľadňuje účinok úvodnej dávky.

INTRAVENOZNE PODANIE

- Aby sa predišlo bradykardii, odporúča sa tesne pred úvodom do anestézy podať intravenózne malú dávku anticholinergika. Na prevenciu nauzey a dávenia sa môže podať droperidol.

- Použitie ako podporné analgetikum

Liek Sufenta v dávkach 0,5-5 µg / kg zabezpečuje intenzívnu analgéziu u pacientov vyžadujúcich chirurgické výkony, znižuje odpoveď sympatiku na chirurgickú stimuláciu a udržiava kardiovaskulárnu stabilitu. Dĺžka účinku závisí od dávky. Pri dávke 0,5 µg/kg trvá asi 50 minút. Doplnkové dávky 10 - 25 µg sa upravujú individuálne u každého pacienta podľa potreby a predpokladanej potrebnej dĺžky operačného výkonu.

- Použitie ako anestetikum

Liek Sufenta podaný v dávkach ≥ 8 µg/kg vyvoláva spánok a udržiava prehĺbenú analgéziu závisiacu od dávky bez použitia ďalších anestetík. Pri chirurgických výkonoch sú znížené hormonálne reakcie a reakcie sympatiku.

Na udržanie kardiovaskulárnej stability počas anestézie zvyčajne postačujú dodatočné dávky 25 - 50 µg.

EPIDURÁLNE PODANIE

Pred podaním lieku Sufenta je potrebné overiť správne umiestnenie ihly alebo katétra v epidurálnom priestore.

- Použitie na tlmenie pooperačnej bolesti

Počiatková dávka 30 - 50 µg zvyčajne zabezpečí adekvátne tlmenie bolesti až na 4 až 6 hodín. V prípade odoznievania analgézie sa môžu opakovane podať dodatočné bolusy 25 µg.

3. Koanalgetiká

Ketamín

- nekompetitívny antagonista NMDA receptorov
- dôležitý prvok prevencie sekundárnej hyperalgézie, lebo

ZRM: glutamát  NMDA receptor

Intratekálne – neskvalitní analgéziu, len zvýrazní NÚ

Epidurálne – potencovanie a predĺženie analgézie

Dnes: skôr i.v. nízke dávky

Kortikoidy – dexametazón

4-16 mg i.v. – IND: hemoroidy, prsníky?

Lidokain – systémové podanie

- IND: Veľká brušná chirurgia a črevné operácie
- blokáda Na kanálov periférnych nociceptorov
- skrakuje pooperačný ileus
- priaznivý vplyv na hojenie popálenín
- Dávkovanie: 1,5-1,0 mg/kg v krátkodobej infúzii pred OP, kontinuálna infúzia 0,02mg/kg/min

Ďakujem za pozornosť